

## Ús de fàrmacs per al tractament antiretroviral

Data de redacció: **juny de 2000**

En el proper número: **Contracepció hormonal d'urgència.  
Topiramàt.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut**

**Directora** M. Antònia Viedma i Martí. **Subdirector** Antoni Gilabert i Perramon. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

**Redacció** Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

**Comitè científic** Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

**Secretària tècnica** Silvia Vila Florensa

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:  
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

El desenvolupament de nous fàrmacs per al tractament de la infecció pel VIH, i les pautes de tractament antiretroviral amb diversos fàrmacs, han millorat molt el pronòstic d'aquesta malaltia. Aquests fàrmacs, no obstant, poden produir reaccions adverses i ser causa de nombroses interaccions. Per això, tot i que el tractament i el seguiment dels pacients amb SIDA i infeccions associades és funció de l'atenció especialitzada, cal que el metge d'atenció primària en conegui les principals característiques i problemes que poden donar-se amb aquests fàrmacs.

### Consideracions generals del tractament antiretroviral

El tractament antiretroviral retarda la progressió de la malaltia i augmenta la supervivència dels pacients. El seu objectiu és disminuir la virèmia durant el màxim de temps possible per sota dels límits de detecció dels mètodes de diagnòstic (< 50 cò-

pies/ml). Actualment es recomana iniciar el tractament al més aviat possible, segons la càrrega viral (concentració de l'ARN del VIH al plasma) i el recompte de CD4. Atès que hi ha diverses estratègies amb una eficàcia similar, cal individualitzar els fàrmacs seleccionats segons la càrrega viral, el recompte de CD4, el tractament antiretroviral previ, altres malalties de base, la tolerància i el risc d'interaccions farmacològiques, entre altres factors. Per tal de reduir el risc d'aparició de resistències, cal bloquejar totalment la multiplicació viral, i per això es recomana emprar tres fàrmacs [*Med Clin (Barc)*, 110, 109-116, 1998; *JAMA*, 283, 381-390, 2000].

L'adhesió al tractament és molt important per al seu èxit, perquè sinó s'afavoreix l'aparició de soques resistents. L'elevat nombre de comprimits i de preses, els efectes indesitjats freqüents, sobretot a l'inici del tractament, i la presència d'infeccions oportunistes en les fases avançades de la malaltia fan més difícil el compliment.

A la taula 1 s'hi resumeixen els tres grups d'antiretrovirals i s'hi esmenten les especialitats comercialitzades i les dosis habituals recomanades. Els anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa (ANITI) competeixen amb els nucleòsids i són incorporats a l'ADN viral. Els inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI) interfereixen directament en l'activitat de

**Taula 1.** Antiretrovirals disponibles i dosis recomanades.

Fàrmac	Especialitat	Dosi
<b>Anàlegs nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa</b>		
Abacavir (ABC)	Ziagen <sup>®</sup>	300 mg cada 12 h
Didanosina (ddI)	Videx <sup>®</sup>	200 mg cada 12 h o bé 400 mg al dia <sup>a</sup>
Estavudina (d4T)	Zerit <sup>®</sup>	40 mg cada 12 h <sup>b</sup>
Lamivudina (3TC)	Epivir <sup>®</sup>	150 mg cada 12 h <sup>c</sup>
Zalcitabina (ddC)	Hivid <sup>®</sup>	0,75 mg cada 8 h
Zidovudina (ZDV)	Retrovir <sup>®</sup>	200 mg cada 8 h o bé 300 mg cada 12 h
Zidovudina més lamivudina	Combivir <sup>®</sup>	1 comp (300 mg ZDV+150 mg lamiv.) cada 12 h
<b>Inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa</b>		
Delavirdina <sup>d</sup>	Rescriptor <sup>®</sup>	400 mg cada 8 h
Efavirenz (EFV)	Sustiva <sup>®</sup>	600 mg al dia
Nevirapina	Viramune <sup>®</sup>	200 mg cada 12 h
<b>Inhibidors de la proteasa</b>		
Amprenavir <sup>d</sup>	Agenerase <sup>®</sup>	1200 mg cada 12 h
Indinavir	Crixivan <sup>®</sup>	800 mg cada 8 h
Nelfinavir	Viracept <sup>®</sup>	750 mg cada 8 h o bé 1250 mg cada 12 h
Ritonavir	Norvir <sup>®</sup>	600 mg cada 12 h o bé 100-400 cada 12 h <sup>e</sup>
Saquinavir	Invirase <sup>®</sup>	600 mg cada 8 h
	Fortovase <sup>®</sup>	1200 mg cada 8 h

- <sup>a</sup> En els pacients de menys de 60 kg, la dosi recomanada és de 125 mg cada 12 h o bé 250 mg al dia.
- <sup>b</sup> En els pacients de menys de 60 kg, la dosi recomanada és de 30 mg cada 12 h.
- <sup>c</sup> En els pacients de menys de 50 kg, la dosi recomanada és de 2 mg/kg cada 12 h.
- <sup>d</sup> No comercialitzats a Espanya.
- <sup>e</sup> Quan s'utilitza en combinació amb un altre IP.

2 es descriuen els principals avantatges i inconvenients d'algunes d'aquestes combinacions. Tots els **anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa**, excepte la didanosina (que es pot prendre un cop al dia i en dejú), s'han de pendre en dues o tres preses al dia, la seva absorció no s'altera amb presència d'aliments i són els que menys interaccionen amb altres fàrmacs. Les combinacions d'**inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa** amb ANITI o IP tenen un efecte additiu inhibidor de la multiplicació viral *in vitro*. Les resistències als INNTI es desenvolupen ràpidament si s'utilitzen sols o només amb un ANITI; es poden desenvolupar resistències encreuades entre ells. No s'han descrit resistències encreuades entre els

l'enzim. Els inhibidors de la proteasa (IP) inhibeixen l'enzim responsable de tallar els precursors de les proteïnes virals i afavoreixen la formació de virions no infectius (*Prescriber's J*, 40, 10-19, 2000).

Les pautes de tractament antiretroviral inicial habitualment emprades inclouen la combinació de 2 ANITI amb un IP o bé amb un INNTI. A la taula

**Taula 2.** Avantatges i inconvenients d'algunes pautes de tractament antiretroviral.

Pauta	Avantatges	Inconvenients
2 ANITI <sup>a</sup> + 1 IP <sup>b</sup>	Llarga experiència d'ús	Complex, alt nombre de comprimits <p>Compromet l'ús posterior dels IP</p> Toxicitat a llarg termini
2 ANITI + 1 INNTI <sup>c</sup>	Retarda l'ús dels IP <p>Pocs comprimits</p>	Manquen dades a llarg termini <p>Compromet l'ús posterior d'INNTI</p>
2 ANITI + 2 IP	Alta potència <p>Dosificació útil</p>	Alt nombre de comprimits <p>Compromet l'ús posterior dels IP</p> Desconeixement de la toxicitat a llarg termini

<sup>a</sup> ANITI = anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa

<sup>b</sup> IP = inhibidors de la proteasa

<sup>c</sup> INNTI = inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa

Taula 1. Avantatges i inconvenients d'algunes pautes de tractament antiretroviral.

l'administració d'almenys dos antiretrovirals (zidovudina, lamivudina i, en alguns casos, indinavir) de manera precoç durant 4 setmanes.

Taula 2. Avantatges i inconvenients d'algunes pautes de tractament antiretroviral.

## Interaccions dels antiretrovirals

L'ús de tractaments combinats comporta un augment del risc que es produeixin **interaccions farmacològiques**. En prescriure un fàrmac a un pacient que està rebent tractament antiretroviral, cal pensar que es poden produir interaccions, sobretot farmacocinètiques, que poden modificar l'efecte del tractament antiretroviral, o bé el dels altres fàrmacs administrats de manera concomitant. Les interaccions poden afectar diversos processos. Es pot alterar l'**absorció**, sobretot amb els aliments, perquè alguns antiretrovirals (com indinavir) necessiten un pH àcid per absorbir-se i altres (com ritonavir i nelfinavir) necessiten la presència d'aliments per augmentar la seva absorció. No obstant, les interaccions més freqüents i amb més impacte potencial són per alteració de la **metabolització**; els antiretrovirals poden ser substrats d'inhibició i inducció enzimàtica i al mateix temps poden inhibir o induir la metabolització d'altres fàrmacs [*Med Clin (Barc)*, 113, 94-102, 1999].

Els **ANITI**, en general, no tenen interaccions clínicament rellevants amb altres fàrmacs ni amb els altres antiretrovirals, però poden disminuir l'absorció d'alguns antiretrovirals i d'altres fàrmacs si es prenen simultàniament (vegeu la taula 3).

Taula 3. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

Fàrmac	Reaccions adverses	Interaccions
<b>Anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la trancriptasa inversa (ANITI)</b>		
Abacavir	Reaccions d'hipersensibilitat	Manquen dades
Didanosina	Diarrea i trastorns gastrointestinals, neuropatia perifèrica, pancreatitis	Impedeix l'absorció d'indinavir
Estavudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zidovudina
Lamivudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zalcitabina
Zalcitabina	Neuropatia perifèrica, estomatitis, úlceres bucals	Cal evitar combinacions amb lamivudina
Zidovudina	Intolerància gastrointestinal, anèmia, neutropènia, miopatia	Cal evitar combinacions amb estavudina
<b>Inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI)</b>		
Delavirdina	Erupció cutània, neutropènia	Inhibició P450
Efavirenz	Efectes neuropsiquiàtrics, mareig, malsons, insomni, erupció cutània	Inducció/inhibició citocrom P450
Nevirapina	Erupció cutània, hipersensibilitat, alteracions hepàtiques	Inducció citocrom P450
<b>Inhibidors de la proteasa (IP)</b>		
Amprenavir	Diarrea i trastorns gastrointestinals, alteracions hepàtiques, hiperlipidèmia,	Metabolitzats pel CYP3A4 i la seva metabolització pot ser inhibida per antifúngics imidazòlics, macròlids, suc de pomelo, antidepressius.
Indinavir	lipodistròfia perifèrica, resistència a la insulina	Inhibició del citocrom P450 (CYP3A4, CYP2C19); el ritonavir n'és el més potent.
Nelfinavir		El ritonavir també inhibeix el CYP2D6.
Ritonavir		
Saquinavir	Litiasi i insuficiència renal (indinavir)	

Taula 4. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

Les interaccions per inhibició de la metabolització tenen una repercussió clínica important per als **INNTI** i per als **IP**, perquè s'eliminen de l'organisme majoritàriament per biotransformació hepàtica i, a més, tenen un efecte inhibidor o inductor sobre diversos isoenzims d'aquest citocrom, principalment el CYP3A4. Els fàrmacs inductors enzimàtics, com la rifampicina i alguns antiepilèptics (barbitúrics i carbamazepina), augmenten la metabolització dels INNTI i dels IP, de manera que en disminueixen l'eficàcia, amb el risc conseqüent d'aparició de resistències. La metabolització d'aquests fàrmacs també pot ser inhibida per inhibidors enzimàtics com cimetidina, macròlids (eritromicina, claritromicina), antifúngics imidazòlics (ketoconazol, fluconazol, itraconazol), suc de pomelo o antidepressius (fluvoxamina, nefazodona), de manera que n'augmenten la toxicitat.

Els IP, a més, són inhibidors de diversos isoenzims del citocrom P450. El ritonavir n'és el més potent i el saquinavir el més dèbil; la delavirdina (INNTI) també inhibeix la metabolització d'altres fàrmacs. En conseqüència, poden donar lloc a un augment de la toxicitat d'antidepressius, antihistaminics H<sub>1</sub> (risc d'arítmies), antipsicòtics, benzodiazepines, cisaprida (arítmies), immunosupressors (cicloporina, tacròlim), i rifabutina (uveïtis). En canvi, la nevirapina i l'efavirenz actuen com a inductors enzimàtics i poden disminuir l'efecte dels inhibidors de la proteasa, antihistaminics H<sub>1</sub>, ciclosporina i rifabutina. Nelfinavir, ritonavir i nevirapina poden produir indució enzimàtica, i augmentar la metabolització dels contraceptius orals.

**Taula 3.** Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

Fàrmac	Reaccions adverses	Interaccions
<b>Anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la trancriptasa inversa (ANITI)</b>		
Abacavir	Reaccions d'hipersensibilitat	Manquen dades
Didanosina	Diarrea i trastorns gastrointestinals, neuropatia perifèrica, pancreatitis	Impedeix l'absorció d'indinavir
Estavudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zidovudina
Lamivudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zalcitabina
Zalcitabina	Neuropatia perifèrica, estomatitis, úlceres bucals	Cal evitar combinacions amb lamivudina
Zidovudina	Intolerància gastrointestinal, anèmia, neutropènia, miopatia	Cal evitar combinacions amb estavudina
<b>Inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI)</b>		
Delavirdina	Erupció cutània, neutropènia	Inhibició P450
Efavirenz	Efectes neuropsiquiàtrics, mareig, malsons, insomni, erupció cutània	Inducció/inhibició citocrom P450
Nevirapina	Erupció cutània, hipersensibilitat, alteracions hepàtiques	Inducció citocrom P450
<b>Inhibidors de la proteasa (IP)</b>		
Amprenavir	Diarrea i trastorns gastrointestinals, alteracions hepàtiques, hiperlipidèmia,	Metabolitzats pel CYP3A4 i la seva metabolització pot ser inhibida per antifúngics imidazòlics, macròlids, suc de pomelo, antidepressius.
Indinavir	lipodistròfia perifèrica, resistència a la insulina	Inhibició del citocrom P450 (CYP3A4, CYP2C19); el ritonavir n'és el més potent.
Nelfinavir		El ritonavir també inhibeix el CYP2D6.
Ritonavir		
Saquinavir	Litiasi i insuficiència renal (indinavir)	

Taula 4. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

## Efectes adversos

Tots els **anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa** poden produir acidosi làctica amb esteatosi hepàtica; tot i que és poc freqüent, aquest quadre pot ser greu. L'abacavir s'ha associat amb erupció cutània greu i síndrome d'Stevens Johnson. Cal vigilar l'aparició de neuropatia perifèrica quan s'administren juntament amb altres fàrmacs que també produeixen aquest efecte. Els efectes adversos més greus són els hematològics, sobretot a dosis altes; el tractament simultani amb fàrmacs hematotòxics (per ex., amfotericina B o pentamidina) augmenta el risc de toxicitat. Els **inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa** poden produir erupció cutània que pot ser greu; la nevirapina s'ha associat amb síndrome d'Stevens Johnson. Els **inhibidors de la proteasa** poden produir trastorns gastrointestinals, augment de transaminases, cefalea, parestèsies i erupció cutània. També s'ha descrit augment del risc de sagnat en hemofílics i una síndrome caracteritzada

Taula 5. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

Fàrmac	Reaccions adverses	Interaccions
<b>Anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa (ANITI)</b>		
Abacavir	Reaccions d'hipersensibilitat	Manquen dades
Didanosina	Diarrea i trastorns gastrointestinals, neuropatia perifèrica, pancreatitis	Impedeix l'absorció d'indinavir
Estavudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zidovudina
Lamivudina	Neuropatia perifèrica	Cal evitar combinacions amb zalcitabina
Zalcitabina	Neuropatia perifèrica, estomatitis, úlceres bucals	Cal evitar combinacions amb lamivudina
Zidovudina	Intolerància gastrointestinal, anèmia, neutropènia, miopatia	Cal evitar combinacions amb estavudina
<b>Inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI)</b>		
Delavirdina	Erupció cutània, neutropènia	Inhibició P450
Efavirenz	Efectes neuropsiquiàtrics, mareig, malsons, insomni, erupció cutània	Inducció/inhibició citocrom P450
Nevirapina	Erupció cutània, hipersensibilitat, alteracions hepàtiques	Inducció citocrom P450
<b>Inhibidors de la proteasa (IP)</b>		
Amprenavir	Diarrea i trastorns gastrointestinals, alteracions hepàtiques, hiperlipidèmia,	Metabolitzats pel CYP3A4 i la seva metabolització pot ser inhibida per antifúngics imidazòlics, macròlids, suc de pomelo, antidepressius.
Indinavir	lipodistròfia perifèrica, resistència a la insulina	Inhibició del citocrom P450 (CYP3A4, CYP2C19); el ritonavir n'és el més potent.
Nelfinavir		El ritonavir també inhibeix el CYP2D6.
Ritonavir		
Saquinavir	Litiasi i insuficiència renal (indinavir)	

Taula 6. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

## Efectes adversos

per dislipèmia, resistència a la insulina, hiperglucèmia i distribució anòmala del greix (lipodistròfia perifèrica i acumulació del greix visceral i dorso-cervical) (*Adverse Drug React Toxicol Rev*, 19, 47-88, 2000).

Taula 7. Principals efectes adversos i interaccions dels antiretrovirals.

## Conclusió

El desenvolupament de nous antivírics antiretrovirals ha millorat la supervivència dels pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana. Atesa la millora del pronòstic d'aquests pacients, el perfil dels seus efectes indesitjats a llarg termini i la possibilitat d'interaccions farmacològiques són elements molt determinants de la relació benefici/risc en cada pacient. A més, l'adhesió al tractament és molt important per a l'èxit d'aquest. Per tant, en prescriure un fàrmac a un pacient que rep tractament antiretroviral, cal conèixer la possibilitat d'aparició d'aquests problemes derivats de l'ús d'aquests fàrmacs per tal de no modificar-ne l'eficàcia ni la toxicitat.