

Aspectos del tratamiento de tuberculosis activa en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana

NEIL W. SCHLUGER.

ISSUES IN THE TREATMENT OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED PATIENTS.
TRADUCIDO DE *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 1999;28:130-5.

Se estima que en el mundo existen 14 a 15 millones de personas infectadas con el VIH y que cerca de seis millones de esas personas también lo están con *Mycobacterium tuberculosis*. La mayoría de las personas coinfectadas con el VIH y *M. tuberculosis* viven en países pobres y particularmente en los países del África negra y del sur y sudeste de Asia.^{1,2}

En el mundo desarrollado la epidemia de coinfección con VIH y *M. tuberculosis*, si bien de menor magnitud, es importante. Se ha estimado que 8% de las más de 750,000 personas infectadas con el VIH en Estados Unidos tienen la coinfección.^{1,2} En Estados Unidos (y en otros sitios) la incidencia de la infección por VIH en pacientes con tuberculosis activa es difícil de determinar con exactitud debido a la búsqueda y reportes incompletos de VIH en personas con tuberculosis. Sin embargo, datos recientes reportados a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) indican que en ciertas áreas del país la coinfección con VIH es extremadamente común en los pacientes jóvenes (con edades de 25 a 44 años) con tuberculosis activa (cuadro 1).

Aunque este artículo se enfoca al impacto del VIH en el tratamiento y evolución de los pacientes con tuberculosis, es importante señalar que la tuberculosis parece afectar, de manera negativa, la historia natural del SIDA en pacientes coinfectados, probablemente a través de una estimulación directa de la replicación viral. La replicación acelerada del VIH ocurre en el pulmón y, sistémicamente, como lo han demostrado estudios de la carga viral. Este aumento en la replicación viral puede estar estimulado en forma directa por *M. tuberculosis*, sus componentes celulares o por ambos.³⁻⁵

La tasa de mortalidad de los pacientes infectados con el VIH con tuberculosis es mayor que la de los pacientes infectados con el VIH sin tuberculosis, aun

cuando tengan una cuenta igual de células CD4⁺. Este efecto se magnifica de manera significativa en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-RMF).⁶⁻⁸ Los resultados de estos estudios implican que el tratamiento eficaz de la tuberculosis tendrá un efecto benéfico en los pacientes con SIDA, más allá de la curación de la infección micobacteriana.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIH

Eficacia de la quimioterapia

La respuesta bacteriana y el aclaramiento microbiológico del esputo tempranos en pacientes con SIDA y tuberculosis parecen ser similares a los observados en individuos no infectados con el VIH.⁹ Sin embargo, aún continúan los interrogantes en relación con la tasa de recidiva en los pacientes con SIDA tratados para la tuberculosis y la duración óptima del tratamiento. Los lineamientos actuales de la American Thoracic Society permiten seis meses de tratamiento en enfermedad

Cuadro 1. Prevalencia de la infección por el VIH entre personas con tuberculosis. Edad de 25 a 44 años. 1996

Región	Porcentaje de personas infectadas con el VIH con tuberculosis
Distrito de Columbia	51.2
Florida	55.9
Louisiana	25.6
Maryland	29
Mississippi	16.7
Nevada	18.2
Nueva York	56.8
Carolina del Norte	21.2
Tennessee	29.8
Utah	41.2

susceptible a fármacos, pero sugieren tratar durante seis meses después de la conversión del cultivo si la respuesta al tratamiento no fue inmediata.¹⁰ Se han publicado varios estudios que tratan este tema.

Perriens y col.¹¹ reportaron, en Zaire, que las tasas de recidiva en los pacientes coinfectados con el VIH y tuberculosis y que habían recibido dos meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de cuatro meses de tratamiento con isoniácida y rifampicina (o dos meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de 10 meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina) fueron de 9 y 1.9%, respectivamente, comparadas con 5.3% en el grupo control sin VIH tratado durante seis meses. Casi todas las recaídas fueron causadas por aislamientos susceptibles a todos los agentes de primera línea, aunque el análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción (PLFR), para excluir reinfección, no se realizó en este estudio. Además, en la fase de continuación del tratamiento sólo se observó la mitad de las dosis. Más aún, en el estudio de Perriens y col., pareció haber habido menor seguimiento después de completar el tratamiento en el grupo de 12 meses; por lo tanto, la tasa de recidiva reportada de 1.9% pudiera haber sido subestimada en relación con la tasa real de recaídas a los 24 meses. Kassim y col.¹² reportaron que las tasas de curación al usar un régimen estándar de curso corto a seis meses, en Costa de Marfil, fueron ~87% tanto para pacientes infectados como en los no infectados por el VIH. Las tasas de recidiva a 18 meses variaron de 3 a 7%, aunque en este estudio las recaídas no se confirmaron mediante cultivo. Más bien, éstas se definieron como recurrencia de enfermedad positiva al frotis o diagnóstico clínico de tuberculosis extrapulmonar consecutivo a curación aparente. Chaisson y col.¹³ no reportaron diferencia estadísticamente significativa en las tasas de recidiva en los pacientes infectados con el VIH comparados con los tuberculosos no infectados con el virus y que habían recibido un régimen estándar de seis meses de terapia directamente observada (TDO) en Haití. Es notable que los conteos promedio de células CD4⁺ fueron, de alguna manera, mayores en el estudio de Chaisson y col. que en el de Perriens y col. Recientemente, El-Sadr y col.¹⁴ reportaron tasas de recidiva estadísticamente idénticas (y bajas) en pacientes VIH positivos aleatorizados para recibir un régimen intermitente de seis o nueve meses de tratamiento de tuberculosis susceptible a fármacos.

No es por demás resaltar la importancia de asegu-

rar el apego al tratamiento en pacientes con infección por el VIH y tuberculosis. El cumplimiento con el tratamiento autoadministrado para la tuberculosis con frecuencia es extremadamente pobre.¹⁵ El impacto de este escaso apego tiene consecuencias peligrosas para los pacientes individuales y para la salud pública en general. Es muy probable que la tuberculosis no tratada o pobremente tratada resulte en un aumento de la morbilidad y la mortalidad, no sólo debido a la enfermedad micobacteriana, sino también a la progresión acelerada del SIDA; asimismo, la enfermedad puede extenderse rápidamente a poblaciones inmunocomprometidas vulnerables cuando un caso fuente continúa infeccioso por un periodo prolongado. Los brotes de tuberculosis resistente a múltiples fármacos asociados con altas tasas de mortalidad entre pacientes con SIDA son testimonio de ello.⁸ Por fortuna, la amplia implantación de programas de TDO se ha enfocado directamente a estos problemas. Las tasas de cumplimiento del tratamiento en programas de TDO por lo general exceden 90% y el uso de la TDO en comunidades donde la tuberculosis es común conduce a una disminución de la incidencia de TB-RMF.¹⁶⁻¹⁸ Además, es posible que el tratamiento antirretroviral administrado una vez al día pueda desarrollarse en un futuro cercano; por lo tanto, la TDO combinada para tuberculosis e infección por el VIH puede ser factible. Los programas de TDO rutinariamente proporcionan estímulos para incrementar el apego, aunque los efectos de diferentes tipos y niveles de incentivos no están bien caracterizados.¹⁹

Factores de riesgo para pobre supervivencia

Diversos estudios indican que existen varios predictores de escasa supervivencia en pacientes infectados con el VIH y con tuberculosis.^{7,20,21} Estos predictores incluyen conteos bajos de células CD4⁺, sin TDO, TB-RMF e historia de uso de drogas intravenosas. Además, la tuberculosis extrapulmonar se ha relacionado con escasa supervivencia, tal vez debido a retrasos en el diagnóstico.

Impacto de la terapia con inhibidores de proteasas en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con SIDA

La terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), que utiliza un inhibidor de proteasas (IP) o los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN), ha tenido un amplio uso entre individuos infectados con el VIH. Debido al riesgo de importantes

interacciones farmacológicas entre la clase de antirretrovirales IP y las rifamicinas (en general, las concentraciones séricas de inhibidores de proteasas están sustancialmente disminuidas y las concentraciones de las rifamicinas se incrementan dos o tres veces en relación con las concentraciones séricas normales), ha habido una gran inquietud en cuando al tratamiento óptimo para la tuberculosis y la infección por VIH en pacientes infectados con este virus y que estén recibiendo o quisieran recibir TARAA. En esta circunstancia varias estrategias son posibles. La primera es simplemente evitar el uso de rifamicinas en los pacientes infectados con el VIH y tuberculosis que además estén recibiendo TARAA. El tratamiento de la tuberculosis en tales situaciones procedería, entonces, como si el paciente tuviera tuberculosis monorresistente a la rifampicina (ver sección de tuberculosis resistente a fármacos). De manera alternativa, debido a que la extensión y magnitud de la interacción entre inhibidores de proteasas y rifamicinas parece ser menor cuando se usa indinavir o nelfinavir en combinación con rifabutina, uno pudiera sustituir la rifabutina (a dosis de 150 mg/día) por rifampicina y tratar, por lo demás, de manera habitual. Existen datos que avalan la eficacia de rifabutina como agente antituberculoso,²²⁻²⁵ aunque el fármaco no se ha usado extensamente en pacientes que a la vez reciben inhibidores de proteasas (o el ITRNN delavirdina). Finalmente, el médico puede elegir retrasar o interrumpir la TARAA en pacientes con SIDA que desarrollan tuberculosis, de manera que la enfermedad micobacteriana pueda tratarse completa y eficazmente con un régimen probado. Quizá esta estrategia no sea atractiva en vista de los obvios y sustanciales beneficios potenciales de la TARAA para los pacientes. Las recomendaciones más recientes sugieren que la TARAA se prescriba a todos los pacientes sintomáticos infectados con el VIH, y los pacientes con SIDA y tuberculosis definitivamente pertenecen a esta categoría.^{26,27}

Tratamiento con rifabutina para tuberculosis en pacientes infectados y no infectados con el VIH

Existen datos sustanciales que indican que la rifabutina es una rifamicina clínicamente útil en el tratamiento de pacientes con tuberculosis activa.²²⁻²⁵ La utilidad potencial de la rifabutina es apoyada por estudios clínicos y de laboratorio. Las CMI de la rifabutina son algo menores a las de la rifampicina, aunque la actividad bactericida temprana parezca ser ligeramente menor.

Se han publicado los reportes de tres estudios controlados de rifabutina en el tratamiento de la tuberculosis.²³⁻²⁵ En un estudio de 520 pacientes aleatorizados infectados con el VIH, González-Montaner y col.²³ encontraron conversión del cultivo y tasas de éxito del tratamiento equivalentes para los pacientes que recibían rifabutina a una dosis de 150 ó 300 mg/día en comparación con los que recibieron regímenes estándares con rifampicina. McGregor²⁴ encontró conversión del cultivo y tasas de recidiva a 24 meses iguales en 225 pacientes no infectados con el VIH distribuidos al azar para recibir dos meses de tratamiento con isoniácida, rifabutina, pirazinamida y tres meses de etambutol, seguido por cuatro meses de tratamiento con isoniácida y rifabutina y tres meses de tratamiento con etambutol o a dos meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de cuatro meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina y etambutol, donde la dosis diaria de rifabutina fue de 300 mg. En un estudio preliminar de pacientes con SIDA, Schwander²⁵ estudió a 49 pacientes infectados con el VIH con tuberculosis asignados al azar para recibir dos meses de tratamiento con isoniácida, rifabutina, pirazinamida y etambutol, seguido de cuatro meses de tratamiento con isoniácida y rifabutina o dos meses de tratamiento con isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de cuatro meses de tratamiento con isoniácida y rifampicina. Resulta interesante que la conversión del cultivo a dos meses fue de 81% en el grupo de rifabutina y de 48% en el de rifampicina. En los tres estudios los efectos colaterales limitantes del tratamiento con rifabutina fueron poco comunes, particularmente a una dosis de 150 mg/día.

Regímenes mínimos de rifampicina o sin ella para la tuberculosis

Se han reportado varios estudios, la mayor parte llevados a cabo por el British Medical Research Council en la era pre-SIDA en Hong Kong o África, los cuales proporcionan información acerca de regímenes mínimos de rifampicina o sin ella para el tratamiento de la tuberculosis (cuadro 2). Recientemente se publicó un pequeño número de reportes acerca del uso de regímenes similares en pacientes con SIDA (cuadro 3); la mayor parte de ellos muestra resultados muy pobres con tasas de recidiva inaceptablemente altas en personas infectadas con el VIH.

De todos los regímenes libres de rifampicina estudiados, el potencialmente más útil parece ser un es-

Cuadro 2. Estudios de regímenes mínimos de rifampicina o sin ella para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes sin SIDA

Referencia	Lugar	Régimen de tratamiento	Porcentaje de pacientes con recaída	TDO
28	Hong Kong	Stm + INH + PZA qd/6 m	18	Sí
		Stm + INH + PZA tid/6 m	24	Sí
		Stm + INH bid/6 m	21	Sí
		Stm + INH + PZA qd/9 m	5	Sí
		Stm + INH + PZA tid/9 m	6	Sí
		Stm + INH + PZA bid/9 m	6	Sí
29	Argelia	INH + Rif + PZA + Eth qd/2 m, después INH + Rif qd/4 m	3	No
		Stm + INH + Eth qd/1 m, después INH + Eth qd/11 m	17	No
30	África oriental	Stm + INH + Rif qd/6 m	2	No
		Stm + INH + PZA qd/6 m	11	Sí
		Stm + INH + T qd/6 m	22	Sí
		Stm + INH qd/6 m	29	Sí
		Stm + T + INH qd/2 m, después T + INH qd/16 m	4	No
31	África oriental	Stm + INH + Rif + PZA qd/2 m, después T + INH qd/4 m	13	Sí
		Stm + INH + Rif + PZA qd/1 m, después T + INH qd/5 m	8	Sí
		Stm + INH + Rif + PZA qd/1 m, después Stm + INH + PZA bid/5 m	9	Sí
		Stm + INH + Rif qd/2 m, después T + INH qd/4 m	18	Sí
		Stm + INH + Rif + PZA qd/2 m, después T + INH qd/6 m	0	Sólo seis meses
		Stm + INH + Rif + PZA qd/1 m, después T + INH qd/7 m	7	Sólo seis meses
		Stm + INH + Rif + PZA qd/1 m, después Stm + INH + PZA bid/7 m	2	Sólo seis meses
		Stm + INH + Rif qd/2 m, después T + INH qd/6 m	6	Sólo seis meses
32	India	Stm + INH + Rif + PZA qd/2 m, después INH + Rif qd/4 m	5.9	¿?
		Stm + INH + PZA + Cpfx qd/2 m, después INH + Cpfx qd/4 m	16.6?	

Cpfx = ciprofloxacina; TDO = tratamiento directamente observado; Eth = etambutol; INH = isoniácida; PZA = pirazinamida; Rib = rifabutina; Rif = rifampicina; Stm = estreptomina; T = tioacetazona.

quema de isoniácida, pirazinamida y estreptomina administrado durante nueve meses en un esquema diario, dos veces a la semana o tres veces a la semana; este régimen alcanza rápida conversión del esputo y una tasa de recidiva de 5 a 6%. Este régimen no se ha estudiado en pacientes infectados con el VIH.²⁹

Tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en pacientes con SIDA

El patrón más común de resistencia a fármacos es el de la resistencia a la isoniácida sola. Sin embargo, para este tipo de resistencia, puede esperarse casi de manera uniforme un buen resultado. El tratamiento para la

Cuadro 3. Estudios de regímenes mínimos de rifampicina o sin ella en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con el VIH

Referencia	Lugar	Régimen terapéutico	Porcentaje de pacientes con recaída/Estado del VIH
33	Zaire	Stm + T + INH qd/2 m, después T + INH qd/10 m	18/HIV + 6/HIV–
34	Zambia	Stm + T + INH qd/2 m, después T + INH qd/10 m	19/HIV +
		Stm + T + INH + Rif + PZA qd/2 m, después T + INH qd/6 m	31/HIV +
35	Kenia	Stm + T + INH qd/2 m, después T + INH qd/10 m	18.3/HIV + 1/HIV–
35	Kenia	Stm + INH + Rif + PZA qd/2 m, después T + INH qd/6 m	11 HIV + 0/HIV–

Ningún paciente se sometió a tratamiento directamente observado.

INH = isoniácida; PZA = pirazinamida; Rif = rifampicina; Stm = estreptomina; T = tioacetazona.

tuberculosis resistente a isoniácida en pacientes negativos al VIH consiste en rifampicina, pirazinamida y etambutol administrados durante seis meses. Este régimen sería eficaz en pacientes con infección por el VIH, aunque algunos médicos pueden preferir ampliar el tratamiento a nueve meses para pacientes con factores de riesgo sugerentes de un pobre resultado. No se ha demostrado que el régimen rifampicina/pirazinamida/etambutol sea efectivo cuando se administra de manera intermitente, por lo que en la actualidad la administración diaria parece ser la más prudente. Algunos médicos eligen incluir isoniácida en el régimen para la tuberculosis resistente a isoniácida si la MIC para isoniácida es > 0.1 mcg/ml pero < 1.0 mcg/ml. Esta estrategia se basa en las altas concentraciones séricas rutinariamente alcanzables observadas con la administración de isoniazida y también en el hecho de que al menos uno de los estudios que avalan el tratamiento con rifampicina, pirazinamida y etambutol para la tuberculosis resistente a isoniazida conservaron a la isoniácida en el régimen.³⁶ Sin embargo, no existen datos que apoyen la inclusión de isoniácida en un régimen si la MIC para ese fármaco es >1.0 mcg/ml.

La rifampicina es el más activo de los agentes antituberculosos de primera línea y es la piedra angular de todos los regímenes de quimioterapia de curso corto. Por fortuna, la tuberculosis monorresistente a la rifampicina es una afección clínica poco común, aunque, cuando ocurre, por lo general es en el marco de la infección con el VIH.^{37,38} La razón de esto es poco clara, aunque es posible que la administración concurrente de azoles conduzca a una reducción selectiva de las concentraciones séricas de algunos fármacos antituberculosos, de tal manera que los pacientes pudieran recibir rifampicina relativamente no opuesta durante periodos considerables. El tratamiento de la tuberculosis resistente a la rifampicina se basa en los mismos principios que el tratamiento de pacientes intolerantes al fármaco o incapaces de tomarlo debido al uso concurrente de inhibidores de proteasas. El curso más corto del tratamiento para la tuberculosis sin rifampicina se obtiene con un régimen de estreptomina, pirazinamida e isoniácida administrados en un esquema diario o intermitente durante nueve meses.^{28,39} No existe experiencia publicada con este régimen en pacientes con SIDA y es poco claro si necesita ampliarse este régimen (tal vez a 12 meses) en tales casos. De manera alternativa, si necesitan evitarse los agentes inyectables, un régimen basado en isoniácida y etambutol durante 18 meses (quizá con la adición de

una quinolona, aunque no existen datos que avalen el aumento de la efectividad del régimen con esta clase de fármacos) ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la tuberculosis en pacientes no infectados con el VIH.⁴⁰⁻⁴²

Varios estudios han demostrado una significativa disminución de la supervivencia en pacientes con SIDA y TB-RMF comparados con pacientes infectados con el VIH con enfermedad susceptible a fármacos o pacientes no infectados con el VIH con TB-RMF.^{7,43} Sin embargo, se ha demostrado que la supervivencia puede mejorar mediante la rápida institución de los mejores regímenes disponibles dentro de las primeras semanas del diagnóstico de tuberculosis. No existen lineamientos específicos validados en estudios clínicos para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en pacientes con SIDA. En la ausencia de tales recomendaciones, la mayoría de los médicos siguen las guías para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en pacientes inmunocompetentes, aunque la duración del tratamiento con frecuencia es mayor en enfermos con SIDA.⁴⁴

NUEVOS AGENTES DE UTILIDAD POTENCIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ASOCIADA AL VIH

Antibióticos

Las quinolonas son ampliamente utilizadas para el tratamiento de la TB-RMF en pacientes con y sin infección con el VIH, aunque pocos estudios proporcionan datos sólidos en relación con la eficacia real de estos agentes y su lugar en el tratamiento de la tuberculosis (ya sea susceptible o resistente a fármacos). Un pequeño estudio realizado por Mohanty y Dhamgaye³² en pacientes VIH-negativos en los cuales la ciprofloxacina se sustituyó por rifampicina se asoció con una alta tasa de recidivas. Kennedy y col.⁴⁵ compararon seis meses de isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol con cuatro meses de isoniácida, rifampicina y ciprofloxacina, seguidos de dos meses de isoniácida y rifampicina en pacientes con y sin infección por el VIH y encontraron menor conversión del cultivo y mayores tasas de recidiva en el régimen con ciprofloxacina. Estos resultados fueron más importantes en los pacientes infectados con el VIH. Recientemente, El-Sadr y col.¹⁴ no encontraron beneficio al añadir levofloxacina a un régimen estándar en el tratamiento de la tuberculosis susceptible a fármacos en pacientes infectados con el VIH. Aunque estudios *in vivo* sugieren que las nuevas quinolonas, tales como la ofloxacina,

levofloxacin y esparfloxacin tienen mayor actividad antituberculosa que la ciprofloxacina, no existen datos clínicos que avalen la sustitución de una quinolona por una rifamicina como un agente de primera línea en el tratamiento de la tuberculosis.

Agentes inmunomoduladores

El IFN- γ es capaz de activar macrófagos de varias formas y se ha demostrado que produce mejoría clínica cuando se administra sistémicamente a pacientes sin SIDA con infecciones diseminadas por el complejo *Mycobacterium avium* (MAC).⁴⁶ Recientemente, Condos y col.⁴⁷ reportaron la administración de IFN- γ en aerosol a cinco pacientes con TB-RMF refractaria; un paciente era VIH positivo.⁴⁷ El fármaco fue bien tolerado y se asoció con aumento de peso, mejoría radiográfica y del frotis del esputo en todos los pacientes.

La talidomida es un inhibidor de la producción de TNF- α y recientemente se administró a un grupo de pacientes con y sin infección por el VIH con tuberculosis.⁴⁸ Las concentraciones de IFN- γ aumentaron después del tratamiento, la producción estimulada de TNF disminuyó, así como las concentraciones séricas de TNF y mejoró el aumento de peso durante el tratamiento con talidomida.

Además, la pentoxifilina es un inhibidor de la síntesis de TNF y también bloquea el efecto de esta citocina en las células blanco. En un estudio al azar efectuado en Uganda con 107 pacientes infectados por el VIH con tuberculosis, hubo tendencias hacia la disminución de las concentraciones de TNF y mejoría del estado general, aunque no hubo mejoría en la masa corporal, la cantidad de células CD4⁺ o la supervivencia global.⁴⁹ Los tratamientos inmunomoduladores pueden ser coadyuvantes útiles en el tratamiento de la tuberculosis asociada al VIH, pero únicamente en las primeras etapas de la evaluación clínica.

RESUMEN

La mayoría de los pacientes infectados con el VIH con tuberculosis pueden tratarse con regímenes estándar con posibilidades de obtener buenos resultados. El tratamiento de la tuberculosis en estos pacientes se ha visto complicado por la introducción de la TARAA, la cual se basa en los fármacos que interfieren con la clase más potente de los medicamentos antituberculosos. Los regímenes sin rifampicina o los que utilizan rifabutina pueden ser estrategias aceptables para pa-

cientes que están recibiendo inhibidores de proteasas, aunque estos regímenes no se han evaluado rigurosamente en los pacientes con SIDA. En la actualidad existen razones para pensar que un curso de seis meses de un régimen con rifabutina o un curso de nueve a doce meses de un régimen de estreptomina, isoniazida y pirazinamida serán un tratamiento adecuado para la mayoría de los pacientes con enfermedad susceptible a los fármacos. A medida que el tratamiento de la infección por el VIH con agentes antirretrovirales evolucione, es muy probable que el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con SIDA evolucione también. Esto requerirá una cuidadosa coordinación de tratamientos antituberculosos y antirretrovirales.

REFERENCIAS

1. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis* 1996;22:683-704.
2. Raviglione MC, Snider DE Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
3. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, *et al.* Effect of *Mycobacterium tuberculosis* in HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996;157:1271-8.
4. Nakata K, Rom WN, Honda Y, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:996-1003.
5. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, Rom WN. *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcriptional activation at the lung terminal repeat. *J Clin Invest* 1995;95:2324-31.
6. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:129-35.
7. Park MM, Davis AL, Schluger NW, Cohen H, Rom WN. Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. Prolonged survival with appropriate therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:317-24.
8. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, *et al.* An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992;117:177-83.
9. Brindle RJ, Nunn PP, Githui W, Allen BW, Gathua S, Waiyaki P. Quantitative bacillary response to treatment in HIV-associated pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:958-61.
10. Bass JB Jr., Farer LS, Hopewell PC, *et al.* Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-74.
11. Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, *et al.* Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-84.

12. Kassim S, Sassan-Morokro M, Ackah A, *et al.* Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2-associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995;9:1185-91.
13. Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, *et al.* Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-8.
14. El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, *et al.* Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1148-58.
15. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City. Human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:745-9.
16. Schluger N, Ciotoli C, Cohen D, Johnson H, Rom WN. Comprehensive tuberculosis control for patients at high risk for noncompliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1486-90.
17. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, *et al.* The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
18. Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995;274:945-51.
19. Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of pulmonary tuberculosis. Consensus Statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998;279:943-8.
20. Albert PL, Munsiff SS, Gourevith MN, Greenberg B, Klein RS. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestations and factors associated with survival. *Clin Infect Dis* 1997;24:661-8.
21. Whalen C, Horsburgh CR Jr., Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 1997;11:455-60.
22. Sirgel FA, Botha FJ, Parkin DP, *et al.* The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmonary tuberculosis measured by sputum viable counts: a new method of drug assessment. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:867-75.
23. González-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized comparative study versus rifampicin. Rifabutin Study Group. *Tuber Lung Dis* 1994;75:341-7.
24. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, *et al.* Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462-7.
25. Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, *et al.* A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. A single-blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76:210-8.
26. Report of the NIH Panel to Define Principles of Therapy of HIV Infection. *MMWR* 1998;47:1-41.
27. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation. *MMWR* 1998;47:43-82.
28. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. The results up to 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1997;115:727-35.
29. Controlled clinical trial comparing a 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. Algerian working group/British Medical Research Council cooperative study. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:921-8.
30. Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Third report. East African-British Medical Research Councils. *Lancet* 1974;2:237-40.
31. Controlled clinical trial of four short-course regimens of chemotherapy for two durations in the treatment of pulmonary tuberculosis. Second report. Third East African/British Medical Research Council Study. *Tubercle* 1980;61:59-69.
32. Mohanty KC, Dhamgaye TM. Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1993;104:1194-8.
33. Perriens JH, colebunders RL, Karahunga C, *et al.* Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis treated with "standard" chemotherapy in Kinshasa, Zaire. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:750-5.
34. Elliott AM, Halwiindi B, Hayes RJ, *et al.* The impact of human immunodeficiency virus on response to treatment and recurrence rate in patients treated for tuberculosis two-year follow-up of a cohort in Lusaka, Zambia. *J Trop Med Hyg* 1995;98:9-21.
35. Hawken M, Nunn P, Gathua S, *et al.* Increased recurrence of tuberculosis in HIV-infected patients in Kenya. *Lancet* 1993;342:332-7.
36. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Hong Kong Chest Service British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
37. Ridzon R, Whitney CG, McKenna MT, *et al.* Risk factors for rifampin monoresistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1881-4.
38. Munsiff SS, Joseph S, Ebrahimzadeh A, Frieden TR. Rifampin-monoresistant tuberculosis in New York City, 1993-1994. *Clin Infect Dis* 1997;25:1465-7.
39. Controlled trial of 6- and 9-month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Tubercle* 1975;56:81-96.
40. Bobrowitz ID. Comparison of ethambutol-INH versus INH-PAS in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:921-39.
41. Bobrowitz ID, Robins DE. Ethambutol-isoniazid versus PAS-isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;96:428-38.
42. Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid versus streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:548-53.
43. Turett GS, Telzak EE, Torian LV, *et al.* Improved outcomes for

- patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1238-44.
44. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 1993;329:784-91.
 45. Kennedy N, Berger L, Curram J, *et al.* Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:827-33.
 46. Holland SM, Eisenstein EM, Kuhns DB, *et al.* Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report. *N Engl J Med* 1994;330:1348-55.
 47. Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon gamma via aerosol. *Lancet* 1997;349:1513-5.
 48. Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, *et al.* Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-97.
 49. Wallis RS, Nsubuga P, Whalen C, *et al.* Pentoxifylline therapy in human immunodeficiency virus-seropositive persons with tuberculosis: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 1996;174:727-33.
 50. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis cases in the United States, 1996. August 1997.

Implicaciones terapéuticas de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de la tuberculosis asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

WILLIAM J. BURMAN, KEITH GALLICANO, CHARLES PELOQUIN. THERAPEUTIC IMPLICATIONS OF DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-RELATED TUBERCULOSIS.
 TRADUCIDO DE *CLINICAL INFECTIOUS DISEASES* 1999;28:419-30.

La combinación de antirretrovirales ha revolucionado el cuidado de los pacientes con infección por el VIH. El uso de regímenes de dos y tres fármacos que incluyen agentes inhibidores de las enzimas del VIH, de la transcriptasa reversa y de las proteasas pueden suprimir de manera importante la replicación del VIH,¹ lo que resulta en disminuciones significativas de las tasas de muerte y enfermedades oportunistas en los pacientes con SIDA.²⁻⁴ Sin embargo, el manejo de pacientes infectados con el VIH que tienen tuberculosis concomitante se ve complicado por las interacciones medicamentosas entre la clase más importante de fármacos antimicobacterianos, las rifamicinas y las dos clases de medicamentos antirretrovirales: los inhibidores de proteasas VIH y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. Además, otras clases de fármacos que no son antirretrovirales, pero que frecuentemente se utilizan para tratar a los pacientes con infección por el VIH, tales como los medicamentos antifúngicos azoles, pueden tener interacciones clínicamente importantes con las rifamicinas.⁵⁻⁷ A continuación revisaremos los mecanismos de las interacciones medicamentosas, discutiremos la absorción de los fármacos antituberculosos y las interacciones medi-

camentosas que ocurren durante la absorción, y examinaremos en detalle las interacciones medicamentosas que ocurren a nivel del metabolismo hepático, particularmente entre las rifamicinas y los fármacos antirretrovirales. Finalmente, discutiremos las implicaciones de estas interacciones medicamentosas en el manejo de la tuberculosis asociada con el VIH y sugeriremos las áreas que necesitan mayor investigación.

VISIÓN GENERAL DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN VIH Y TUBERCULOSIS

La mayor parte de las interacciones medicamentosas clínicamente significativas son farmacocinéticas en naturaleza. Las interacciones farmacocinéticas ocurren cuando la absorción, el transporte, la distribución o la eliminación de un medicamento es alterado, posiblemente modificando el efecto del fármaco.⁸ La absorción de fármacos administrados oralmente puede estar afectada por factores fisicoquímicos, tales como reacciones químicas (por ejemplo la formación de complejos químicos) y la adsorción inespecífica de fármacos a excipientes en formulaciones (los excipientes

Cuadro 1. Resumen de las interacciones medicamentosas metabólicas que involucran el sistema citocromo P450, CYP3A

<i>Mecanismo</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>Efectos del inductor/inhibidor en otros fármacos</i>	<i>Efecto clínico</i>
Inducción de CYP3A ¹²	Rifampicina > rifapentina > rifabutina, nevirapina	Disminución de las concentraciones séricas	Disminución de la eficacia
Inhibición de CYP3A ¹³⁻¹⁷	Ketoconazol ³ ritonavir > indinavir, amprenavir > nelfinavir, delavirdina > saquinavir	Aumento de las concentraciones sérica	Aumento de la toxicidad

CYP = citocromo P450. Los inhibidores del citocromo P450 pueden ser inductores de otros medicamentos que metabolizan enzimas. Por ejemplo, el ritonavir y el nelfinavir son inhibidores del citocromo P450; sin embargo, inducen a la glucuronosil-transferasa, disminuyendo de ese modo las concentraciones séricas de las sustancias metabolizadas por esta enzima (por ejemplo estrógenos y zidovudina).^{18,19}

son compuestos no farmacológicos incluidos en cápsulas, tabletas o suspensiones para darle cuerpo, sabor o estabilidad). Además, un número de factores fisiológicos pueden afectar la absorción oral del fármaco: el tiempo de vaciamiento gástrico, el pH gástrico, la motilidad intestinal, el metabolismo intestinal, el transporte de P-glucoproteínas y la enfermedad gastrointestinal. Las interacciones de desplazamiento de unión a las proteínas plasmáticas después de la dosis oral son, por lo general, clínicamente insignificantes, debido a que el desplazamiento no cambia el promedio de la concentración libre de fármaco en el estado constante.⁹⁻¹¹ El riñón es un importante órgano excretor de algunos fármacos. Sin embargo, los mecanismos de las interacciones medicamentosas que involucran la excreción renal no se discutirán en detalle debido a la falta de interacciones clínicamente relevantes entre los fármacos antivirales y antimicobacterianos a este nivel.

La mayor parte de las interacciones medicamentosas pueden explicarse por inducción o inhibición de enzimas metabólicas presentes en el hígado y en los tejidos extrahepáticos. Algunas de las interacciones medicamentosas más graves ocurren cuando la familia de las isoenzimas conocidas como enzimas citocromo P450 (CYP) son inducidas o inhibidas (cuadro 1). Existen múltiples isoenzimas citocromo P450; CYP3A es la isoforma involucrada en el metabolismo de muchos fármacos, incluyendo las rifamicinas, los inhibidores de proteasas y los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. Otros medicamentos, por ejemplo muchos fármacos psicotrópicos, son metabolizados por otras isoenzimas (por ejemplo CYP2D6) y sus concentraciones séricas no son necesariamente afectadas por inductores o inhibidores de CYP3A.²⁰

La inhibición e inducción de las enzimas metabólicas son fenómenos dependientes de la dosis y del tiempo y generalmente son reversibles una vez que la administración del inhibidor, o del inductor, se suspende. Las interacciones con inducción requieren una dosificación crónica del inductor y ocurren más lentamente que las interacciones con inhibición, debido a que el efecto de un inductor es un aumento de la tasa de síntesis de la enzima metabolizante del fármaco. De manera similar, puede requerirse algún tiempo después de la interrupción del inductor para que el sistema inducido por la enzima regrese a su nivel o actividad basales. Por ejemplo, la glucuronización de la ziduvudina regresa a su nivel basal aproximadamente 2 semanas después de la interrupción de rifampicina.²¹

La inhibición generalmente es competitiva en naturaleza, de manera que el inhibidor y el sustrato compiten por el mismo sitio en la enzima. La inhibición es un efecto gradual y el grado de inhibición depende de la concentración plasmática del inhibidor y, por lo tanto, de la dosis. El tiempo de administración de un inhibidor relativo al del fármaco inhibido también puede afectar el grado de interacción. Para inhibidores reversibles se espera que la inhibición ocurra en cuanto inicie su administración y que desaparezca inmediatamente después de que se retire.

La inhibición resulta en la acumulación del fármaco principal, mientras que la inducción disminuye las concentraciones del fármaco principal, pero la inhibición o la inducción también pueden cambiar las concentraciones de los metabolitos del fármaco, algunos de los cuales pueden ser microbiológicamente activos y/o tóxicos. Por lo tanto, los efectos farmacológicos globales de la inhibición o la inducción pueden ser complejos y el conocimiento de los cambios en las

concentraciones de los fármacos principales puede no ser suficiente para predecir las consecuencias clínicas de las interacciones medicamentosas.

Varios tipos de interacciones medicamentosas son importantes en el tratamiento de la tuberculosis asociada con el VIH. Las más comunes son las interacciones fármaco-fármaco, pero las fármaco-alimento, fármaco-excipientes, fármaco-hierbas y especialmente las interacciones fármaco-enfermedad también pueden ocurrir. Enfermedades como el VIH y la tuberculosis pueden inducir cambios fisiológicos e inmunológicos con importantes efectos en la absorción, el metabolismo y la unión a proteínas del medicamento, así como en la magnitud de las interacciones medicamentosas.^{22,23} La enfermedad por el VIH y las infecciones oportunistas asociadas pueden producir aumento del pH gástrico (aclorhidria) y del tiempo de tránsito, así como a desnutrición, enteropatía por VIH y diarrea, los que a su vez pueden alterar la absorción del fármaco.²²⁻²⁴ La absorción de algunos medicamentos antituberculosos disminuye en VIH avanzado y se discutirá más adelante con mayor detalle.

Un ejemplo de una interacción potencial fármaco-enfermedad es el de una proteína de membrana llamada P-glucoproteína. Este transportador de membrana de eflujo ocurre en los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺, en la barrera hematoencefálica y en el tracto intestinal, y la expresión de la P-glucoproteína parece incrementar con la progresión de la enfermedad por el VIH.²⁵ Los inhibidores de proteasas del VIH muestran alta afinidad de unión a la P-glucoproteína.²⁶ Por lo tanto, el aumento de las concentraciones de esta proteína puede limitar la distribución de este fármaco no unido a las células del LCR y CD4.²⁵ Por otro lado, los quimiomoduladores que inhiben la P-glucoproteína probablemente incrementarán la captación de los inhibidores de proteasas en el cerebro y en las células CD4, así como su biodisponibilidad oral.²⁶ Es notable que la P-glucoproteína es inducible por la rifampicina en las células intestinales,²⁷ lo que ilustra el potencial de las interacciones entre fármacos antimicobacterianos y antirretrovirales a nivel de la P-glucoproteína.

La enfermedad por el VIH puede alterar el metabolismo de los fármacos.²⁸ La progresión de la enfermedad se ha asociado con cambios en el fenotipo *N*-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2) de acetilador rápido a lento o con discordancia del genotipo NAT2 (por ejemplo, pacientes genotípicamente rápidos pero con fenotipo lento),²⁹ aunque otros investigadores han encontrado concordancia entre el genotipo y el fenotipo

en pacientes infectados por el VIH.³⁰ Por lo tanto, la disminución de la acetilación de isoniácida, un sustrato de NAT2, puede ocurrir en la infección avanzada por el VIH. Estos cambios en el metabolismo relacionados con la enfermedad deben considerarse cuando se evalúa el potencial de las interacciones medicamentosas.

Esta revisión se enfocará en las interacciones farmacocinéticas a nivel de la absorción y del metabolismo hepático e intestinal. A menos que se aclare de otra manera, todas las interacciones se reportarán como cambios en el área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática (o sérica) vs tiempo. Una nota admonitoria es que la mayor parte de los estudios de las interacciones son comparaciones pareadas de fármacos y están diseñados para investigar interacciones mutuas, unidireccionales o bidireccionales de dos fármacos. Sin embargo, la polifarmacia es común en los pacientes coinfectados con el VIH y *Mycobacterium tuberculosis*, de manera que más de dos fármacos pueden estar involucrados en interacciones multidireccionales. La información de estudios pareados de medicamentos puede no aplicarse a los pacientes que están tomando múltiples fármacos que pueden, por ejemplo, afectar la función CYP3A.

ABSORCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIMICOBACTERIANOS

La mayoría de los pacientes con tuberculosis, pero sin otras enfermedades, absorben los fármacos antimicobacterianos de manera confiable.^{31,32} Sin embargo, algunos pacientes con alteraciones gastrointestinales, incluyendo aquellos con diabetes mellitus, fibrosis quística³³ y SIDA^{34,35} tienen menos absorción predecible de los medicamentos antimicobacterianos. En algunos casos, la malabsorción del fármaco se ha asociado con falla clínica y resistencia adquirida al fármaco.³⁶⁻³⁸ Los datos disponibles sugieren que la malabsorción de los fármacos antimicobacterianos se incrementa conforme progresa la inmunodeficiencia relacionada al VIH.^{34,35,39}

Entre los fármacos antituberculosos de primera línea la rifampicina y el etambutol parecen ser más propensos a la malabsorción con concentraciones pico (C_{\max}) y ABCs más bajas.^{34,35,39} La isoniácida es más confiablemente absorbida por pacientes infectados por el VIH, aunque la tasa de absorción parece estar disminuida en pacientes sintomáticos con diarrea.³⁴ Por lo general la absorción de la pirazinamida no se ve afectada en pacientes con SIDA, aunque el ABC tiende a ir hacia abajo en pacientes con cuentas bajas de

células CD4 y diarrea.^{34,35} La rifabutina parece ser con menos frecuencia malabsorbida por pacientes con SIDA que la rifampicina^{40,41} y estudios tempranos sugieren que la rifamicina aprobada hace poco, rifapentina, también es relativamente bien absorbida en esta población.⁴² De manera similar, la absorción de las fluoroquinolonas antimicrobianas no parece estar disminuida en gran medida en pacientes con SIDA.⁴³

No parece haber una característica única del paciente o prueba diagnóstica que confiablemente prediga la propensión para la malabsorción del fármaco en un paciente individual, aunque una cuenta baja de células CD4 y las alteraciones gastrointestinales parecen incrementar la probabilidad de una malabsorción significativa.³⁴ Los factores específicos que pueden tener un papel en la malabsorción del fármaco en pacientes con SIDA incluyen aclorhidria relacionada con el VIH,²⁴ enteropatía por VIH⁴⁴ e infecciones oportunistas del tracto gastrointestinal, tales como criptosporidiosis.^{45,46}

Los médicos deben mantener un alto índice de sospecha para la malabsorción del fármaco en pacientes con SIDA. Cuando un paciente con SIDA con tuberculosis falla en responder al tratamiento directamente observado, es razonable evaluar la absorción del fármaco. Algunos médicos recomiendan un acercamiento más agresivo, usando vigilancia temprana terapéutica del fármaco en el tratamiento de la tuberculosis.⁴⁷ Este enfoque puede ser particularmente importante en el tratamiento de la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, cuando se utilizan medicamentos de segunda línea menos potentes. Aunque de alguna manera inconveniente para el paciente y caro de conducir, la vigilancia terapéutica del fármaco puede ser costo-efectiva si su uso previene las fallas terapéuticas y la selección de mayor resistencia al fármaco. Mientras que los beneficios potenciales de la vigilancia terapéutica del fármaco en pacientes individuales de alto riesgo son evidentes, la utilidad de este monitoreo de manera rutinaria no se ha establecido. De hecho, las altas tasas de respuesta a los regímenes estándar de tratamiento contra la tuberculosis en pacientes con tuberculosis susceptible a fármacos y asociada con el VIH⁴⁸ argumenta en contra de la necesidad de la vigilancia rutinaria.

Se dispone de datos limitados en relación con los efectos de los alimentos o los antiácidos en la absorción de fármacos antimicrobianos (cuadro 2). Idealmente, los pacientes deben ingerir estos fármacos con el estómago vacío y al menos dos horas antes de la

administración de antiácidos (incluyendo los formulados con didanosina) u otras sustancias que contienen cationes bivalentes y/o trivalentes. Sin embargo, los complejos regímenes de medicamentos usados para tratar a los pacientes con SIDA y el trastorno gastrointestinal algunas veces asociado con el tratamiento con fármacos pueden imposibilitar esta conducta. En general, la isoniácida y la rifampicina deben tomarse con el estómago vacío.^{57,58} La isoniácida no es estable en la presencia de algunos azúcares,⁶⁹ tales como la glucosa o la lactosa, por lo que no debe disolverse en bebidas antes de la dosificación, y no deben darse con formas de dosis altas en estos azúcares, tales como la formulación actual de la zalcitabina.⁷⁰ Por el contrario, la rifabutina,⁶⁴ la pirazinamida,⁵⁸ el etambutol⁵³ y las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) pueden tomarse con los alimentos.⁵⁰ Es notable que la absorción de la rifapentina mejora sustancialmente cuando se ingiere con los alimentos.^{42,71}

La absorción de las fluoroquinolonas disminuye notoriamente cuando se ingieren con cationes bivalentes o trivalentes, tales como el hierro, el calcio o el magnesio,⁵² y los encontrados en los antiácidos (incluyendo los antiácidos en la formulación de la didanosina⁵¹). Por lo tanto, las dosis de fluoroquinolonas deben separarse de las medicinas que contienen cationes (o alimentos ricos en estos cationes) durante al menos dos horas. De la misma manera, la isoniácida y el etambutol no deben darse con antiácidos.⁵³ Sin embargo, el contenido antiácido en la formulación de didanosina en tabletas no fue lo suficientemente alta para afectar la absorción de la isoniácida.⁵⁹ En la actualidad no existen datos relacionados con los efectos de los alimentos o los antiácidos en la absorción de fármacos antituberculosos de segunda línea, de manera que estos agentes deben tomarse con el estómago vacío siempre que sea posible. Cuando un paciente no puede tolerar esta conducta, tal es el caso frecuente de la etionamida, parece razonable administrar los medicamentos con un tentempié ligero. Se están realizando estudios para determinar las interacciones de los alimentos y los antiácidos con los fármacos antituberculosos de segunda línea.

INTERACCIONES ENTRE LAS RIFAMICINAS Y LOS INHIBIDORES DE PROTEASAS

Las rifamicinas actualmente disponibles son inductores de la isoforma CYP3A del citocromo P450. Aunque los

Cuadro 2. Efectos de los alimentos o antiácidos en la absorción de los medicamentos antituberculosos

<i>Fármaco</i>	<i>Efecto de los alimentos</i>	<i>Efecto de los antiácidos</i>	<i>Implicaciones clínicas</i>
Gránulos PAS ⁴⁹	Las bebidas ácidas o el yoghurt previenen la liberación en el estómago, reduciendo así la náusea; el efecto de comida completa se desconoce	Desconocido	Dar gránulos PAS con bebidas ácidas, no coadministrar con alimentos y antiácidos hasta que se estudien
Ciprofloxacina ⁵⁰⁻⁵²	Retraso del T_{max} , pero efectos mínimos en el ABC	Grandes disminuciones en las C_{max} y en el ABC	No coadministrar con cationes bivalentes y trivalentes, incluyendo antiácidos
Cicloserina	Desconocido	Desconocido	No coadministrar con alimentos y antiácidos hasta que se estudien
Etambutol ⁵³⁻⁵⁵	Retraso del T_{max} , disminución de 16% de las C_{max} , pero mínimo efecto en el ABC	Disminución de 28% en las C_{max} y de 10% en el ABC	Puede administrarse con alimentos, no coadministrar con antiácido
Etionamida	Desconocido	Desconocido	No coadministrar con alimentos y antiácidos hasta que se estudien
Isoniacida ⁵⁶⁻⁶¹	Los alimentos, especialmente las comidas con carbohidratos, reducen significativamente las C_{max} de isoniácida y el ABC	Disminución de 0 a 19% en el ABC	No coadministrar con las comidas; no coadministrar con antiácidos siempre que sea posible
Levofloxacina ^{62,63}	Efecto no significativo	Grandes decrementos en las C_{max} y el ABC	No coadministrar con cationes bivalentes y trivalentes, incluyendo los antiácidos
Pirazinamida ^{53,58}	Retraso en la T_{max} , sin efecto en el ABC	Efecto no significativo	Puede administrarse con alimentos o antiácidos
Rifabutina ^{64,65}	Efecto no significativo	Desconocido, no afectado por la didanosina	Puede administrarse con alimentos, no coadministrar con antiácidos hasta que se estudien
Rifampicina ^{56,58,66-68}	Retraso en el T_{max} , disminución del 15 al 36% en las C_{max} y del 4 al 23% en el ABC	Cambios no significativos en las concentraciones séricas, disminución de 30% en la excreción urinaria en 24 h	No coadministrar con alimentos; puede darse con ranitidina; evitar coadministrar con antiácidos siempre que sea posible

ABC = área bajo la curva concentración sérica/tiempo; C_{max} = concentración sérica pico (máxima); PAS = ácido *p*-Aminosalicílico; T_{max} = tiempo desde la ingestión del medicamento hasta la concentración sérica pico (máxima).

tres agentes no se han evaluado formalmente en un estudio clínico comparativo, la evidencia disponible sugiere que la rifampicina es el inductor más potente de CYP3A; la rifapentina es intermedia y la rifabutina es el inductor menos potente.^{12,72,73} Los efectos de la rifampicina y la rifabutina en las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas del VIH disponibles son consistentes con estas conclusiones en relación con la actividad inductora de CYP3A. La rifampicina disminuye la concentración sérica de los inhibidores de proteasas disponibles en 35 a 92%, mientras que la reducción debida a rifabutina es de 15 a 45% (cuadro 3).^{17,19,74-76}

La relevancia de las disminuciones inducidas por la rifamicina en las concentraciones séricas de los

inhibidores de proteasas no se ha establecido en estudios clínicos porque la mayor parte de los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con voluntarios sanos. Sin embargo, la actividad antiviral de los inhibidores de proteasas en los intervalos de dosis recomendados parece ser fuertemente dependiente de las concentraciones séricas de estos agentes. El efecto antiviral se ha correlacionado con varios parámetros farmacocinéticos; la relación más cercana parece ser con las concentraciones basales de los inhibidores de proteasas.⁸⁰ Además, las concentraciones mínimas de ritonavir se relacionan con la frecuencia de las mutaciones de resistencia a los fármacos en el gen de proteasas; menores concentraciones basales parecen permitir la replicación y la aparición de cepas

Cuadro 3. Efectos de la coadministración de rifamicinas (rifabutina, rifampicina) e inhibidores de proteasas (IP) del VIH-1 en la exposición sistémica (área bajo la curva [ABC] concentración sérica-tiempo) de cada fármaco, expresado como un porcentaje de cambio en el ABC del tratamiento concomitante relacionado con el del tratamiento con un solo medicamento

Inhibidor de proteasas (IP)	Rifabutina		Rifampicina	
	Efecto de la rifabutina en el IP	Efecto del IP en la rifabutina	Efecto de la rifampicina en el IP	Efecto del IP en la rifampicina
Saquinavir ⁷⁵	45% de disminución	NR	80% de disminución	NR
Ritonavir ^{17,77}	NR	293% de incremento	35% de disminución	Sin cambio*
Indinavir ⁷⁴	34% de disminución	173% de incremento	92% de disminución	NR
Nelfinavir ¹⁹	32% de disminución	207% de incremento	82% de disminución	NR
Amprenavir ^{76,78}	14% de disminución	200% de incremento	81% de disminución	NR

NR = no reportado.

*Datos provenientes de únicamente dos personas.

Éstos son cambios promedio, pero el efecto de estas interacciones en pacientes individuales puede ser sustancialmente diferente. La rifampicina es un potente inductor de CYP3A, pero no es por sí mismo un sustrato de CYP3A. Por ejemplo, la delavirdina concomitante, un potente inhibidor de CYP3A, no cambia las concentraciones séricas de rifampicina.⁷⁹ Por lo tanto, aunque actualmente existen muy pocos datos, es probable que los inhibidores de proteasas no incrementen sustancialmente las concentraciones séricas de rifampicina (lo mismo para la rifapentina).

No existen datos relacionados con la magnitud de estas interacciones bidireccionales cuando la rifamicina se administra dos o tres veces a la semana.

resistentes a los medicamentos. Por lo tanto, las marcadas disminuciones en las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas cuando se coadministran con rifampicina resultarían muy probablemente en una pérdida significativa de supresión inicial del VIH y en una emergencia más rápida de resistencia a los inhibidores de proteasas.

La reducción de las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas cuando se administran con rifampicina es de tal magnitud que probablemente no pueda ser resuelta aumentando la dosis del inhibidor de proteasas. No existe experiencia publicada con el uso de rifampicina intermitente e inhibidores de proteasas, pero la actividad inductora de enzimas de la rifampicina no parece ser sustancialmente disminuida cuando el fármaco se administra de manera intermitente.³² Por lo tanto, es probable que esto último también resulte en disminuciones inaceptables de las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas.

La relevancia clínica de los modestos decrementos de las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas cuando se coadministra con rifabutina permanece incierta. Algunos investigadores han recomendado que las dosis de indinavir y nelfinavir se incrementen para compensar la disminución relacionada con la rifabutina, aunque esta estrategia no se ha validado. Además, algunos metabolitos de nelfinavir son activos desde el punto de vista virológicos, por lo que la disminución de las concentraciones del fármaco principal no necesariamente implicaría una reducción de la actividad global.⁸¹

Todos los inhibidores de proteasas actualmente disponibles, así como el agente en investigación amprenavir, son inhibidores de CYP3A.^{13,15} Como tal, estos fármacos inhiben el metabolismo hepático e intestinal de la rifabutina,⁸² incrementando de ese modo sus concentraciones séricas (cuadro 3). Por el contrario, los datos existentes sugieren que los inhibidores de proteasas tienen poco efecto en las concentraciones séricas de la rifampicina.⁷⁷ Aunque aparentemente ilógico, la falta de un efecto de los inhibidores de proteasas en las concentraciones séricas de la rifampicina ilustra que, aunque la rifampicina es un inductor muy potente de la actividad P450, no es un sustrato para esta enzima.⁸³ La rifampicina induce su propio metabolismo, pero este efecto no es mediado a través del sistema P450.

El uso concurrente de rifabutina e inhibidores de proteasas resulta en aumento de las tasas de artralgias, uveítis, leucopenia y decoloración de la piel.⁸⁴ Los mismos efectos colaterales ocurrieron en estudios de rifabutina a altas dosis⁸⁵ y cuando la rifabutina se usó con otros inhibidores de CYP3A, tales como la claritromicina,^{86,87} lo que sugiere que las artralgias, la uveítis y la leucopenia son efectos tóxicos de las altas concentraciones séricas de rifabutina. Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo 25-*O*-desacetil de la rifabutina se incrementan notoriamente en la presencia de inhibidores de CYP3A,¹⁷ pero la contribución de este metabolito a la efectividad y toxicidad globales del fármaco se desconoce.

La evidencia de que el incremento de las concentraciones séricas de rifabutina resulta en un aumento de las tasas de efectos adversos han conducido a la recomendación de que la rifabutina no se administre con ritonavir.⁷⁷ Sin embargo, se ha sugerido que las dosis de rifabutina podrían disminuirse a 150 mg cada tercer día para pacientes seleccionados que requieren los dos medicamentos.^{17,88} De la misma manera, se ha recomendado que la dosis de rifabutina se reduzca de 300 a 150 mg/día cuando se administra con nelfinavir, indinavir y amprenavir.^{19,74,76} Estos estudios han utilizado dosificación diaria de rifabutina. Para fomentar el uso del tratamiento directamente observado, la dosificación intermitente con frecuencia se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis susceptible a fármacos. La magnitud de las interacciones bidireccionales entre inhibidores de proteasas y rifabutina cuando esta última se administra de manera intermitente (dos o tres veces a la semana) está bajo investigación. La administración intermitente de rifabutina puede mitigar el efecto de ésta en las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas y disminuye la toxicidad asociada con altas concentraciones séricas de rifabutina. Sin embargo, para evitar la subdosificación de rifabutina, el apego a los regímenes de inhibidores de proteasas es determinante durante el tratamiento concurrente con regímenes intermitentes de rifabutina.

En resumen, las complejas interacciones medicamentosas entre los inhibidores de proteasas y las rifamicinas ilustran las consecuencias metabólicas de la administración simultánea de un inductor y un inhibidor del mismo sistema de enzima (CYP3A). Las interacciones medicamentosas leves a moderadas pueden manejarse alterando la dosis en el intervalo de la misma, pero interacciones más importantes, tales como el efecto de la rifampicina en las concentraciones de inhibidores de proteasas, constituyen una fuerte contraindicación a la coadministración de tales fármacos.

RIFAMICINAS E INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NUCLEÓSIDOS

Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos no son metabolizados por el sistema P450. Además, el parámetro farmacocinético más cercanamente asociado con la actividad de los análogos nucleósidos es la concentración intracelular de la forma activa, el derivado trifosfato,⁸⁹ y no existe una relación cercana entre las concentraciones séricas del

fármaco principal y las concentraciones intracelulares del metabolito trifosfato.^{90,91} Por lo tanto, aunque se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas entre rifamicinas y todos los análogos nucleósidos aprobados en la actualidad, las interacciones relevantes desde el punto de vista clínico son improbables.

La zidovudina es metabolizada principalmente por glucuronización,⁹² y la actividad de la(s) enzima(s) glucuronosil-transferasa responsable del metabolismo de la zidovudina es inducida por las rifamicinas⁹³ (y varios inhibidores de proteasas).^{19,94} Las concentraciones plasmáticas de la zidovudina disminuyen 47% por la rifampicina²¹ y en menor medida por la rifabutina (< 15%).^{95,95} Se espera que estos decrementos en las concentraciones plasmáticas tengan poco efecto en la actividad antiviral de la zidovudina, debido a que la disminución de la dosis de zidovudina de 600 a 300 mg/d redujo las concentraciones plasmáticas del fármaco como consecuencia, pero no cambió significativamente los niveles intracelulares del trifosfato.⁹⁰ El abacavir es también parcialmente metabolizado vía glucuronización,⁹⁶ por lo que las rifamicinas pueden disminuir las concentraciones séricas de alguna manera, aunque aún no se han reportado estudios formales de interacciones.

RIFAMICINAS E INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA NO NUCLEÓSIDOS

Los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos aceptados en la actualidad se metabolizan hepáticamente, aunque existen mayores diferencias en sus acciones en CYP3A y el grado en el cual son sustratos de CYP3A. Como resultado, sus interacciones con las rifamicinas no pueden resumirse como una clase, sino que necesitan dirigirse de manera individual (cuadro 4). La delavirdina actúa de manera considerable como los inhibidores de proteasas, en tanto que es un sustrato CYP3A y un inhibidor. La coadministración con rifampicina anula casi por completo la exposición sistémica a la delavirdina y las concentraciones de rifampicina no cambian.⁷⁹ Las concentraciones de delavirdina disminuyeron en 80% cuando se administraron con rifabutina,⁹⁹ y las concentraciones de esta última aumentaron aproximadamente tres veces.¹⁰⁰ Por lo tanto, el uso de delavirdina con cualquier rifamicina no se recomienda.

La nevirapina es parcialmente metabolizada por CYP3A y es un leve inductor de este sistema de enzimas.

Cuadro 4. Efectos de la coadministración de rifamicinas (rifabutina, rifampicina) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos actualmente aprobados en el área bajo la curva concentración sérica/tiempo de cada medicamento

	<i>ITRNN</i> <i>Efecto de la rifabutina</i> <i>en los ITRNN</i>	<i>Rifabutina</i> <i>Efecto de los ITRNN</i> <i>en la rifabutina (pronosticado)*</i>	<i>Rifampicina</i> <i>Efecto de la rifampicina</i> <i>en los ITRNN</i>	<i>Efecto de los ITRNN</i> <i>en la rifampicina</i> <i>(pronosticado)*</i>
Nevirapina ⁹⁸	Disminución de 16%	NR (disminución)	Disminución de 37%	NR (sin cambio)
Delavirdina ^{79,99,100}	Disminución de 80%	Aumento de 342%	Disminución de 96%	Sin cambio
Efavirenz ^{101,102}	Sin cambio	Disminución de 38%	Disminución de 13%	Sin cambio

ABC = área bajo la curva concentración sérica/tiempo; ITRNN = inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido; NR = no reportado.

*Pronosticado usando el conocimiento existente en relación con las vías hepáticas para los dos medicamentos.²⁰

Las concentraciones de nevirapina disminuyen 37 y 16% por rifampicina y rifabutina,⁹⁸ respectivamente, pero no se sabe si cambios de esta magnitud tengan un impacto sustancial en la actividad antiviral de la nevirapina. El efecto de la nevirapina en las concentraciones séricas de las rifamicinas no se ha estudiado adecuadamente, pero la analogía con el efavirenz (ver siguiente párrafo) sugiere que las concentraciones de rifampicina no cambiarán y las concentraciones de rifabutina disminuirán moderadamente.

El efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido recientemente aprobado que parece tener interacciones fármaco-fármaco similares a las de la nevirapina. El ABC media del efavirenz disminuyó 13% cuando se administró con rifampicina,¹⁰¹ aunque en 10 de los 12 sujetos estudiados la disminución en las concentraciones de efavirenz después de la administración de rifampicina fue sustancialmente mayor (33%). Las concentraciones de rifampicina no cambiaron, otra ilustración de la falta de efecto sobre ésta de los fármacos activos a CYP3A, ya sea inductores (por ejemplo efavirenz) o inhibidores (por ejemplo

delavirdina). La rifabutina no cambia las concentraciones de efavirenz, pero la actividad inductora de CYP3A del efavirenz resulta en un decremento de 38% de las concentraciones de rifabutina.¹⁰²

POSIBILIDAD DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y OTROS MEDICAMENTOS ANTITUBERCULOSOS

Esta revisión se ha concentrado en las interacciones fármaco-fármaco entre las rifamicinas y los agentes antirretrovirales. Sin embargo, otros fármacos antimicrobianos se metabolizan vía hepática, aumentando la duda de si existen interacciones entre los agentes no rifamicinas y los fármacos antirretrovirales. Sólo se ha evaluado la isoniácida y no hubo datos de interacción con indinavir.⁷⁴ El cuadro 5 resume el potencial para las interacciones fármaco-fármaco entre los medicamentos antituberculosis no rifamicinas y los inhibidores de proteasas, con base en el conocimiento de las vías metabólicas y los efectos en CYP3A.²⁰ Puede predecirse que sólo la etionamida, la cual parece ser

Cuadro 5. Potencial pronosticado de interacción fármaco-fármaco entre inhibidores de proteasas de VIH y fármacos antituberculosos excepto las rifamicinas

<i>Fármaco</i>	<i>Metabolismo</i>	<i>Efecto en CYP3A</i>	<i>Efecto de X fármaco</i> <i>en IP (pronosticado)*</i>	<i>Efecto de IP en X fármaco</i> <i>(pronosticado)*</i>
Isoniácida	Acetilación > CYP	Inhibidor moderado	Sin cambios en indinavir	Ninguno
Pirazinamida	Deamidasa > xantina oxidasa	Ninguno conocido	(Ninguno)	(Ninguno)
Etambutol	Renal > CYP	Ninguno conocido	(Ninguno)	(Ninguno)
Etionamida	CYP	Ninguno conocido	Desconocido	(Incrementa)
PAS	Acetilación	Ninguno conocido	(Ninguno)	(Ninguno)
Quinolonas	Renal > CYP	Ninguno conocido	(Ninguno)	(Ninguno)
Aminoglucósidos	Renal	Ninguno conocido	(Ninguno)	(Ninguno)

CYP = citocromo P450; PAS = ácido *p*-aminosalicílico.

*Pronosticado usando el conocimiento existente en relación con las vías metabólicas para los dos fármacos.²⁰

Cuadro 6. Recomendaciones para evitar interacciones fármaco-fármaco en pacientes que están siendo tratados contra tuberculosis asociada con VIH

<i>Interacción</i>	<i>Implicación clínica</i>
<i>Interacciones de la absorción</i>	
Unión por cationes bivalentes y trivalentes, incluyendo antiácidos	No dar quinolonas o etambutol al mismo tiempo que didanosinas; separar dosis durante al menos 1 h.
Unión por azúcares	No dar isoniácida al mismo tiempo que zalcitabina; [†] separar dosis durante al menos 1 h.
<i>Interacciones metabólicas</i>	
Inducción de CYP3A	No usar rifampicina con los inhibidores de proteasas actualmente disponibles y delavirdina; no usar rifabutina con delavirdina, considerar incrementar la dosis de rifabutina a 600 mg para el uso concurrente de efavirenz (y probablemente nevirapina).
Inhibición de CYP3A	Reducir dosis y/o incrementar el intervalo de la dosis de rifabutina con indinavir, nelfinavir y amprenavir; [‡] evitar el uso concurrente de rifabutina y ritonavir, si es posible.

CYP = citocromo P450.

*La didanosina está formulada con antiácidos que contienen cationes de calcio y magnesio para mejorar su absorción, otros cationes bivalentes, tales como el sulfato de hierro, también pueden disminuir significativamente la absorción de las quinolonas.

[†]La zalcitabina está formulada con lactosa, un azúcar capaz de formar derivados de hidrazono con isoniácida, disminuyendo así su absorción.

[‡]No queda claro si la dosis de rifabutina administrada de forma intermitente debe disminuirse cuando se coadministra con estos medicamentos.

principalmente metabolizada por CYP3A,¹⁰³ tiene una interacción relevante desde el punto de vista clínico con los inhibidores de proteasas. Al igual que los inhibidores de CYP3A, los inhibidores de proteasas pueden resultar en aumento de las concentraciones séricas de etionamida y de este modo en aumento de las tasas de toxicidad. Una advertencia necesaria para las predicciones de interacciones fármaco-fármaco entre los medicamentos antituberculosos no rifamicinas es que la farmacocinética y el metabolismo de muchos de estos fármacos no se han evaluado extensamente; el uso de estos fármacos se aprobó hace más de 20 años, cuando el metabolismo de los fármacos no era bien entendido.

Recomendaciones

Aunque todavía quedan muchas interrogantes en relación con las interacciones fármaco-fármaco entre los medicamentos antituberculosos y antirretrovirales, los datos disponibles tienen implicaciones definidas para la práctica clínica (cuadro 6). Las interacciones que involucran la absorción pueden prevenirse fácilmente si se asegura que las dosis de didanosina y zalcitabina no se administran en la primera hora de las dosis del tratamiento directamente observado para la tuberculosis.

Las interacciones metabólicas entre los medicamentos antituberculosos y antirretrovirales son más

complejas y tienen implicaciones clínicas más amplias. El importante efecto de la rifampicina en las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas actualmente disponibles y de la delavirdina constituye una fuerte contraindicación al uso concomitante de estos medicamentos. El efecto de la rifabutina en las concentraciones séricas de los inhibidores de proteasas es sustancialmente menor y la rifabutina puede usarse en conjunto con nelfinavir e indinavir.¹⁰⁴ Aunque se carece de experiencia clínica, el uso de rifabutina con amprenavir parece razonable. La nueva formulación en gel suave de saquinavir también puede ser una elección prudente para el uso con rifabutina, pero la coadministración de estas medicaciones no puede recomendarse hasta que los estudios formales de interacciones se hayan completado.

El incremento de las concentraciones de rifabutina debido a la inhibición de CYP3A por los inhibidores de proteasas claramente puede resultar en aumento de la toxicidad de la rifabutina. La magnitud de los incrementos de las concentraciones de rifabutina y su metabolito desacetil cuando se administra con ritonavir hace al tratamiento diario concomitante con los dos fármacos inaconsejable. Las dosis de rifabutina deben disminuirse a 150 mg cuando se administra diariamente con indinavir, nelfinavir, y amprenavir, se desconoce si lo mismo se

aplica cuando la rifabutina se administra de manera intermitente (dos o tres veces a la semana).

El papel de los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos en el tratamiento antirretroviral es menos bien definido que el de los regímenes basados en inhibidores de proteasas.¹⁰⁵ Además, la mayoría de los pacientes con tuberculosis asociada con el VIH tiene altos niveles en el RNA del VIH (> 100,000 copias/ml),¹⁰⁶ y existe inquietud acerca de la suficiencia de los regímenes basados en inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos en pacientes con una alta carga viral inicial.¹⁰⁷ Sin embargo, los datos recientes sugieren que el efavirenz puede ser tan potente, en combinación con dos agentes nucleósidos, como el indinavir.¹⁰⁸ Aunque se necesitan urgentemente datos virológicos y clínicos, así como farmacocinéticos confirmatorios, desde el punto de vista farmacocinético, es razonable considerar el uso del efavirenz con rifampicina o rifabutina. Si la rifabutina se utiliza con efavirenz, parece prudente incrementar la dosis de rifabutina a 600 mg para compensar el incremento mediado por el efavirenz del metabolismo de la rifabutina.

Debido a la tendencia a la malabsorción de los medicamentos y al uso de múltiples fármacos que pueden tener interacciones complejas, la vigilancia terapéutica de los fármacos juega un papel potencial en el manejo de los pacientes con tuberculosis asociada con el VIH. Sin embargo, actualmente la falta de conocimiento referente a la correlación de las concentraciones séricas de fármacos antituberculosos y antirretrovirales y episodios clínicos, ya sea toxicidad o falta de eficacia, limita la utilidad de este acercamiento. La complejidad de estas interacciones medicamentosas que pueden ocurrir entre los fármacos antituberculosos y antirretrovirales demanda una comunicación muy cercana entre quienes proporcionan cuidados a pacientes con tuberculosis y VIH y sugiere que tal cuidado incluya a los médicos con experiencia en este campo rápidamente cambiante.

Prioridades de investigación

Durante los dos últimos años, dos nuevas clases de medicamentos antirretrovirales, inhibidores de proteasas e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, han sido aprobados e incorporados en la práctica clínica y se espera la aprobación de nuevos fármacos adicionales en el futuro cercano. Se han evaluado los principales perfiles de las interacciones fármaco-fármaco entre estos medicamentos y las

rifamicinas, con más frecuencia en estudios que incluyen a voluntarios sanos. Sin embargo, se necesita urgentemente investigación adicional para conocer en detalle estas interacciones y para evaluar su magnitud en la población blanco: pacientes con tuberculosis asociada con el VIH que están siendo tratados con regímenes de tratamiento contra la tuberculosis administrado intermitentemente. Los resultados de los estudios iniciales sugieren ajustar la dosis o incrementar el intervalo de la misma para compensar las interacciones fármaco-fármaco, pero estos acercamientos no se han validado. Además, se necesitan estudios exploratorios para evaluar la posibilidad de interacciones no esperadas entre los fármacos antituberculosos no rifamicinas y los antirretrovirales. Necesitan evaluarse las complejas interacciones medicamentosas que pueden ocurrir cuando tres o más fármacos con actividad modificadora de P450 se administran juntos. Estas situaciones ocurren cuando los fármacos antituberculosos se coadministran con un inhibidor de proteasas y un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido (por ejemplo, rifabutina con nelfinavir y nevirapina) o con una combinación de dos inhibidores de proteasas (por ejemplo rifabutina con ritonavir y saquinavir). Finalmente, la vigilancia terapéutica del fármaco podría ser muy valiosa en el manejo de estas complejas situaciones iniciales, pero se necesita investigación adicional para establecer intervalos terapéuticos clínicamente validados para los fármacos antituberculosos y antirretrovirales.

REFERENCIAS

1. Gulik RM, Mellors JW, Havlir D, *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter of less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.
3. CAESAR Coordinating Committee. Randomized trial of addition of lamivudine or lamivudine plus lovaride zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 1997;349:1413-21.
4. Palella F Jr, Delany K, Moorman A, *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
5. Engelhard D, Stutman HR, Marks MI. Interaction of ketoconazole with rifampicin and isoniazid *N Engl J Med* 1984;311:1681-3.
6. Drayton K, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole. *Clin Infect Dis* 1994;18:266.

7. Tucker RM, Denning DW, Hanson LH, *et al.* Interaction of azoles with rifampin, phenytoin, and carbamazepine: in vitro and clinical observations. *Clin Infect Dis* 1992;14:165-74.
8. D'Arcy PF, McElnay JC, Welling PG. Mechanisms of drug interactions. Berlin: Springer-Verlag, 1996.
9. Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions – why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:125-8.
10. MacKichan JJ. Protein binding drug displacement interactions fact or fiction? *Clin Pharmacokinet* 1989;16:65-73.
11. Wright JD, Boudinot FD, Ujhelyi MR. Measurement and analysis of unbound drug concentration. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:445-62.
12. Li AP, Reith MK, Rasmussen A, *et al.* Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure activity relationship in cytochrome P450 induction potential of xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine, and rifabutin. *Chem Biol Interact* 1997;107:17-30.
13. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, zidovudine, saquinavir, and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:190-4.
14. von Moltke LL, Greenblatt DD, Grassi BW, *et al.* Protease inhibitors as inhibitors of human cytochrome P450: high risk associated with zidovudine. *J Clin Pharmacol* 1998;38:106-11.
15. Woolley J, Studenberg S, Boehlert C, Bowers G, Sinhababu A, Adams P. Cytochrome p-450 isozyme induction, inhibition, and metabolism studies with the HIV protease inhibitor, 141W94 [abstract no A-60]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:12.
16. Decker CJ, Laitinen LM, Bridson GW, Raybuck SA, Tung RD, Chaturvedi PR. Metabolism of amprenavir in liver microsomes: role of CYP3A4 inhibition for drug interactions. *J Pharm Sci* 1998;87:803-7.
17. Cato A, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman GR. The effect of multiple doses of zidovudine on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:414-21.
18. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Cavanaugh J. Effect of zidovudine on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:111-6.
19. Kerr B, Lee C, Yuen G, *et al.* Overview of in-vitro and in-vivo drug interaction studies of zidovudine mesylate, a new HIV-1 protease inhibitor [abstract no. 373]. In: Program and abstracts on the 4th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1997:133.
20. Bertz RJ, Granneman GR. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-58.
21. Gallicano K, Sahai J, Foster B, Bouchard J, Cameron DW. Rifampin decreases zidovudine plasma concentrations in HIV infected patients [abstract n. 612]. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1997:177.
22. O'Brien LW. Interactions and toxicities of drugs for HIV disease. *The AIDS reader* 1998;8:28-36.
23. Tseng AL, Foisy MM. Management of drug interactions in patients with HIV. *Pharmacother* 1997;31:145-58.
24. Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, *et al.* Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med* 1991;114:755-7.
25. Andreana A, Aggarwal S, Gollapudi S, Wien D, Tsuruo T, Gupta S. Abnormal expression of a 170-kilodalton P-glycoprotein encoded by MDRI gene, a metabolically active efflux pump, in CD4+ and CD8+ T cells from patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1996;12:1457-62.
26. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101:289-94.
27. Schuetz EG, Beck WT, Schuetz JD. Modulators and substrates for P-glycoprotein and cytochrome P450A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 1996;49:311-8.
28. Lee BL, Wong D, Benowitz NL, Sullam PM. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:529-35.
29. O'Neil WM, Gilfix BM, DiGirolamo A, Tsoukas CM, Wainer IW. N-Acetylation among HIV positive and AIDS patients: when is fast, fast and slow, slow? *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:261-71.
30. Kaufmann GR, Wenk M, Taeschner W, *et al.* N-Acetyltransferase 2 polymorphism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:62-7.
31. Acocella G, Nonis A, Perna G, Patane E, Gialdroni-Grassi G, Grassi C. comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:886-90.
32. Ellard GA, Ellard DR, Allen BW, *et al.* The bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in two commercially available combined formulations designed for use in the short-course treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:1076-80.
33. Larsson KI, Berning SE, Peloquin CA. Is monitoring of drug therapy in patients with cystic fibrosis and mycobacterial disease necessary? [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A642.
34. Sahai J, Gallicano K, Swick L, *et al.* Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127:289-93.
35. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, *et al.* Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30:919-25.
36. Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1817-8.
37. Patel KB, Belmonte R, Crowe HM. Drug malabsorption and resistant tuberculosis in HIV-infected patients [letter]. *N Engl J Med* 1995;332:336-7.
38. Peloquin CA, MacPhee AA, Berning SE. Malabsorption of antitubercular medications [letter]. *N Engl J Med* 1993;329:1122-3.
39. Gordon SM, Horsburgh CR Jr, Peloquin CA, *et al.* Low serum levels of oral antimycobacterial agents in patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis* 1993;168:1559-62.
40. Colborn D, Lewis R, Narang P. HIV disease severity does not

- influence rifabutin absorption [abstract no. A-42]. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:39.
41. Gatti G, Papa P, Torre D, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of rifabutin in HIV-infected patients [abstract no. A-10]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:2.
42. Owens RC Jr, Keung AC, Gardner S, *et al.* Pharmacokinetic and food effect evaluation of rifapentine in subjects seropositive for the human immunodeficiency virus [abstract no. A-2]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:1.
43. Owens RC, Pate KB, Benevicius MA, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Oral bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1508-11.
44. Ehrenpreis ED, Ganger DR, Kochvar GT, Patterson BK, Craig RM. D-xilose malabsorption: characteristic finding in patients with the AIDS wasting syndrome and chronic diarrhea. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1047-50.
45. Kotler DP, Francisco A, Clayton D, Scholes JV, Orenstein JM. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:444-9.
46. Kotler DP, Giang TT, Thiim M, Nataro JP, Sordillo EM, Orenstein JM. Chronic bacterial enteropathy in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1995;171:552-8.
47. Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med* 1997;18:79-87.
48. El-Sadr W, Perlman DC, Matts JP, *et al.* The evaluation of an intensive intermittent induction regimen and short course duration of treatment for HIV-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1148-58.
49. Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GA, Berning SE, Nitta AT, James GT. Pharmacokinetic evaluation of *p*-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy* 1994;14:40-6.
50. Lederberger B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:350-2.
51. Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G. Cations in didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:292-7.
52. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1841-4.
53. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Nix DE. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics (PK) of ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA) [abstract no. A-3]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:1.
54. Ameer B, Polk RE, Kline BJ, Grisafe JP. Effect of food on ethambutol absorption. *Clin Pharmacy* 1982;1:156-8.
55. Mattila MJ, Linnoila M, Seppala T, Koskinen R. Effect of aluminum hydroxide and glycopyrronium on the absorption of ethambutol and alcohol in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:161-6.
56. Peloquin CA, Namdar R, Nix DE. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics (PK) on isoniazid (INH) and rifampin ((RIF) [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;157:A493.
57. Melander A, Danielson K, Hanson A, *et al.* Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food. *Acta Med Scand* 1976;200:93-7.
58. Zent C, Smith P. Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:109-13.
59. Gallicano K, Sahai J, Zaror-Behrens G, Pakuts A. Effect of antacids in didanosine tablet on bioavailability of isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:894-7.
60. Hurwitz A, Schlozman DL. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rats and man. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:41-7.
61. Mannisto P, Mantyla R, Klinge E, Nykanen S, Koponen A, Lamminsivu U. Influence of various diets on the bioavailability of isoniazid. *J Antimicrob Chemother* 1982;10:427-34.
62. Lenhto P, Kinvisto KT. Effect of sucralate on absorption of norfloxacin and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:248-51.
63. Lenhto P, Kinvisto KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulfate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin, and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:82-5.
64. Narang PK, Lewis RC, Bianchine JR. Rifabutin absorption in humans: relative bioavailability and food effect. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:335-41.
65. Sahai J, Narang PK, Hawley-Foss N, Li RC, Kamal M, Cameron DW. A phase I evaluation of concomitant rifabutin and didanosine in symptomatic HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;9:274-9.
66. Siegler DI, Bryant M, Burley DM, Citron KM, Standen SM. Effect of meals on rifampicin absorption. *Lancet* 1974;2:197-8.
67. Purohit SD, Johri SC, Mehta YR, Bhatnagar M. Ranitidine-rifampin interaction. *J Assoc Physicians India* 1992;40:308-10.
68. Khalil SAH, El-Khordagui LK, El-Gholmy Z. Effect of antacids on oral absorption of rifampin. *International Journal of Pharmaceutics* 1984;20:99-106.
69. Rao KVN, Kailisam S, Menon NK, Radharrishna S. Inactivation of isoniazid by condensation in a syrup preparation. *Indian J Med Res* 1971;50:1343-53.
70. Lee BL, Tauber MG, Chambers HF, Gambertoglio J, Delahunty T. The effect of zalcitabine on the pharmacokinetics of isoniazid in HIV-infected patients [abstract no. A4]. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:3.
71. Chan SL, Yew WW, Porter JHD, *et al.* Comparison of Chinese and Western rifapentines and improvement by prior taking of various meals. *Int J Antimicrob Agents* 1994;3:267-74.
72. Perucca E, Grimaldi R, Frigo GM, Sardi A, Monig H, Ohnhaus EE. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on hepatic microsomal enzyme activity in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:595-9.
73. Durand DV, Hampden C, Boobis AR, Park BK, Davies DS. Induction of mixed function oxidase activity in man by rifapentine (MDL 473), a long-acting rifamycin derivative. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:1-7.
74. Indinavir pharmacokinetics study group. Indinavir (MK 639) drug interactions studies [abstract no. MoB174]. In: Program

- and abstracts of the XI International AIDS Conference. Vancouver. XI International Conference on AIDS Society, 1996:18.
75. Sahai J, Stewart F, Swick L, *et al.* Rifabutin reduces saquinavir plasma levels in HIV-infected patients [abstract no A27]. In: Program and abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996:6.
 76. Polk RE, Osrael DS, Patron R, *et al.* Pharmacokinetic interaction between 141W94 and rifabutin and rifampin after multiple dose administration [abstract no 340]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1998:143.
 77. Product insert: Norvir. Abbott Laboratories, 1997.
 78. Sadler B, Gillotin C, Chittick GE, Symonds WT. Pharmacokinetic drug interactions with amprenavir [abstract no 12389]. In Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:91.
 79. Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Gagnon S, Freimuth WW. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and delavirdine mesylate. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:544-53.
 80. Stein DS, Fish DG, Bilello JA, Preston SL, Martineau GL, Drusano GL. A 24-week open-label Phase I/II evaluation of the HIV protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS* 1996;10:485-92.
 81. Zhang K, Wu E, Patick A, *et al.* Plasma metabolites of nelfinavir, a potent HIV protease inhibitor in HIV-positive patients: quantitation by LC-MS/MS and antiviral activities [abstract no 128]. Presented at the 6th European International Society for Study of Xvirobiotics Meeting (Gottenberg, Sweden). 1997.
 82. Iatsimirskaia E, Tulebaev S, Storozhuk E, *et al.* Metabolism of rifabutin in human enterocyte and liver microsomes: kinetic parameters, identification of enzyme systems, and drug interactions with macrolides and antifungal agents. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:554-62.
 83. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:108-27.
 84. Sun E, Heath-Chiozzi M, Cameron DW, *et al.* Concurrent ritonavir and rifabutin increases risk of rifabutin-associated adverse events [abstract no MoB171]. In: Program and abstracts of the XI International AIDS Conference. Vancouver. XI International Conference on AIDS Society, 1996:18.
 85. Torseth J, Bhatia G, Harkonen S, *et al.* Evaluation of the antiviral effect of rifabutin in AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1989;159:1115-8.
 86. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594-8.
 87. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, *et al.* A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996;335:377-83.
 88. Benson CA. Critical drug interactions with agents used for prophylaxis and treatment of *Mycobacterium avium* complex infection. *Am J Med* 1997;102:32-6.
 89. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Greenberg KA, Stein DS. Correlates of zidovudine phosphorylation with markers of HIV disease progression and drug toxicity. *AIDS* 1994;8:763-9.
 90. Barry MG, Khoo SH, Veal GJ, *et al.* The effect of zidovudine dose on the formation of intracellular phosphorylation metabolites. *AIDS* 1996;10:1361-7.
 91. Stretcher BN, Pesce AJ, Frame PT, Stein DS. Pharmacokinetics of zidovudine phosphorylation in peripheral blood mononuclear cells from patients infected with human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1541-7.
 92. Haumont M, Magdalou J, Lafaurie C, Ziegler JM, Siest G, Colin JN. Phenobarbital inducible UDP-glucuronosyltransferase is responsible for glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine: characterization of the enzyme in human and rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1990;281:264-70.
 93. Oesch F, Arand M, Strolin-Bendetti M, Castelli MG, Dostert P. Inducing properties of rifampin and rifabutin for selected enzyme activities of the cytochrome P-450 and UDP-glucuronosyltransferase superfamilies in female rat liver. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:1111-9.
 94. Cato A, Qian J, Hsu A, Levy B, Leonard J, Granneman R. Multidose pharmacokinetics of ritonavir and zidovudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1788-93.
 95. Gallicano K, Sahai J, Swick L, Seguin I, Pakuts A, Cameron DW. Effect of rifabutin on the pharmacokinetics of zidovudine in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:1008-11.
 96. Narag P, Sale M. population-based assessment of rifabutin effect on zidovudine disposition in AIDS patients. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:219.
 97. Ravitch JR, Bryant BJ, Reese MJ, *et al.* In vivo and in vitro studies of the potential for drug interactions involving the anti-retroviral 1592 in humans [abstract no 634]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1998:199.
 98. Product insert: Viramune, Roxane Laboratories, 1997.
 99. Borin MT; Chambers JH, Carel BJ, Freimuth WW, Aksentjevich S, Piergies AA. Pharmacokinetics study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. *Antiviral Res* 1997;35:53-63.
 100. Cox SR, Herman BD, Batta DH, Carel BJ, Carberry PA. Delavirdine and rifabutin: pharmacokinetic evaluation in HIV-1 patients with concentration-targeting of delavirdine [abstract no 344]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1998:144.
 101. Benedek IH, Joshi A, Fiske WD, *et al.* Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers [abstract no 42280]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:829.
 102. Benedek IH, Fiske WD, White SJ, Stevenson D, Joseph JL, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between multiple doses of efavirenz and rifabutin in healthy volunteers [abstract]. *Clin Infect Dis* 1998;27:1008.
 103. Jenner PJ, Ellard GA. High performance liquid chromatographic determination of ethionamide and prothionamide in body fluids. *Journal of Chromatography-Biomedical Applications* 1981;225:245-51.

104. Mannheimer SB, Medard F, El-Sadr W. The use of protease inhibitors in persons with HIV and tuberculosis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:A573.
105. Gazzard B, Moyle G, the BHIVA Guidelines Writing Committee. 1998 revisión to the British HIV Association guidelines antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998;352:314-6.
106. Morris L, Martin DJ, Sacks L, *et al*. Persistent elevation of HIV viralload during therapy for tuberculosis [abstract no 259]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1998:85.
107. Raboud J, Montaner JSG, Rae S, *et al*. Patients with higher baseline pVL are less likely to have a virologic response in a meta-analysis of two trials of ZDV/ddl vs ZDV/ddl/NVP [abstract no 12361]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:85.
108. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Flanigan T, *et al*. A phase II, multicenter, randomized study to compare activity and tolerability of efavirenz (EFV) + indinavir (IND), *versus* EFV + zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC), *versus* IDV + ZDV + 3TC at 24 weeks [abstract no 22336]. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference. Geneva: Marathon Multimedia, 1998:330.

4º CONGRESO NACIONAL DE INFECCIONES NOSOCOMIALES

del 2 al 4 de septiembre de 1999

Hotel Flamingos Plaza, México, DF

Costo para ser socio

\$200.00 enfermeras
\$250.00 médicos

Costo para el Congreso

\$200.00 socios
\$250.00 general

Informes e inscripciones:

Hospital de Pediatría 3er piso y/o Edificio Administrativo 3er piso
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc núm. 330,
col. Doctores, México, DF, CP 06720.

Tel.: 5627-6900 ext. 3330/3323, fax: 5627-6900 ext. 3330.

E-mail: frg@aixulsa.ulsa.mx