

INTERACCIÓN INDINAVIR-FENITOÍNA EN UN PACIENTE VIH+: A PROPÓSITO DE UN CASO

Lacasa Olmedilla, M.*, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; Horta Fernández, A.***, *Residente III de Farmacia Hospitalaria*; Chamorro Merino, G.***, *Comandante Farmacéutico*.

Servicios de Farmacia. * Hospital General Universitario. Guadalajara.

** Hospital Universitario La Paz. Madrid. *** Hospital Militar Gómez Ulla. Madrid.

Palabras clave:

Paciente VIH+. Indinavir. Fenitoína. Interacción farmacológica. Citocromo P450.

Resumen:

Indinavir y fenitoína son metabolizados en el hígado por el citocromo P450 isoforma CYP3A4. La administración concomitante de indinavir y fenitoína podría producir una disminución en el metabolismo de estos fármacos debido a la competición por este enzima. Describimos el caso de un paciente de cuarenta y ocho años VIH+ que presentó concentraciones séricas de fenitoína muy altas (39,32 µg/ml) dos meses después de la reintroducción de indinavir en su tratamiento.

HIV+ PATIENT PHENYTOIN-INDINAVIR INTERACTION: A CASE REPORT

Key words:

HIV + patient. Indinavir. Phenytoin. Drug-interaction. Cytochrome P450.

Summary:

Indinavir and phenytoin are both metabolized in the liver by the CYP 3A4 isoenzyme. Concomitant administration of indinavir and phenytoin may result in decreased metabolism of these drugs because of competition for the enzyme. We describe a 48 year-old HIV+ man who had very high serum concentrations of phenytoin (30.32 µg/ml) two months after indinavir was prescribed.

Farm Hosp 2000;24(6):406-407

Correspondencia: Gustavo Chamorro. Servicio de Farmacia. Hospital Militar Gómez Ulla. GTA del Ejército, s/n. 28047 Madrid.

Fecha de recepción: 20-6-00

Farm Hosp 2000;24(6):406-407

INTRODUCCIÓN

Indinavir (IDV) es un fármaco antirretroviral inhibidor de la proteasa (IP) utilizado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) en terapia combinada con otros agentes antirretrovirales. La dosis habitual es de 800 mg cada ocho horas por vía oral. A nivel farmacocinético presenta una buena absorción oral (65%) y una unión a proteínas plasmáticas de un 60%. Su vida media es de 1,5-5 horas (1).

Presenta un extenso metabolismo hepático (2). Estudios «in vitro» sugieren que el principal isoenzima del citocromo P450 implicado en el metabolismo de los IP es el CYP 3A4; las isoformas CYP 2C9 y CYP 2D6 también contribuyen aunque en menor cuantía (3).

Fenitoína (FNT) es un anticonvulsivante estructuralmente relacionado con los barbitúricos utilizado en el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas y de las crisis complejas parciales (4). Las dosis deben ser individualizadas para alcanzar el máximo beneficio, siendo la más habitual 100 mg cada ocho horas por vía oral. Presenta una cinética no lineal y un metabolismo saturable, por lo que pequeños aumentos en la dosis pueden producir aumentos sustanciales en las concentraciones plasmáticas. Su biodisponibilidad tras administración oral varía entre un 85-95%. Tiene un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (90%) (5). Se metaboliza a nivel hepático (> 95%), por el citocromo P450 isoformas CYP 3A4 y CYP 2C9 (6). En esta comunicación se describe un caso clínico de posible interacción metabólica entre el IDV y la FNT.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de cuarenta y ocho años de edad VIH+, desde marzo de 1997 tratado con lamivudina 150 mg/12 h, zidovudina 250 mg/12 h e indinavir 800 mg/8 h. Ingresó en el servicio de infecciosos del Hospital Militar Gómez Ulla en marzo de 1999 por un cuadro febril, con escalofríos intensos, cefaleas y trastornos de la

marcha de tipo atáxico. Fue diagnosticado de meningitis tuberculosa que le produjo un cuadro de crisis convulsivas durante su ingreso. Como tratamiento antituberculoso se le pauta isoniazida, rifampicina y pirazinamida (300 + 720 + 1.800 mg/día) y al mismo tiempo se le retira el IDV para evitar posibles interacciones farmacológicas. Se le administra FNT para controlar las crisis convulsivas —dosis de choque: 500 mg i.v., seguido de 300 mg/24 h vía oral (v.o.) durante cinco días; dos semanas con 400 mg/24 h v.o. y como dosis de mantenimiento 350 mg/24 h v.o.—. Se monitorizan los niveles de FNT, encontrándose unas concentraciones de 7,68 µg/ml el 22 de marzo de 1999 y de 5,87 µg/ml el 26 de marzo de 1999 (recibiendo una dosis de 300 mg/24 h v.o.). El 6 de abril de 1999 la concentración es de 17,89 µg/ml tomando 400 mg v.o. El 15 de abril de 1999 la concentración es de 11,20 µg/ml con una dosis de 350 mg de FNT v.o. (Fig. 1).

En mayo de 1999 se modifica el tratamiento antituberculoso a isoniazida y rifampicina (300 + 600 mg/día).

En marzo de 2000 se suspende la terapia antituberculosa y se reintroduce IDV en el tratamiento antirretroviral. Dos meses después, al realizar una revisión rutinaria presenta una concentración de FNT sérica de 30,32 µg/ml, por lo que se le retira este medicamento. Al cabo de dos días se le vuelve a determinar obteniéndose un valor de 17,9 y 0,2 µg/ml al cabo de una semana.

COMENTARIO

La concentración de FNT de mayo de 2000 (30,32 µg/ml) es incoherente por alta con la cinética de este fármaco elucidada para el paciente en 1999; es claro que se ha producido una inhibición en su metabolismo.

Analizando la medicación del paciente encontramos que estuvo tomando isoniazida y rifampicina durante un año al mismo tiempo que la FNT. Isoniazida es un inhibidor enzimático y rifampicina un inductor; sus efectos sobre el metabolismo de FNT probablemente estarían contrarrestados (4). En marzo-abril de 1999 el paciente ya recibe ambos medicamentos y no se aprecia una influencia significativa sobre las concentraciones de FNT.

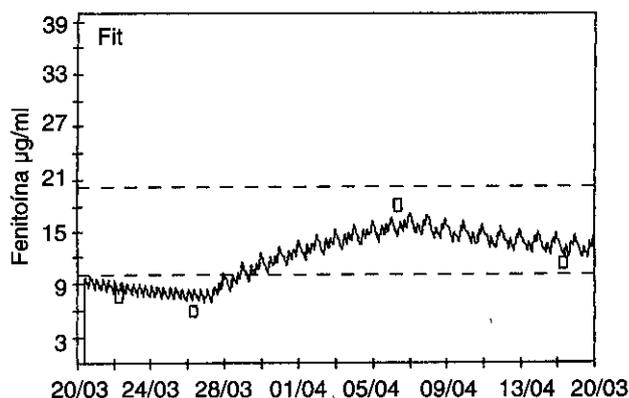


Figura 1.—Modelo cinético de fenitoína elucidado para el paciente a partir de los datos de concentraciones séricas de marzo-abril de 1999.

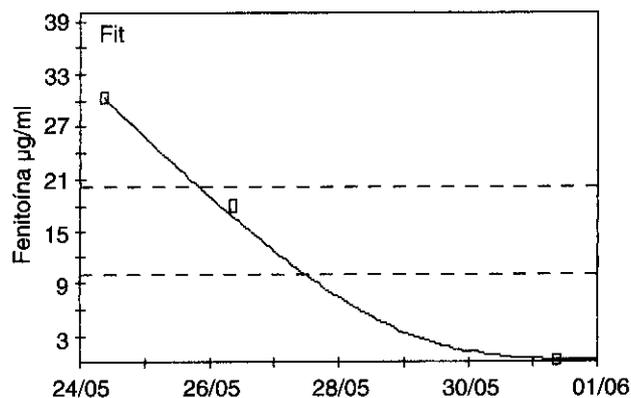


Figura 2.—Variación en la concentración sérica de fenitoína a lo largo del tiempo tras su supresión con fecha 24 de mayo de 2000.

Todo nos hace pensar que el IDV sea el principal responsable de la inhibición del metabolismo de FNT, puesto que a los dos meses de reintroducir el IDV en el tratamiento fue cuando las concentraciones de FNT experimentaron un gran aumento. Por tanto hicimos una búsqueda bibliográfica sobre las interacciones metabólicas de FNT e IDV, sin encontrar ningún caso clínico descrito, aunque sí se documenta la posibilidad teórica (3).

Ambos se metabolizan por el citocromo P450 isoforma CYP 3A4, siendo la FNT un inductor metabólico, mientras que el IDV produce inhibición metabólica. La administración concomitante de ambos fármacos puede originar una disminución en el metabolismo de uno y/o de ambos debido a la competición por el enzima (7).

Tras la suspensión de la FNT del tratamiento sus concentraciones séricas cayeron rápidamente (Fig. 2) a pesar de mantenerse el tratamiento con IDV. Este hecho puede explicarse por la cinética no lineal de FNT que determina que el efecto inhibidor sea más potente a concentraciones elevadas, próximas al punto de saturación de la actividad enzimática, que a concentraciones menores.

BIBLIOGRAFÍA

1. DHHS. Panel on clinical practices for the treatment of HIV infections. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents; 2000.
2. Drugdex® Information System: Indinavir. Denver, Colorado: Micromedex. Healthcare Series; 2000; vol. 104.
3. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetics considerations. Clin Pharmacokinet 1997;32:194-209.
4. Drugdex® Information System: Phenytoin. Denver, Colorado: Micromedex. Healthcare Series; 2000; vol. 104.
5. Taylor WJ, Robinson JD, Simkin. Handbook of Therapeutic Monitoring, 1991. p. 81-92.
6. Tanaka E, Ishikawa A, Misawa S. Changes in the metabolism of three model substrates catalysed by different P450 isozymes when administered as a cocktail to the carbon tetrachloride intoxicated rat. Xenobiotica 1995;25:1111-8.
7. American Hospital Formulary Service, 40.ª ed. Bethesda: Drug Information; 1999. p. 589.

— En el 14% de las especialidades (dos medicamentos) también se produce este aumento de volumen, aunque el fabricante no lo advierte en el prospecto, lo que puede dar lugar a la administración de dosis erróneas.

— En el 35% restante (nueve medicamentos) el volumen introducido para reconstituir los viales fue exactamente el mismo que el que se extrajo, por lo que aunque en la mayoría de los casos en el prospecto de estos medicamentos no se indica su concentración en mg/ml este dato puede ser fácilmente calculado.

Los dos medicamentos que aumentan el volumen sin advertencia en el prospecto son ciclofosfamida y citarabina. En el caso de ciclofosfamida 1 g (1) se observó al reconstituirlo con su disolvente que se recuperaba un volumen medio de 50,85 ml tras realizar 37 medidas, con un coeficiente de variación de 0,83, por lo que se deduce que el polvo liofilizado produce un desplazamiento de 0,85 ml. Esta desviación da lugar a que la dosis administrada pueda ser el 98,3% de la dosis prescrita. Este error no se produce si se utiliza el vial entero, pero lo habitual, puesto que los citostáticos se dosifican en función de la superficie corporal del paciente, es utilizar los viales fraccionados. En el caso de citarabina 500 mg (2) el volumen me-

dio medido al reconstituirlo con su disolvente fue de 10,30 ml después de realizar 25 medidas con un coeficiente de variación de 2,32, por lo que el polvo liofilizado origina un desplazamiento de 0,30 ml y se produce un error de dosificación al fraccionar el vial administrándose únicamente el 97,08% de la dosis.

Si bien en el caso de estos dos medicamentos la diferencia entre la dosis administrada y la que se debería de administrar no supera el 5% y, por tanto, no tiene trascendencia clínica, la dosificación no es correcta.

De forma análoga a los casos descritos para ciclofosfamida 1 g y citarabina 500 mg, aparece en la literatura un problema similar con viales de gemcitabina de 1 g y 200 mg (3). En este caso la reconstitución del medicamento producía un desplazamiento de volumen, de forma que la concentración real era de 38 mg/ml; sin embargo, la indicada en el prospecto por el laboratorio fabricante era de 40 mg/ml. Esta discrepancia se encuentra actualmente corregida en el material de acondicionamiento del producto.

El valor de la concentración en mg/ml es un dato que debe ser incluido en el prospecto del medicamento. Este hecho aparece recogido en la Orden de 15 de julio de 1982, *BOE* de 5 de agosto, por la que se regula el

material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas de uso humano no publicitarias. En dicha Orden se especifica que en la fórmula cuantitativa del medicamento la cantidad con que cada componente interviene en la formulación vendrá expresada en gramos, miligramos o unidades de actividad por cada unidad de dosis para inyectables monodosis o por mililitro para inyectables multidosis.

Nos parece importante notificar este hecho para evitar la dosificación inexacta de estos medicamentos, así como llamar la atención de los laboratorios fabricantes para que el material de acondicionamiento de estas especialidades sea modificado de acuerdo a la legislación vigente.

*M. L. Suárez Gea,
R. Luque Infantes,
T. Requena Caturla*

Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (Madrid).

BIBLIOGRAFÍA

1. Genoxal® 1 g. Laboratorios Asta.
2. Citarabina® 500 mg. Laboratorios Pharmacia.
3. O'Brien TE. Am J Health Syst Pharm 1996;53:2882.