

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE ANTIRRETROVIRALES Y ANTICONVULSIONANTES: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA¹

ANTIRETROVIRALS AND ANTICONVULSANTS DRUG INTERACTIONS: A CASE REPORT AND A CURRENT LITERATURE REVIEW

² Juan Carlos Lozano Becerra.

Resumen

Las interacciones entre medicamentos antirretrovirales y anticonvulsivantes son un problema frecuente en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH. Presentamos un caso clínico de interacción entre la terapia antirretroviral y fenitoína, efectuamos una revisión de la literatura.

Palabras clave: interacciones medicamentos, antirretrovirales, anticonvulsivantes, VIH, Colombia

Abstract

Drug interactions between antiretrovirals and anticonvulsants are frequently observed during the care of HIV patients. Here, we describe a case of phenytoin-antiretroviral drug interactions and make a current review of related literature.

Key words: antiretrovirals, anticonvulsants, drugs interactions, HIV, Colombia

Recibido el 14/05/2012

Aprobado 06/06/2012

1. Reporte de caso.

2. MD. MSc, Especialista en medicina interna, consultor independiente de programas VIH-SIDA. juanclozanob@yahoo.fr

INTRODUCCIÓN

El uso de anticonvulsionantes es frecuente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estado avanzado. Los estudios realizados en los años 90 encontraron una prevalencia de hasta 10 % de síndromes convulsivos en esta clase de pacientes, debidos generalmente, a secuelas de infecciones oportunistas del sistema nervioso central (toxoplasmosis cerebral, criptococcosis meníngea), de tumores (linfomas), de la encefalopatía por HIV, o de causas incidentales como la epilepsia primaria o las secuelas de trauma craneal¹. Además del uso asociado a la prevención de los ataques epilépticos, los anticonvulsionantes se usan en este grupo de pacientes para el manejo del dolor en la neuropatía periférica, como estabilizadores del humor o en el manejo de cefaleas resistentes al tratamiento². El uso de estos medicamentos y de la terapia antirretroviral (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) en la práctica diaria, está condicionado por la aparición de interacciones medicamentosas clínicamente significativas, que de no ser tenidas en cuenta pueden volver inefectivo el tratamiento o aumentar el riesgo de toxicidad secundaria a fármacos^{1,3}.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente del sexo masculino de 43 años de edad, a quien le fue diagnosticada una infección por VIH hace 6 años en el ámbito de una meningoencefalitis por *criptococco*. Durante la hospitalización el paciente presentó convulsiones tónico-clónicas generalizadas que fueron tratadas con fenitoína. La meningitis fue adecuadamente tratada con anfotericina B, introduciéndose una profilaxis con fluconazol oral para evitar recidivas. La meningoencefalitis dejó como secuela un síndrome convulsivo secundario y una disminución de la agudeza auditiva bilateral. Para evitar la aparición de nuevas convulsiones se decidió continuar indefinidamente con la fenitoína. En el momento de ser dado de alta, el tratamiento consistía, además del fluconazol en la administración de trimetoprim-sulfametoxazol, como prevención primaria de la neumocistosis. Como el paciente tenía un valor de CD4 de 65 células por μl y una carga viral de 5 log, el paciente fue remitido al Servicio de Infectología de una Institución Prestadora de Servicios (IPS) privada de la capital, donde se inició una terapia antirretroviral con 300 mg diarios de lamivudina, 600 mg diarios de zidovudina y 800 mg diarios de lopinavir con 200 mg diarios de ritonavir. La evolución clínica del paciente fue favorable, pero el paciente desarrolló una falla inmunológica (conteo de CD4 de 80 células por μl) y

viroológica (4,6 log), a pesar de un buen cumplimiento de la terapia triple. Por este motivo, se decidió efectuar un nuevo cambio de la terapia antirretroviral; se suspendió el inhibidor de las proteínas y la zidovudina, y se inició en su lugar 400 mg diarios de nevirapina, 80 mg diarios de estavudina, y se continuó con 300 mg diarios de lamivudina, además del tratamiento con 200 mg diarios de fluconazol, 160 mg - 40 mg diarios de trimetoprim-sulfametoxazol y 300 mg diarios de fenitoína. El paciente continuó estando libre de síntomas pero, a pesar del cambio terapéutico, no se observó una adecuada respuesta inmunológica o virológica (conteos de CD4 siempre inferiores a 100 células por μl y carga viral de 3,08 log). Un año después se decidió efectuar una modificación de la terapia antirretroviral. Se propuso un nuevo esquema con darunavir 1.200 mg con ritonavir (100 mg), abacavir 600 mg y efavirenz, sin tener cuenta la terapia con fenitoína, y sin hacer una prueba genética de resistencia.

Al hacer el control de la carga viral a los cuatro meses del inicio del esquema darunavir-ritonavir, abacavir y efavirenz, esta resultó indetectable, y los valores de CD4 empezaron a normalizarse progresivamente, alcanzando valores superiores a 200 células por μl . El paciente fue enviado al neurólogo para efectuar una reevaluación de la terapia con fenitoína. El paciente asistió a la consulta externa de neurología de uno de los hospitales públicos de la capital, donde después de la evaluación clínica se le pidió una tomografía cerebral y un electroencefalograma. El especialista decidió continuar con el tratamiento con fenitoína hasta tener el resultado de los exámenes paraclínicos, y de laboratorio que el paciente no pudo realizar por ciertos tecnicismos en la manera como se escribieron los diagnósticos en las órdenes diligenciadas por el especialista.

DISCUSIÓN

La mayoría de los anticonvulsionantes de primera generación (carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) se metabolizan en el hígado por medio del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450)^{1,3}. Los inhibidores de las proteínas y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son también sustratos de este sistema enzimático^{1,3}. No solamente los anticonvulsionantes y los antirretrovirales se comportan como sustratos, sino que pueden inducir o inhibir el sistema enzimático. El ejemplo más conocido es el de la interacción de la fenitoína con los inhibidores de la proteína, mediante el cual la fenitoína se comporta como un inductor enzimático del citocromo P450 isoenzima CYP3A, causando una baja de las concentraciones plasmáticas y aumentando

el riesgo de falla terapéutica y de aparición de resistencias^{1,3}. Teóricamente, este problema podría ser manejado con un aumento de la dosis del medicamento y el control de los niveles sistémicos pero en la práctica este enfoque es poco utilizado por la ausencia de datos concretos^{1,3}. Además, el efecto es bilateral y ciertos antirretrovirales, como el efavirenz, pueden, a su vez, reducir las concentraciones de carbamazepina, exponiendo al paciente al riesgo de convulsiones².

En nuestro caso en particular, es probable que las interacciones medicamentosas entre el lopinavir y la fenitoína, y entre la nevirapina y la fenitoína hayan participado a las fallas de los esquemas terapéuticos. Existen estudios clínicos, de voluntarios sanos, que demuestran que la administración simultánea de lopinavir-ritonavir y fenitoína resulta en una interacción de dos vías a través de CYP450, con reducciones de las concentraciones séricas de ambos medicamentos⁴. También se ha observado en voluntarios sanos que la administración simultánea de nevirapina con fenitoína o carbamazepina, reduce significativamente la vida media del antiviral⁵. Recientemente, Okulicz, et al., demostraron que los pacientes con VIH con terapia antirretroviral, que utilizaban anticonvulsiantes de primera generación (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) tenían niveles subterapéuticos de antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de las proteínas) y un mayor riesgo de falla virológica². Existe una interacción potencial entre la fenitoína y el darunavir, con disminución de los niveles séricos de inhibidores de las proteínas. Si bien a las dosis prescritas en este paciente, que son dosis de terapia de rescate, es probable que esta interacción no sea significativa. La dosis utilizada en terapias de rescate es 50% superior a las utilizadas en los pacientes naïve y se asocia al uso de ritonavir, que actúa como refuerzo (booster) inhibiendo el CPY3A y aumentando la biodisponibilidad del medicamento⁶.

El adecuado manejo de los pacientes con VIH que sufren de un síndrome convulsivo implica la prescripción de medicamentos que no se degraden mediante el CYP450, como la gabapentina, la lamotrigina, el levetiracetam, la tigabina o el valproato^{1,3}. La recomendación del uso de estos medicamentos se basa en estudios farmacodinámicos y en reportes de casos. No existen estudios clínicos diseñados específicamente que prueben la eficacia de estos medicamentos en este tipo de pacientes⁷.

De todos los fármacos mencionados, solo el último está incluido en la lista de medicamentos vitales de la (OMS) y en el Plan Obligatorio de Salud (POS) de Colombia.

Sin embargo el uso de este medicamento en pacientes con infección por VIH, no está exento de riesgos. El valproato y la zidovudina utilizan el mismo mecanismo de desintoxicación a nivel hepático, la glucoronidación. Existen reportes en la literatura en que se demuestra que el valproato puede inhibir el metabolismo de la zidovudina produciendo un aumento significativo de las concentraciones de este medicamento, que causa una grave toxicidad hematológica secundaria⁸. Otro inconveniente importante del uso del valproato es su toxicidad hepática. El medicamento ha sido asociado, desde finales de los años 70, con casos esporádicos de hepatitis fulminante idiosincrática⁹. De los pocos elementos que se han asociado a los casos de toxicidad hepática grave, es el uso concomitante de otros medicamentos hepatotóxicos⁹.

La toxicidad hepática secundaria a la terapia antirretroviral está bien descrita, sobre todo, los casos secundarios al uso de nevirapina y a algunos inhibidores de las proteínas como ritonavir, saquinavir e indinavir¹⁰. El riesgo de presentar un daño hepático importante es mayor en los pacientes con una coinfección de virus de la hepatitis B y HIV o virus de la hepatitis C y HIV. Por lo tanto, el uso del valproato, en este grupo de pacientes, debe hacerse con un adecuado seguimiento de los parámetros hepáticos y con una vigilancia estrecha de la aparición de síntomas de hepatotoxicidad. El medicamento no debería ser utilizado en los casos de coinfección VIH y hepatitis B o VIH y hepatitis C, por el riesgo de toxicidad hepática grave. En la práctica, un medicamento de este tipo limita las opciones terapéuticas y aumenta el riesgo de hepatotoxicidad, y solo debe ser utilizado si otros medicamentos no están disponibles¹¹.

Un factor limitante en el uso de los nuevos anticonvulsiantes, ha sido el precio de los mismos, ya que se considera que los fármacos son demasiado costosos para ser incluidos en los programas de salud de los países de ingreso medio o bajo, como Colombia. De hecho el POS no incluye estos medicamentos. Sin embargo, la sentencia T-760-08 de la Corte Constitucional implica, en este caso que si el medicamento es requerido para garantizar la salud del paciente y es avalado por un comité técnico-científico, debe ser rembolsado por el Fosya¹², por lo cual no existe una real limitante para el uso de los nuevos anticonvulsiantes en este tipo de pacientes.

Además, en el contexto particular de los pacientes infectados por el VIH, el costo de estos medicamentos se revela ínfimo comparado con el de los nuevos antirretrovirales. Puesto que en Colombia el precio de los medicamentos

no está regulado, hemos hecho una búsqueda de los precios de los medicamentos en internet, y encontramos que un tratamiento con gabapentina (900 mg al día) cuesta cerca de Col\$160.000 al mes y con levetiracetam (1000 mg al día) cerca de Col\$325.000¹³. Estas cifras son muy inferiores al costo de un tratamiento con darunavir (1200 mg al día), cerca de Col\$1'000.000 al mes¹⁴.

Otro factor que frecuentemente no se menciona, son las consecuencias indirectas de las interacciones farmacológicas en la disminución del cumplimiento del tratamiento. El uso de una terapia infectiva, a pesar del cumplimiento estricto por parte del paciente de las indicaciones médicas, puede llevar a una pérdida de confianza en la terapia propuesta y a un deterioro de la relación médico-paciente. Estos dos últimos factores son reconocidos como barreras a la adecuada toma de medicamentos, que aumentan el riesgo de una falla terapéutica¹⁵. Además de los factores descritos, en nuestro medio existen otras barreras no descritas en la literatura, como la dificultad práctica para tener acceso a los medicamentos debido a las múltiples autorizaciones de los diversos comités de las Entidades Promotoras de Salud (EPS) y al inadecuado surtido de los fármacos antivirales de última generación no incluidos en el POS.

CONCLUSIÓN

Las interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y otros fármacos, como las estatinas, los inhibidores de la bomba de protones, los anticonvulsivos, etc., son frecuentes en la práctica cotidiana. El riesgo de una falla de la terapia constituye un riesgo real: los especialistas que trabajan con pacientes con VIH deben ser conscientes de su existencia y de las implicaciones que tiene en la curación de este tipo de pacientes. Actualmente, existen bases de datos disponibles en internet, como, por ejemplo, *lexi-interact* ligado al *up to date* o *hiv-drugsinteractions.org* de la Universidad de Liverpool: si no se cuenta con la experiencia necesaria en este tipo de pacientes, estas bases de datos deben consultarse antes de prescribir fármacos a pacientes en terapia antirretroviral.

FINANCIACIÓN Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Este reporte es independiente, no ha recibido financiación externa, ni existen conflictos de interés por declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romanelli F, Jennings HR, Nath A, Ryan M, Berger J. Therapeutic dilemma: the use of

- anticonvulsants in HIV-positive individuals. *Neurology*. 2000;54:1404-7.
2. Okulicz JF, Grandits GA, French JA, George JM, Simpson DM, Birbeck GL, et al. Virologic outcomes of HAART with concurrent use of cytochrome P450 enzyme-inducing antiepileptics: A retrospective case-control study. *AIDS Res Ther*. 2011;8:18.
3. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia*. 2002;43:365-85.
4. Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz RJ, Robinson M, Gaedigk A, Kashuba AD. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1034-40.
5. L'homme RF, Dijkema T, van der Ven AJ, Burger DM. Brief report: Enzyme inducers reduce elimination half-life after a single dose of nevirapine in healthy women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:193-6.
6. Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naïve and -experienced patients. *HIV Clin Trials*. 2008;9:418-27.
7. Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, et al. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the ad hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology*. 2012;78:139-45.
8. Antoniou T, Gouch K, Young D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clin Infect Dis*. 2004;38:e38-40.
9. Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: A review. *Gut*. 1984;25:673-81.
10. Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006;44(Suppl.1):S132-9.
11. Kredt T, Maartens G. Therapeutic challenges: Interactions between anticonvulsants and

antirretrovirales. The South African Medicines Formulary (SAMF). 2006;24(9).

12. Corte Constitucional Colombiana. Derecho a la salud. Sentencia T760-08. Fecha de consulta: 16/05/2011? Disponible en: <http://www.corte-constitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08.htm>.
13. PLM Farmacias. Lista de precios de medicamentos, Gabapentine, Levetiracetam. Fecha de consulta: 16/05/2011? Disponible en: <http://www.plmfarmacias.com/colombia/farmaprecios/Productos.aspx>.
14. Unidad Administrativa Especial, Comisión de Regulación en Salud UAE-CRES. Efectividad, seguridad y análisis económico de darunavir y etravirina en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH). Informe Técnico 114, noviembre de 2011.
15. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, et al. Adherence to HAART: A systematic review of developed and developing nations patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med.* 2006;3:e438.
16. 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.
17. Foisy M, Tseng A. Northern Alberta Program. Actual and predicted interactions between anticonvulsants and protease inhibitors/non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI's). Drug Interactions from Toronto General Hospital. Updated, April 2011. Fecha de consulta: 16/05/2011? Disponible en: www.hivclinic.ca.
18. Honda M, Yasuoka A, Aoki M, Oka S. A generalized seizure following initiation of nelfinavir in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection, suspected due to interaction between nelfinavir and phenytoin. *Intern Med.* 1999;38:302-3.
19. Honda M, Yasuoka A, Aoki M, Oka S. A generalized seizure following initiation of nelfinavir in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection, suspected due to interaction between nelfinavir and phenytoin. *Intern Med.* 1999 Mar; 38(3):302-3

ANEXO

Medicamento	Interacción con Fenitoina	Referencia
Efavirenz	Interacción bilateral con disminución de las concentraciones de Efavirenz y aumento de los niveles de Fenitoina	16
Nevirapina	Disminución de la vida media de Nevirapina	4
Lopinavir / Ritonavir	Interacción bilateral con riesgo de disminución de la concentración sea de la Fenitoina sea del IPS, riesgo de falla virológica y de convulsiones	5
Atazanavir	Inducción potencial de citocromo CYP3A4 con disminución potencial de los niveles del IPS	17
Nelfinavir	Inducción potencial de citocromo CYP3A4 con disminución potencial de los niveles del IPS	17
Indinavir	Interacción bilateral con riesgo de disminución de la concentración sea de la Fenitoina sea del IPS, riesgo de falla virológica y de convulsiones	18
Darunavir	Inducción potencial de citocromo CYP3A4 con disminución potencial de los niveles del IPS	17
Saquinavir	Inducción potencial de citocromo CYP3A4 con disminución potencial de los niveles del IPS	16

Tabla1. Interacciones entre la Fenitoina y antirretrovirales



UNIVERSIDAD
EL BOSQUE

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido

DIVISIÓN DE POSGRADOS Y FORMACIÓN AVANZADA

DOCTORADO

- Doctorado en Bioética

MAESTRÍAS

- Bioética
- Docencia de la Educación Superior
- Ciencias Básicas Biomédicas
- Psicología
- Psiquiatría Forense
- Salud Pública
- Salud Sexual y Reproductiva

ESPECIALIZACIONES EN EDUCACIÓN

- Docencia Universitaria

ESPECIALIZACIONES EN ODONTOLOGÍA

- Cirugía Oral y Maxilofacial
- Endodoncia
- Ortodoncia
- Odontología Pediátrica
- Operatoria Dental Estética y Materiales Dentales
- Patología Oral y Medios Diagnósticos
- Periodoncia y Medicina Oral
- Prosthodontia Énfasis en Odontología Estética

ESPECIALIZACIONES EN PSICOLOGÍA

- Psicología Clínica y Autoeficacia Personal
- Psicología Clínica y Desarrollo Infantil
- Psicología del Deporte
- Psicología Ocupacional y Organizacional
- Psicología Social, Cooperación y Gestión Comunitaria
- Psicología Médica y de la Salud
- Psicología Criminológica Única en Colombia

ESPECIALIZACIONES INTERDISCIPLINARIAS

- Bioética
- Epidemiología General
- Epidemiología Clínica
- Filosofía de la Ciencia
- Gerencia de la Calidad en Salud
- Gerencia de Proyectos
- Higiene Industrial
- Salud Familiar y Comunitaria
- Salud Ocupacional
- Salud y Ambiente

ESPECIALIZACIONES EN INGENIERÍA

- Diseño de Redes Telemáticas
- Gerencia de Producción
- Gerencia de Proyectos
- Salud y Ambiente
- Seguridad de Redes Telemáticas



www.uelbosque.edu.co

Teléfonos (1)648 90 00 - 01 8000 11 30 33 - postgrados@unbosque.edu.co

Carrera 7b Bis 132 - II Centro de Servicios Integrales, Edificio Fundadores - Bogotá D.C.