

Antirretrovirales como sustratos, inductores e inhibidores del citocromo P-450, glucuronidación (UGT), glicoproteína-P (P-gp) y otros transportadores.

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
ITINN	Efavirenz	CYP2B6, 3A4 Glucuronidación UGT1A1 UGT2B7	CYP3A4 CYP2C19 (<i>in vivo; voluntarios sanos</i>) CYP 2B6 Glucuronidación (UGT1A1) Autoinduce su propio metabolismo	CYP2C9 y 2C19 (<i>in vitro</i> ; sin embargo, <i>in vivo</i> ha habido informes contradictorios tanto de exposiciones aumentadas como disminuidas a sustratos de estas enzimas coadministrados con efavirenz. El efecto neto no está claro). 3A4 (<i>in vitro</i>) CYP2C8 UGT1A9 y UGT1A4 (<i>in vitro</i>) P-gp
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con efavirenz (ver tabla 27.5) ^b : en general fármacos que sean sustratos de CYP3A4 de estrecho margen terapéutico. Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de efavirenz. No se recomienda el <i>Hypericum</i> ni el <i>Gingko biloba</i> . Medicamentos que prolongan el QT. En general efavirenz es inductor enzimático moderado y puede reducir las concentraciones de otros fármacos.		
	Nevirapina	CYP3A4, 2B6, 2D6 Glucuronidación P-gp	CYP3A4 (induce su propio metabolismo), 2B6 P-gp	--
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con nevirapina (ver tabla 26.5) ^b : Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de nevirapina. No se recomienda el <i>Hypericum</i> ni el <i>Gingko biloba</i> . En general nevirapina es inductor enzimático moderado y puede reducir las concentraciones de otros fármacos.				
Etravirina	Etravirina	CYP3A4, CYP2C9/19 CYP2C18 glucuronidación (UGT1A3 y UGT1A8) (No es sustrato de P-gP)	CYP3A4 (débil)	CYP2C9/19 (débil) P-gp (débil)
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con etravirina (ver tabla 26.5) ^b : Inductores potentes que pueden reducir las concentraciones de etravirina. No se recomienda el <i>Hypericum</i> ni el <i>Gingko biloba</i> . En general etravirina es inductor enzimático débil y puede reducir las concentraciones de otros fármacos.		

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
ITINN (cont.)	Rilpivirina	CYP3A4 (No es sustrato de P-gP)		P-gp (<i>in vitro</i>; aunque no afectó la farmacocinética de digoxina, no se puede descartar acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigaran: precaución) MATE-2K (<i>in vitro</i>; significado clínico incierto)
	<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con rilpivirina (ver tabla 27.5)^b: en general, fármacos que puedan aumentar el metabolismo de rilpivirina (inductores del CYP3A4) o alterar el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones contraindicados)(nota: puede darse con antihistamínicos H2 tipo ranitidina: 12 horas antes o 4 horas después de rilpivirina; con antiácidos: 2 horas antes o 4 horas después de rilpivirina).</p> <p>Nota: en voluntarios dosis mayores a las terapéuticas de RPV (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongaron el intervalo QTc en el ECG. A la dosis de 25 mg/24h no se produce efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT. Usar con precaución conjuntamente con medicamentos que tienen un riesgo conocido de <i>Torsade de Pointes</i>.</p>			
	Doravirina	CYP3A	No es de esperar que se produzcan interacciones relevantes con los sustratos del citocromo P-450 ni a nivel de transportadores. Es inductor débil de CYP3A4: precaución con sustratos sensibles como tacrolimus o sirolimus (los niveles de estos inmunosupresores podrían reducirse levemente).	
	<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con doravirina (ver tabla 26.5)^b Inductores potentes del CYP3A4. Con inductores moderados como rifabutina, aumentar la dosis de doravirina a 100 mg/12h. Con inhibidores del CYP3A4 no se requiere ajuste de dosis.</p>			
IP	Atazanavir	CYP3A4 Glucuronidación P-gp	CYP2C8 (con ATV/r) Una interacción clínicamente importante entre ATV/r y los sustratos del CYP2C8 es poco probable. ‡	CYP3A4 CYP2C8 (débil) ‡ UGT 1A1 ‡ y UGT 1A3 P-gp (moderado)***
	Darunavir/r	ver ritonavir		
	Fosamprenavir/r	ver ritonavir		
	Indinavir/r	ver ritonavir		
	Lopinavir/r	ver ritonavir		
	Ritonavir	CYP3A4>CYP2D6 P-gp	CYP1A2, 2B6 2C19 (potente) y en menor medida 2C9, 2C8 (in vivo), glucuronidación (UGT1A4) Autoinduce su propio metabolismo.	CYP3A4 (potente) y 2D6 P-gp (potente inicialmente; puede reducirse en el transcurso del tiempo)***
	Saquinavir/r	ver ritonavir		
Tipranavir/r (en estado de equilibrio)*	CYP3A4 P-gp	1A2 (moderado) 2C9 (leve) CYP2B6 glucuronidación P-gp (efecto inhibidor significativo tras primera dosis y efecto inductor mínimo tras uso continuado)	CYP3A4 intestinal (potente) CYP3A4 hepático (moderado) 2D6 (potente) CYP2C8.**	

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
IP (cont.)	IP/r	<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con IP potenciados con ritonavir (ver tabla 26.5)^b:</p> <p>Con ATV/r: fármacos que puedan alterar el pH gástrico: inhibidores de la bomba de protones -IBP- contraindicados. Si IBP inevitable, ATV/r 400/100 mg/24h y estrecha monitorización. La dosis diaria del IBP no debe exceder 20 mg de omeprazol o su equivalente y debe administrarse 12 antes de ATV/r. (Nota: en pacientes que no estén tomando tenofovir pueden administrarse antihistamínicos H2 sin superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor, equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día como máximo, considerar ATV/r 400/100 mg/24h. En pacientes que estén tomando tenofovir, si se administra una antihistamínicos H2 dosificar ATV/r 400/100 mg/24h y no superar 40 mg/12h de famotidina o equivalente. Es preferible administrar ATV/r 10 horas después ó 2 horas antes de los antihistamínicos H2. Los antiácidos deben administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de atazanavir)</p> <p>Evitar también fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante CYP3A4 ó CYP2D6, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante.</p> <p>Con ATV/r, LPV/r y SQV/r: Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT</p>		
	ATV no potenciado [¥]	CYP3A4 Glucuronidación P-gp	CYP2C8 (con ATV/r) Una interacción clínicamente importante entre ATV/r y los sustratos del CYP2C8 es poco probable. ¥	CYP3A4 CYP2C8 (débil) ¥ UGT 1A1 ¥y UGT 1A3 P-gp (moderado)***
		<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con atazanavir no potenciado (ver tabla 27.5)^b:</p> <p>En general, fármacos que puedan aumentar el metabolismo de atazanavir (inductores del CYP3A4) o alterar el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones -IBP-contraindicados). (nota: puede darse con antihistamínicos H2 tipo ranitidina: 10 horas antes o 2 horas después de atazanavir; Los antiácidos deben administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de atazanavir)</p> <p>Evitar fármacos que puedan prolongar el intervalo QT.</p>		
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtide	<p>Al ser un péptido se elimina mediante catabolismo proteico. No es sustrato ni influye en la actividad del citocromo P-450.</p> <p>Ausencia de interacciones clínicamente importantes.</p> <p>Niacina (se recomienda precaución por riesgo de respuesta inmune excesiva a nivel epidérmico)</p>		
Antagonistas CCR5	Maraviroc	CYP3A4 P-gp	<p>Otros medicamentos que actúan sobre el CYP3A4 pueden modificar las concentraciones de maraviroc. Sin embargo, es poco probable que maraviroc modifique las concentraciones de otros fármacos.</p> <p>Maraviroc <i>in vitro</i> inhibe la P-gp. Maraviroc no afectó la farmacocinética de digoxina; sin embargo, no se puede descartar un acúmulo de otros sustratos más sensibles de la P-gp como dabigatran.</p>	
		<p>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con maraviroc (ver tabla 27.5)^b:</p> <p>En general, combinaciones de dos inductores enzimáticos importantes (p.ej: rifampicina+efavirenz)</p>		

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
Inhibidores de la integrasa del HIV	Raltegravir	UGT1A1 (No es sustrato del citocromo P-450) P-gp no juega un papel importante	--	<i>In vitro</i> : no inhibe UGT1A1 ni UGT2B7; sin embargo según un estudio clínico, <i>in vivo</i> puede existir cierta inhibición de la UGT1A1 (probablemente poca importancia clínica) No inhibe P-gp
	Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con raltegravir (ver tabla 27.5) ^b : No se recomienda su administración con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio (ni simultáneos ni espaciados) ni con metales catiónicos como el zinc (Nota: en cambio los suplementos de carbonato calcio no interaccionan de forma importante) No se han descrito otras asociaciones contraindicadas o no recomendadas con raltegravir. Con rifampicina, la ficha técnica del producto recomienda valorar aumento de dosis de RAL a 800 mg/12h; se está investigando la posibilidad de mantener la dosis estándar. No hay datos con otros inductores potentes del UGT1A1 como carbamazepina, fenobarbital o fenitoina. La dosificación 1200 mg/24h al tener una Cmin menor es más sensible a la presencia de inductores: no asociar a inductores potentes. Con RAL una vez al día evitar antiácidos ya sea juntos o separados, incluso los de calcio. (ver tabla 27.5) ^b			
	Dolutegravir	UGT1A1 (mayoritario) CYP3A4 (minoritario) In vitro es sustrato de UGT1A3, UGT1A9 y de los transportadores BCRP y P-gp		Transportadores OCT2 y MATE 1. (La inhibición de los transportadores OAT1 y 3 probablemente carezca de importancia clínica in vivo) [‡] P-gp: una interacción parece poco probable No inhibe UGT1A1 ni 2B7. [‡]
Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con dolutegravir (ver tabla 27.5) ^b : en general, fármacos que puedan aumentar su metabolismo (inductores del CYP3A4) o que contengan cationes como los antiácidos, preparados multivitamínicos y sean administrados simultáneamente. DTG debe administrarse 2h antes ó 6h después de los cationes o suplementos/preparados multivitamínicos. Con carbonato de calcio o fumarato ferroso puede administrarse el DTG conjuntamente con el antiácido siempre que se tomen con alimentos. En presencia de resistencia a INI, evitar estos productos.				
	Bictegravir	CYP3A y UGT1A1. P-gp y BCRP	--	OCT2 y MATE1 (carece de importancia clínica)
	Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con bictegravir (ver tabla 27.5) ^b : los fármacos que puedan disminuir su metabolismo (inhibidores de ambos: UGT1A1 y CYP3A4) como atazanavir no se recomiendan. Los que pueden aumentar su metabolismo (inductores de ambos: UGT1A1 y CYP3A4) como rifampicina o Hypericum están contraindicados. Precaución con fármacos que puedan inhibir a la vez P-gp y BCRP (como macrolidos, ciclosporina, verapamilo, dronedarona, glecaprevir/pibrentasvir, entre otros). Suplementos que contengan magnesio y/o aluminio y sean administrados simultáneamente (debe administrarse bictegravir 2h antes o administrarse con alimentos 2h después de los antiácidos que contengan magnesio y/o aluminio). Tampoco debe administrarse concomitantemente con suplementos de hierro en condiciones de ayuno (se debe administrar bictegravir al menos 2 horas antes de la administración de suplementos de hierro, o tomarse los dos juntos con alimentos). En cambio, con carbonato cálcico no se produce interacción			

Actualización octubre 2019 www.interaccionesvih.com (ver “aviso legal” y “términos y condiciones”) en nuestra web.

		importante
--	--	------------

Clase	Antirretroviral	§ Es sustrato de:	§ Es inductor de:	§ Es inhibidor de:
	Elvitegravir (ver también cobicistat, que se emplea como potenciador farmacocinético)	CYP3A4 (mayoritario) UGT1A1/1A3 (minoritarios)	Inductor de escasa potencia sobre CYP2C9 y UGT e Inductor débil de CYP3A4	Inhibidor débil de P-gp
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con elvitegravir (ver tabla 27.5) ^b : en general, evitar fármacos que puedan reducir su eficacia (inductores del CYP3A4) o los antiácidos (espaciando 4h el antiácido se evita esta interacción). (ver también cobicistat)		
Potenciador farmacocinético:	Cobicistat	CYP3A4 (mayoritario) CYP2D6 (minoritario) (no es sustrato de UGT)	A diferencia de ritonavir, no se espera que cobicistat induzca al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1. Debe tenerse en cuenta cuando se sustituye ritonavir por cobicistat en presencia de fármacos que empleen estas vías metabólicas.	CYP3A4 (potente) CYP2D6 (débil) P-gp (potencia similar a RTV) BCRP en intestino MATE1 OATP1B1 y OATP1B3 en hígado
		Asociaciones contraindicadas o no recomendadas con elvitegravir/cobicistat, atazanavir/cobicistat y darunavir/cobicistat (ver tabla 27.5) ^b : evitar fármacos de estrecho margen terapéutico que sean metabolizados mayoritariamente mediante el CYP3A4, que pueden acumularse y presentar toxicidad importante. No se recomienda la administración concomitante de cobicistat con medicamentos que son inductores potentes, moderados o débiles del CYP3A dado que puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones del fármaco potenciado pudiendo dar fracaso terapéutico.		

§ Se indican en **negrita** los datos procedentes de la **ficha técnica del producto (FT)**.

¥ Datos procedentes de la ficha técnica americana de los productos.

*Los efectos de TPV/r sobre el CYP3A4 y la P-gp son complejos y diferentes tras la primera dosis o en estado de equilibrio estacionario (dosis múltiples). Tras la primera dosis inhibe de forma leve el CYP1A2 y el CYP2C9, inhibe de forma moderada el CYP3A4/5 hepático, el CYP2D6 y la P-gp intestinal e inhibe de forma potente el CYP3A4 intestinal. En estado de equilibrio inhibe de forma moderada del CYP3A4/5 hepático, inhibe de forma potente el CYP2D6 y el CYP3A4/5 intestinal, induce el CYP1A2 y el CYP2C9 y tiene efecto mínimo inductor sobre la P-gp. El efecto neto de TPV/r sobre las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos del CYP3A4 y de la glicoproteína-P dependerá de la afinidad por los mismos y es difícil de establecer.

** Precaución: datos contradictorios con ritonavir.

*** Potencia inhibidora inversamente proporcional a la IC₅₀: LPV/r 10,3 mcM > NFV 19,9 mcM > RTV 39,6 mcM > ATV 67,8 mcM > SQV 100 mcM > APV/IDV/DRV > 100 mcM.

^b**Fuentes de información adicional sobre interacciones:** <http://www.interaccionesvih.com>, <http://www.hiv-druginteractions.org/>, <http://app.hivclinic.ca/>, <http://www.hivmedicationguide.com/> así como la ficha técnica de los fármacos y la información ofrecida por paneles de expertos, autoridades sanitarias y las distintas compañías farmacéuticas.

Actualización octubre 2019 www.interaccionesvih.com (ver “aviso legal” y “términos y condiciones”) en nuestra web.