

**¿Es posible el tratamiento de la  
tuberculosis y del VIH sin  
interacciones farmacocinéticas?**

---

**Federico Pulido**  
**Hospital 12 de Octubre**  
**Madrid**

**¿Es posible el tratamiento  
de la tuberculosis y del VIH  
sin interacciones farmacocinéticas?**

---

**NO**

# Tratamiento de la TB en pacientes infectados por el VIH

---

- Treatment for HIV-positive patients same as for HIV-negative patients, **except**
  - 1) Once-weekly INH-rifapentine in continuation phase is contraindicated in HIV-positive patients
  - 2) Twice-weekly INH-RIF or INH-rifabutin should not be used in patients with CD4+ T-lymphocyte counts less than 100/ $\mu$ l
- Every effort should be made to use a rifamycin-based regimen for the entire course of therapy

# ¿Es posible el tratamiento de la tuberculosis y del VIH sin interacciones farmacocinéticas?

---

## Tto TBC

Isoniacida

Rifampicina

Pirazinamida

+/- Etambutol

## Tto ARV

Efavirenz

o

Lopinavir/ritonavir

+

2 Nucleósidos

# ¿Es posible el tratamiento de la tuberculosis y del VIH sin interacciones farmacocinéticas?

---

## Tto TBC

Isoniacida

Rifampicina

Pirazinamida

+/- Etambutol

## Tto ARV

Efavirenz

o

Lopinavir/ritonavir

+

2 NRTIs

# Interacciones NRTIs - Rifamicinas

---

No hay interacciones clínicamente relevantes entre rifampicina/rifabutin y los NRTIs

- Zidovudina (AZT)
- Lamivudina (3TC)
- Emtricitabina (FTC)
- Tenofovir (TDF)
- Abacavir (ABC)
- Estavudina (d4T)
- Didanosina (ddI)
- Zalcitabina (ddC)

# Interacción Rifamicinas → IP

	Rifampicina	Rifabutina
Indinavir	- 89%	- 32%
Nelfinavir	- 82%	- 32%
Ritonavir	- 35%	N.D.
Saquinavir	- 80%	- 40%
Amprenavir	- 81%	- 14%
Atazanavir	N.D.	No cambio
Lopinavir/r	- 75%	- 15%

# Interacción IP → Rifabutinina

## Rifabutinina

Amprenavir	+204%
Indinavir	+204%
Nelfinavir	+200%
Ritonavir	X 4
Saquinavir HG	ND
Saquinavir SG	+44%
Atazanavir	+250%
Lopinavir	+300%

# Uso concomitante de RTV-RFP

## Respuesta Virologica/Inmunológica

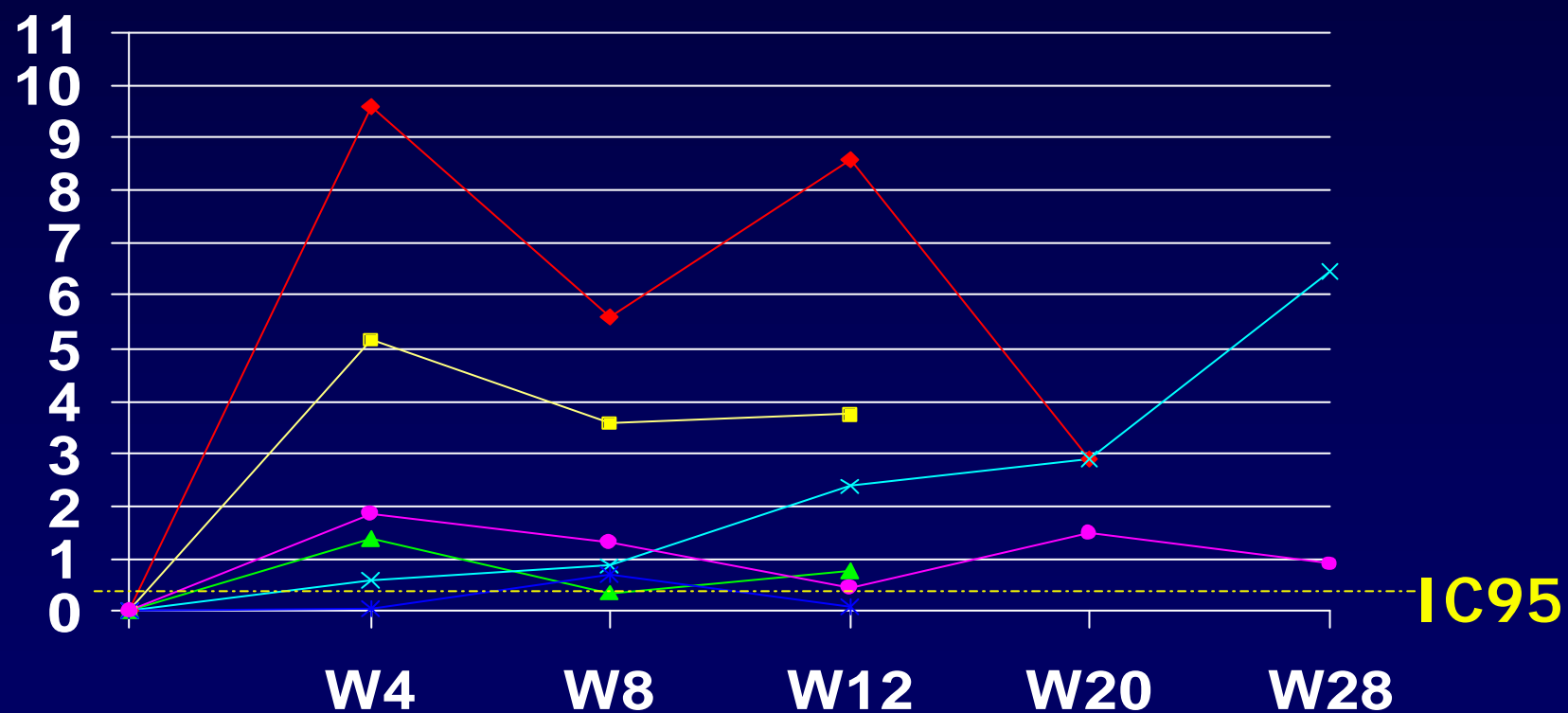
---

	Basal	sem 28	sem 40
• Carga Viral			
- Copias/ml	1.048.744	<200	<200
- <200 c/ml	0	5/8	5/7
• Recuento CD4	85,5	286	289
(amplitud)	(6-312)	(76-516)	(96-502)

*Moreno S. AIDS 2001; 15: 1185*

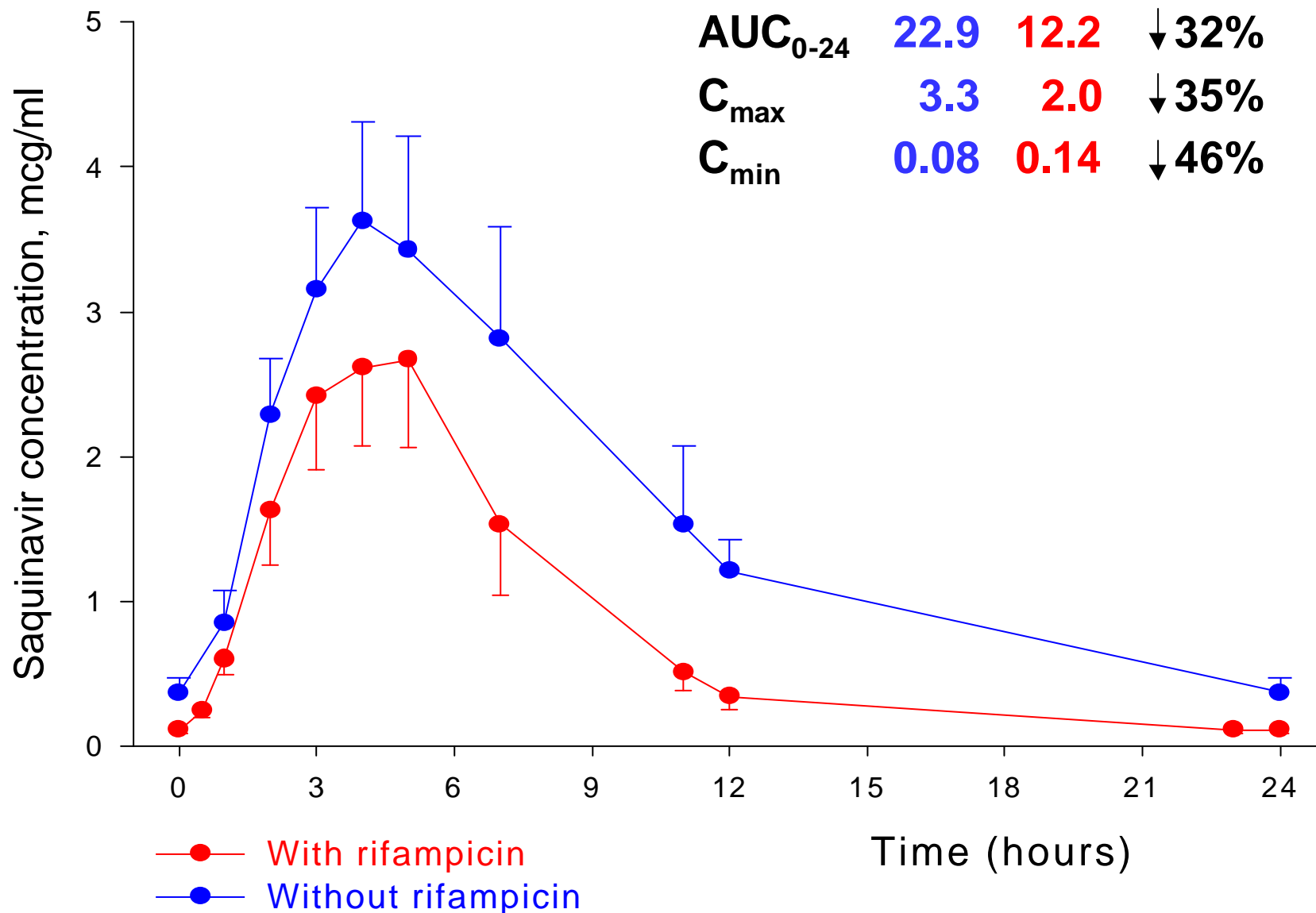
# Farmacocinética

## Concentraciones valle de Ritonavir en Plasma

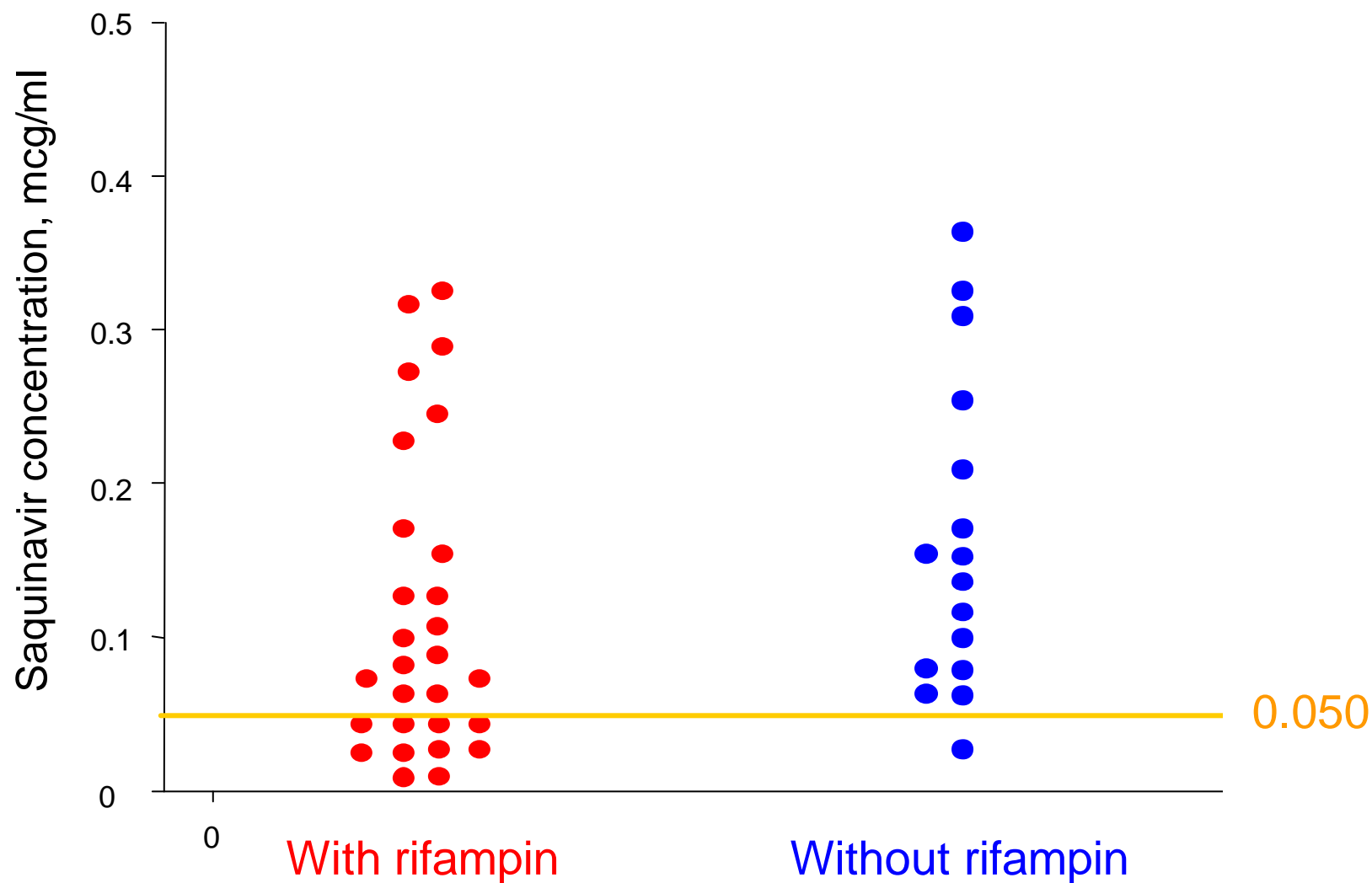


# Saquinavir **con** y **sin** rifampicina

*SQV 1600 + RTV 200 qd*



# Saquinavir **con** y **sin** rifampicina



**$C_{\min} < 0.050$  : 10/28 (35%)**

**1/17 (6%)**

# Saquinavir/r bid en el tratamiento de pacientes con tuberculosis

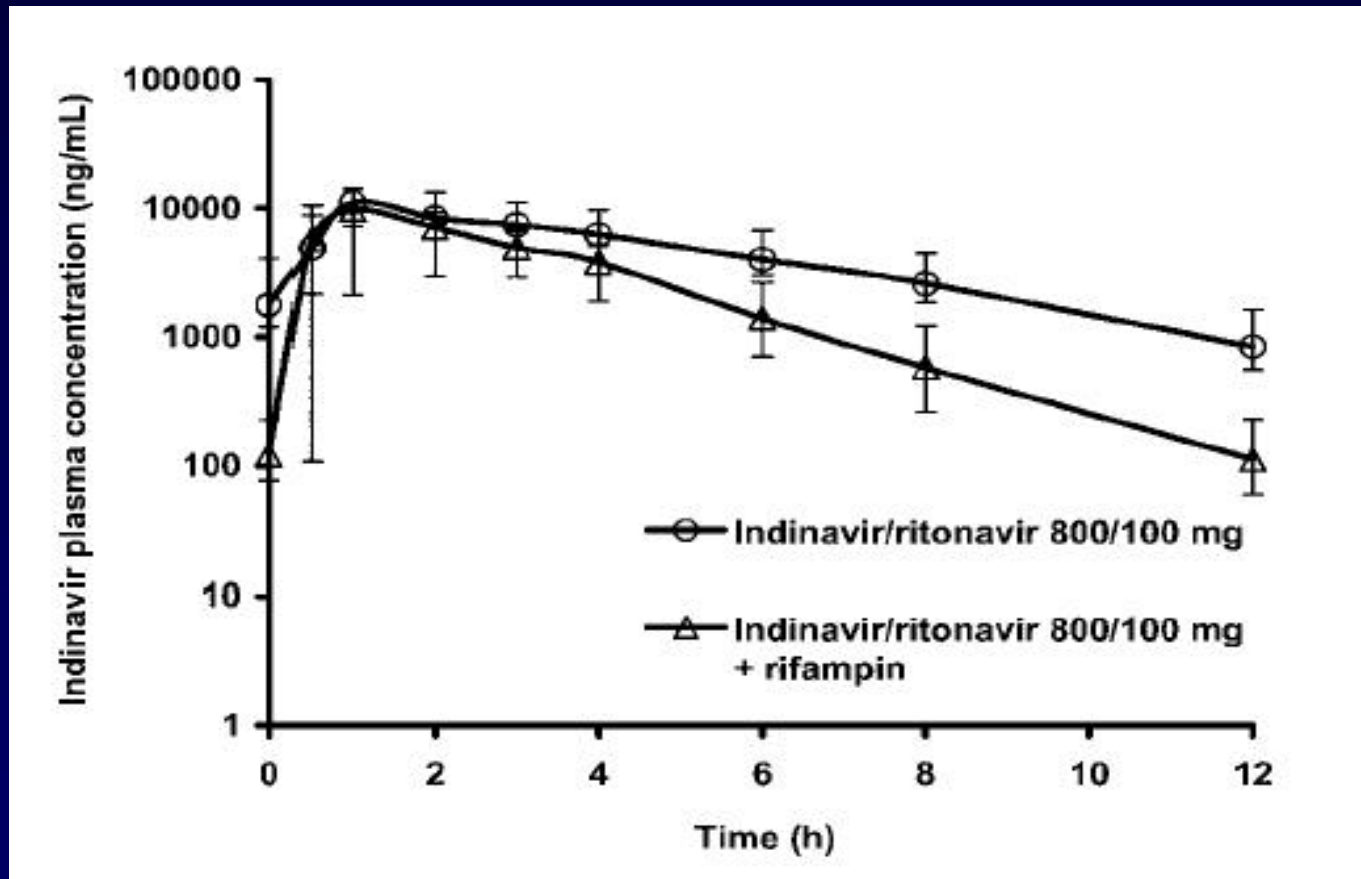
---

**IMPORTANT DRUG INTERACTION WARNING:**  
DRUG-INDUCED HEPATITIS WITH MARKED TRANSAMINASE ELEVATIONS HAS BEEN OBSERVED IN HEALTHY VOLUNTEERS RECEIVING RIFAMPIN\* 600 MG ONCE DAILY IN COMBINATION WITH RITONAVIR 100 MG/SAQUINAVIR 1000 MG TWICE DAILY (RITONAVIR BOOSTED SAQUINAVIR).

Rifampin **SHOULD NOT** be administered to patients also receiving saquinavir/ritonavir (ritonavir boosted saquinavir) as part of combination antiretroviral therapy (ART) for HIV infection.

*Roche, Feb 2005*

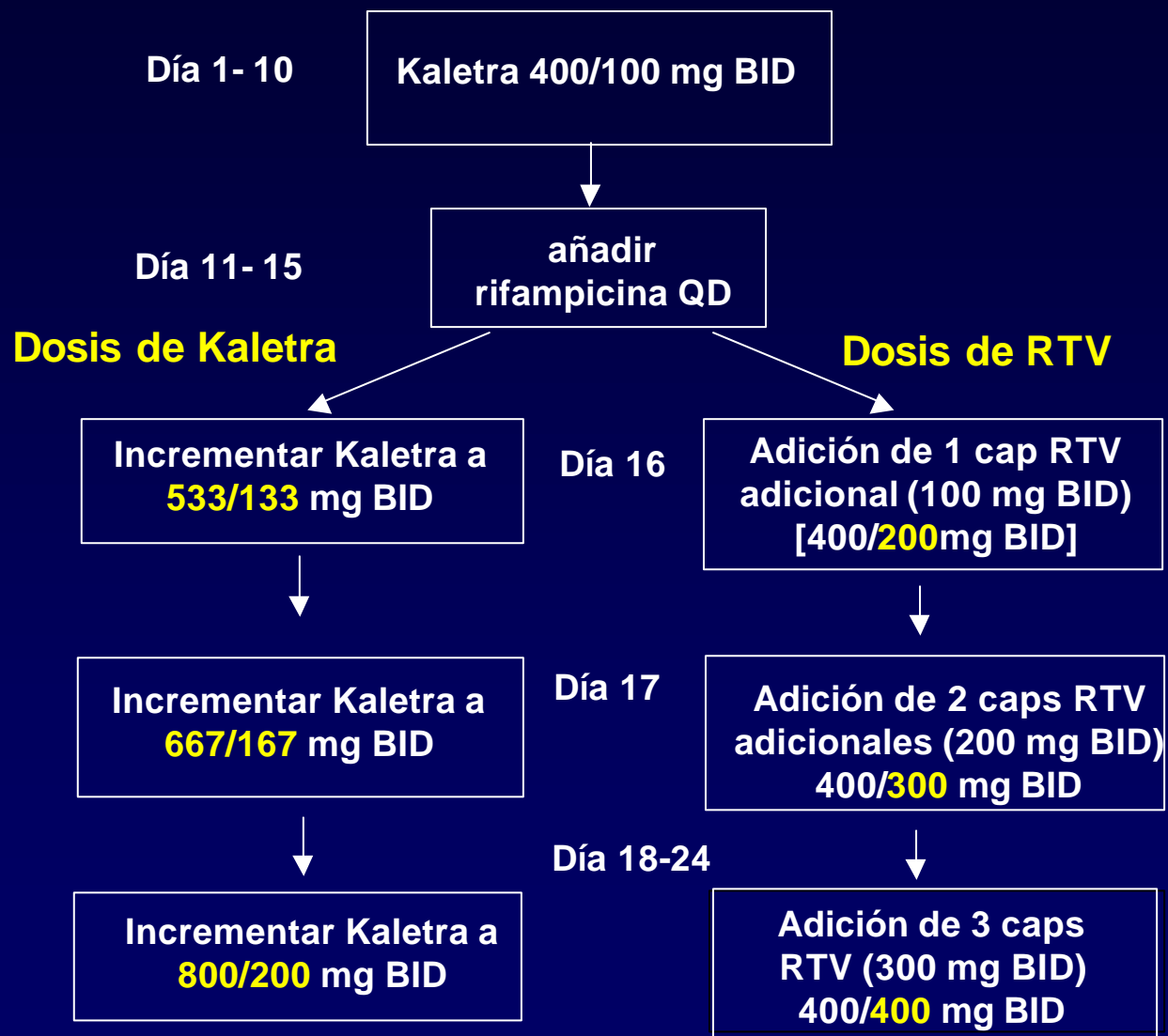
# La administración de Rifampicina junto a Indinavir/Ritonavir (800/100 BID) no puede ser recomendada



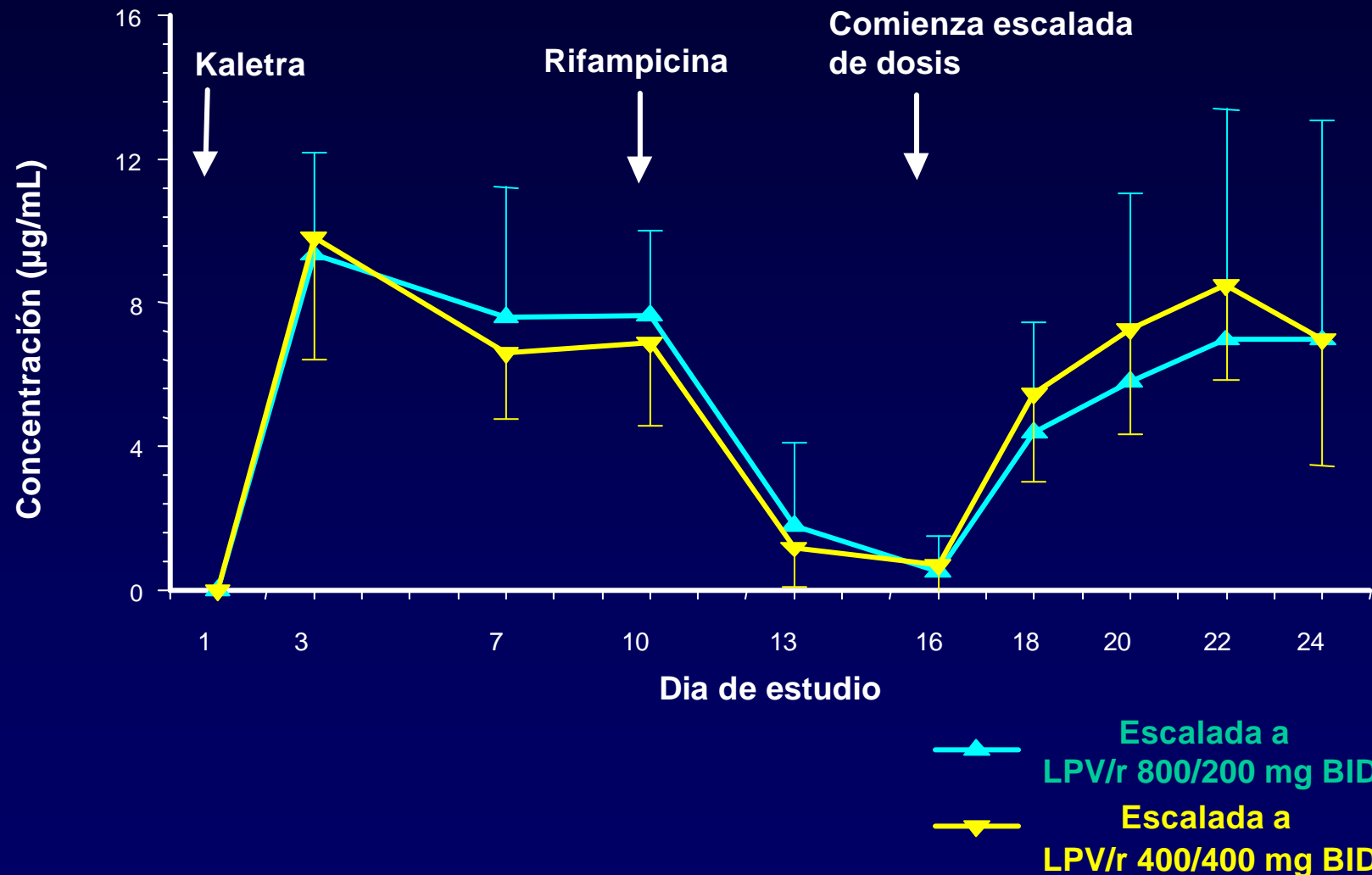
Justesen US et al. Clin Infect Dis. 2004; 38:426–9

# Interacción Kaletra - rifampicina

## Diseño del estudio

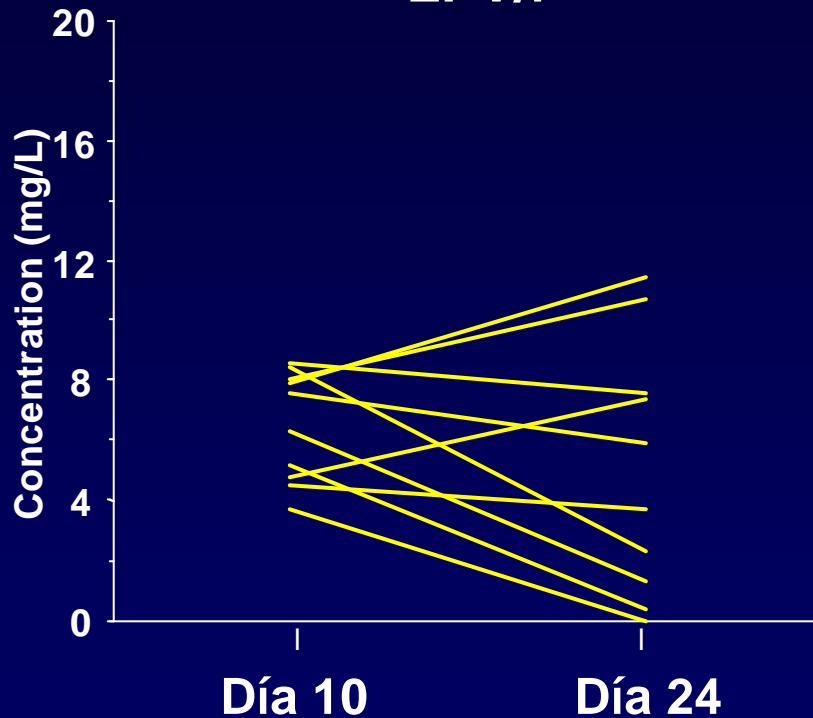


# Perfiles temporales de C<sub>valle</sub> de Lopinavir (media y DE)

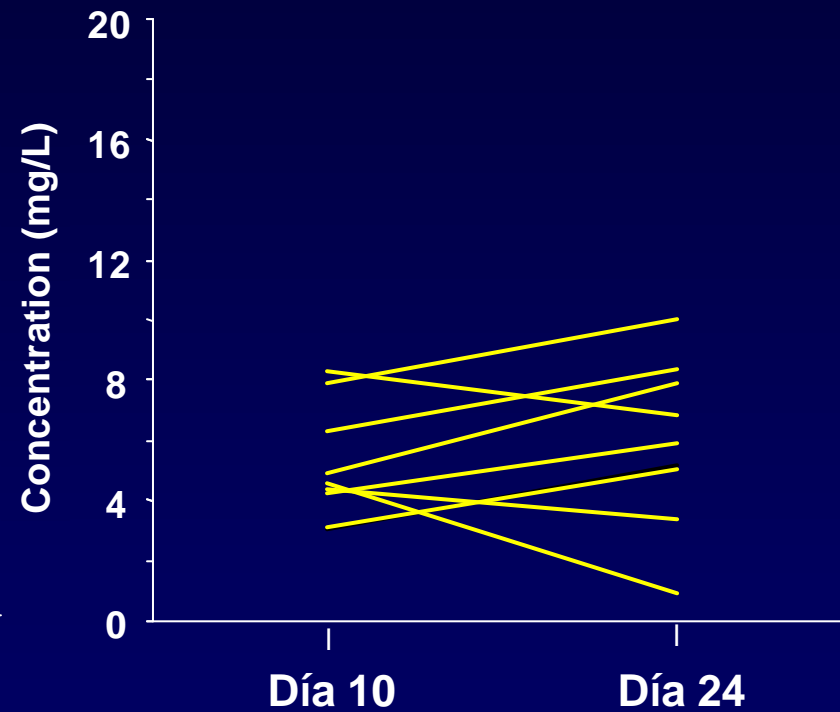


# Valores individuales de la $C_{\min}$ de lopinavir

Con incremento de  
LPV/r



Con incremento de  
RTV



# Conclusiones

- Incrementar la dosis de Kaletra o RTV aumenta sustancialmente los niveles de LPV respecto a LPV/r 400/100 mg BID con rifampicina
- LPV/r 400/400 mg BID con rifampicina produjo niveles farmacocinéticos similares a 400/100 mg BID sin rifampicina
- LPV/r 800/200 mg BID con rifampicina originó importante variabilidad farmacocinética, sobre todo en la  $C_{min}$
- Esta combinación debería usarse con control estrecho de eficacia y toxicidad hepática.

# Combinación de IPs-Rifamicinas

## Recomendaciones actuales

	<b>Rifampicina</b>	<b>Rifabutina</b>
<b>Indinavir</b>	No	<b>150 mg/día*</b>
<b>Nelfinavir</b>	No	<b>150 mg/día*</b>
<b>Saquinavir</b>	No	<b>150 mg/TIW (SQV/rtv)</b>
<b>Atazanavir</b>	No	<b>150 mg TIW</b>
<b>Amprenavir</b>	No	<b>150 mg/día</b>
<b>Ritonavir</b>	<b>Si (dosis plena)</b>	<b>150 mg BIW</b>
<b>Kaletra®</b>	<b>? (400/400 o 800/200)</b>	<b>150 mg TIW</b>

[http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb\\_hiv\\_drugs/toc.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm)

# Interacción NNRTI-Rifamicinas

Rifampicina

Rifabutina

Efavirenz

-26%

No cambio

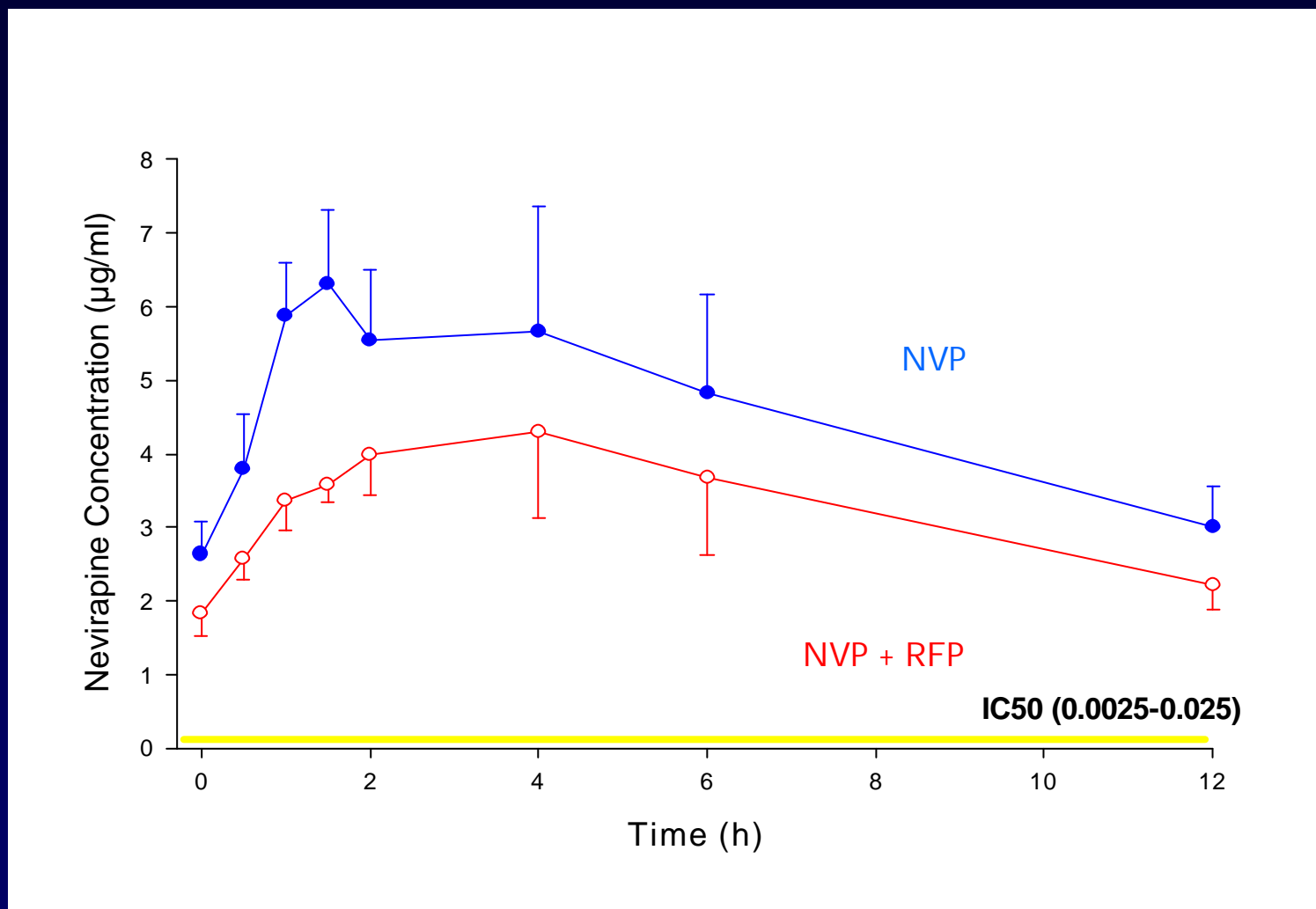
Nevirapina

-32%

-16%

[http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb\\_hiv\\_drugs/toc.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm)

# Interacción farmacocinética entre Nevirapina y Rifampicina en pacientes VIH con TB



Ribera E et al. J AIDS. 2001; 28:450-3

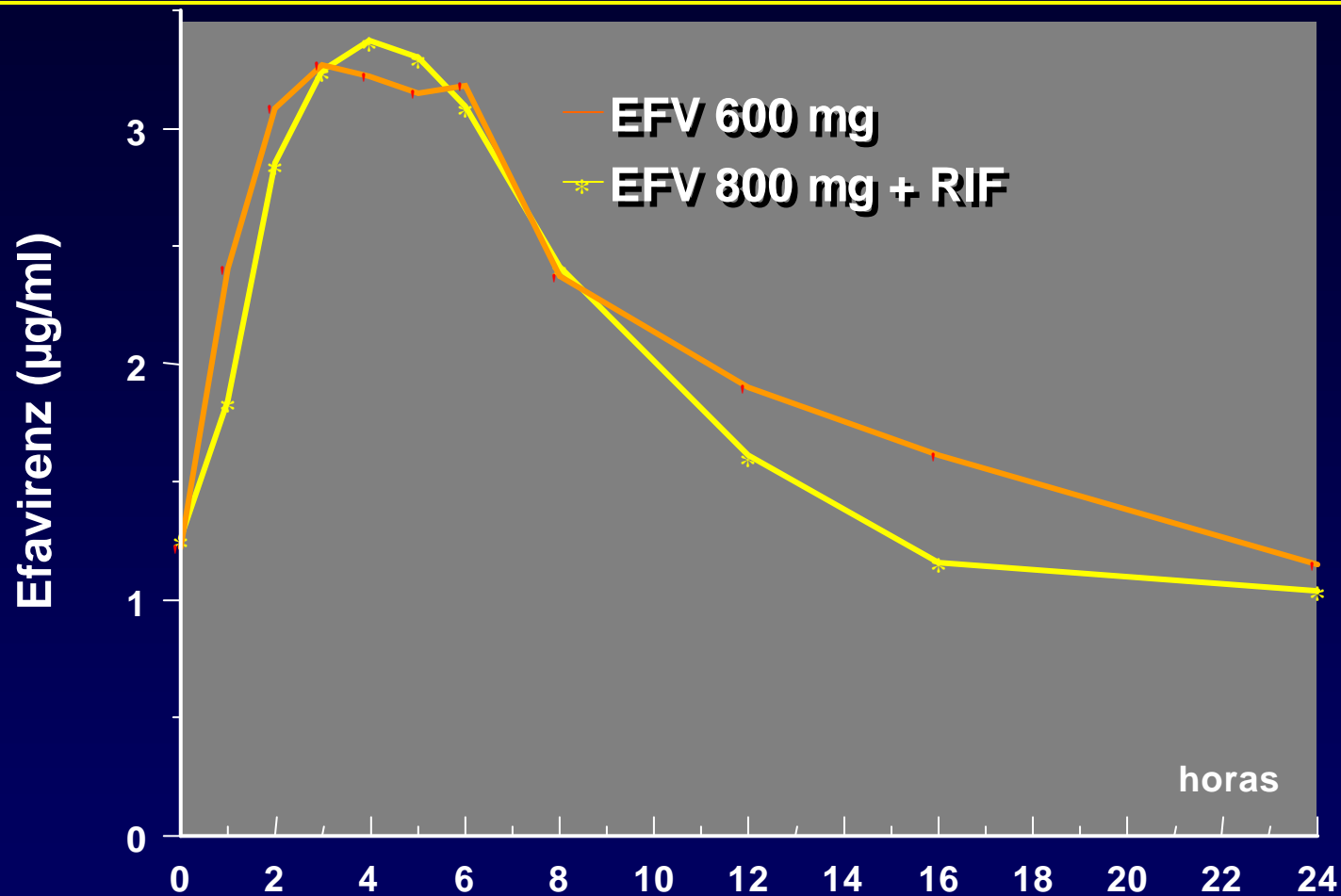
# Uso concomitante de NVP-RFP

## Respuesta Virologica/Inmunológica

	Basal	Tras Tto Tbc
• Carga Viral		
- Copias/ml	23,060	<200
- <200 c/ml	8/27 (29%)	20/27 (74%)
• Recuento CD4	121	284

**Oliva J, Moreno S. AIDS 2003;17:637.**

# EFV 600 mg/d vs EFV 800 mg/d + RFP



$C_{max}$  µg/ml  
 $C_{min}$  µg/ml  
AUC<sub>0-24</sub> µg·h/ml

3.91 ± 1.16

1.15 ± 0.72

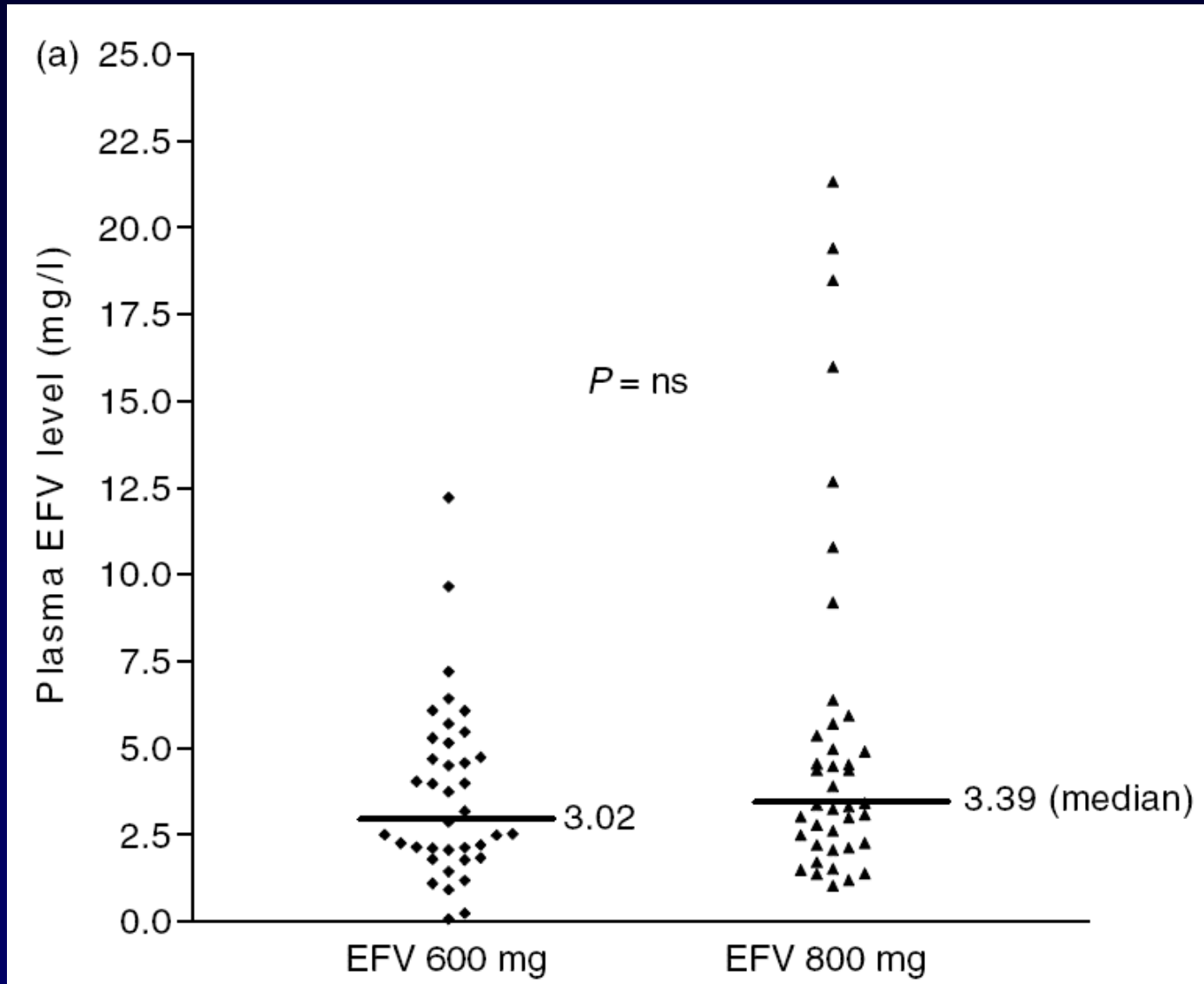
49.5 ± 30.0

4.44 ± 0.84

1.04 ± 0.34

45.2 ± 9.2

# EFV (600 mg/d vs EFV 800 mg/d) + RFP



# Uso concomitante de EFV-RFP

## Respuesta Virologica/Inmunológica

---

- 44 pacientes con TB y VIH, Brasil
- Tto Anti-TB: INH+RF+PZA
- TARV: 2 NUCs + EFV (600 mg)

	BL	m12	m24
• Carga Viral			
- Log copias/ml	6	1.3	1.3
• Recuento CD4	106	255	341

**Pedral-Sampaio D. 10th CROI, Boston, 2003 (Abstract 784)**

# Combinación de NNRTIs-Rifamicinas

## Recomendaciones actuales

	Rifampicina	Rifabutina
--	-------------	------------

**Nevirapina**

**Si**

**Si**

**Efavirenz**

**Si**

**Rb 450-600 mg QD**

**EFV 600-800 mg**

[http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb\\_hiv\\_drugs/toc.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm)

# ¿Alternativas “sin interacciones”?

---

Se restringen al uso de esquemas terapéuticos no considerados de elección:

- Tto de TBC **SIN** Rifamicinas
- Tto de VIH **SIN** NNRTIs **NI** IPs
  - AZT+3TC+ABC
  - AZT+3TC+ABC+TDF
  - Nucleosidos + T-20

# ¿Es posible el tratamiento de la tuberculosis y del VIH sin interacciones farmacocinéticas?

---

- En el tratamiento de pacientes coinfectados (VIH-TBC) es preciso conocer bien las posibles interacciones.
- Es recomendable que el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con VIH se realice por médicos con amplia experiencia en el manejo de fármacos antituberculosos y antirretrovirales.