



Caso clínico

Interacción farmacológica entre rifamicinas y anticoagulantes: caso clínico

Pharmacological interaction between rifamycins and anticoagulants: Case report

Lupe Rodríguez-de Francisco^{a,*}, Rafael Luque-Márquez^b, Marta Mejías-Trueba^a, Laura Handerrera-Hidalgo^a y María Victoria Gil-Navarro^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Introducción

Los microorganismos del grupo *Mycobacterium avium complex* (MAC) constituyen la causa más frecuente de infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MNT) en pacientes con enfermedades predisponentes: asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, etc.¹. El tratamiento de la infección pulmonar por MAC debe basarse en la combinación de rifamicina, macrólido y etambutol². Rifampicina es la rifamicina más utilizada por su mayor experiencia de uso. Sin embargo, este fármaco es responsable de un elevado número de interacciones por su potente poder inductor sobre CYP450, lo que obliga, en ocasiones, a su sustitución por otra alternativa.

Describimos el caso de una paciente con infecciones recurrentes por MAC en tratamiento con acenocumarol, portadora de una prótesis cardíaca mecánica que ejemplifica la dificultad de combinar rifamicinas con fármacos anticoagulantes.

Descripción del caso

Una paciente de 67 años fue diagnosticada de bronquiectasias en 2010, por lo que se encontraba en seguimiento por la unidad de neumología. Desde entonces, la paciente ha presentado infecciones recurrentes, siendo los microorganismos más frecuentemente aislados *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS), *Pseudomonas aeruginosa* y MAC. Respecto a las infecciones por MAC, el primer aislamiento se obtuvo en un broncoaspirado realizado en 2019, decidiéndose iniciar tratamiento con rifampicina, claritromicina y etambutol durante 12 meses. Sin embargo, a principios de 2022 se aisló el microorganismo nuevamente en la muestra de esputo, catalogándose el caso como fallo de erradicación. La paciente pasó a consultas de seguimiento por parte de la unidad de enfermedades infecciosas. A finales de 2022 se volvió a aislar en esputo MAC,

indicándose el tratamiento con rifampicina 300 mg 2 comprimidos al día, azitromicina 500 mg al día y etambutol 400 mg 3 cápsulas al día durante 12 meses.

Paralelamente, en 2008 la paciente había sido diagnosticada de fibrilación auricular, por lo que desde entonces se encontraba en tratamiento con anticoagulantes. Posteriormente, en 2011 fue diagnosticada de valvulopatía mitral reumática con estenosis severa, en seguimiento por la unidad de cardiología. Debido a la progresión de la insuficiencia cardíaca a clase funcional III NYHA (*New York Heart Association*), fue evaluada para intervención quirúrgica y en 2014 recibió una cirugía de sustitución de la válvula mitral por prótesis metálica. Como medicación anticoagulante se recomendó acenocumarol, dosificado según los controles de hematología.

Analizando el caso, se detectó el riesgo de una interacción grave entre rifampicina y acenocumarol cuando ambos fármacos se administran concomitantemente (tabla 1). Ambos fármacos se administraron simultáneamente durante 2 meses, no se llevó a cabo un control analítico, no obstante, no hubo manifestaciones clínicas. Finalmente, tras solicitar el consentimiento de la paciente y valorando el riesgo-beneficio de las opciones terapéuticas, se decidió el siguiente tratamiento antiinfeccioso: rifabutina 150 mg, 2 comprimidos al día; azitromicina 500 mg, un comprimido en el desayuno; etambutol 400 mg, 3 comprimidos en el almuerzo y clofazimina 100 mg en el desayuno. Como tratamiento anticoagulante, un fármaco perteneciente al grupo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO).

Discusión

Según la guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA)² el régimen de tratamiento recomendado para infecciones nodulares-bronquiectásicas producidas por MAC es la combinación de 3 fármacos: rifampicina, azitromicina y etambutol; con una frecuencia de dosificación de 3 veces por semana (tabla 2). Como fármacos de segunda línea se proponen rifabutina, fármaco del grupo de las rifamicinas con riesgo de interacción grave con los cumarínicos y moderada-menor con los NACO (tabla 1) y claritromicina. En caso de pacientes que son intolerantes o cuya cepa

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luperdefrancisco@gmail.com (L. Rodríguez-de Francisco).

Tabla 1
Interacciones entre rifampicina y rifabutina y fármacos anticoagulantes

	Rifampicina (inductor de glicoproteína-P y potente inductor de CYP3A4)	Rifabutina (inductor moderado de CYP3A4)
<i>Apixaban</i>	Grave ^{3,4} Evitar el uso concomitante Disminución de la concentración sérica de apixaban y aumento del riesgo de evento tromboembólico	Menor ^{3,4} Disminución de la concentración sérica de apixaban Por lo general, no se recomienda ninguna acción
<i>Rivaroxaban</i>	Se recomienda monitorización de la concentración sérica de apixaban Grave ^{3,4} Evitar el uso concomitante Disminución de la concentración sérica de rivaroxaban	Menor ^{3,4} Disminución de la concentración sérica de rivaroxaban Por lo general, no se recomienda ninguna acción
<i>Edoxaban</i>	Grave ³ Evitar uso concomitante Disminución de la concentración sérica de edoxaban Moderado ⁴ Evitar el uso concomitante Disminución de la concentración sérica de edoxaban	Sin interacción ^{3,4}
<i>Dabigatrán</i>	Grave ^{3,4} Evitar el uso concomitante Disminución de la concentración sérica de dabigatrán y aumento del riesgo de trombosis Se recomienda monitorización de la concentración sérica de dabigatrán	Sin interacción ^{3,4}
<i>Warfarina</i>	Moderada ³ Disminución de la eficacia anticoagulante de la warfarina Se recomienda control del tiempo de protrombina (PT) y el índice internacional normalizado (INR). Con frecuencia, pueden ser necesarios ajustes de dosis de warfarina	Moderada ³ Disminución de la eficacia anticoagulante de la warfarina Se recomienda control del tiempo de protrombina (PT). Con frecuencia, pueden ser necesarios ajustes de dosis de warfarina
<i>Acenocumarol</i>	Grave ⁴ Disminución de la concentración sérica de los antagonistas de la vitamina K Considere alternativas a esta combinación cuando sea posible	Grave ⁴ Disminución de la concentración sérica de los antagonistas de la vitamina K Considere alternativas a esta combinación cuando sea posible
<i>HBPM (Enoxaparina)</i>	Grave ^{3,4} Disminución de la concentración sérica de los antagonistas de la vitamina K Considere alternativas a esta combinación cuando sea posible	Grave ^{3,4} Disminución de la concentración sérica de los antagonistas de la vitamina K Considere alternativas a esta combinación cuando sea posible
	Sin interacción ^{3,4}	Sin interacción ^{3,4}

es resistente a los medicamentos anteriormente citados, los fármacos alternativos son clofazimina, moxifloxacino y linezolid. En cuanto a la duración del tratamiento, se sugiere que los pacientes con MAC sensibles a macrólidos con enfermedad pulmonar deben recibir tratamiento durante al menos 12 meses después de la negativización del cultivo.

La rifampicina es un potente inductor enzimático y a su vez inductor de transportadores de fármacos, principalmente del citocromo CYP450 y la glicoproteína P (P-gp). Por esta razón, la rifampicina puede ocasionar graves interacciones cuando se coadministra con fármacos sustratos de CYP450 y P-gp. Rifabutina se considera una alternativa a la rifampicina, ya que es un fármaco inductor menos potente y que causa en menor proporción interacción fármaco-fármaco⁵. En la

tabla 1 se reflejan las interacciones documentadas de rifampicina y rifabutina con los principales fármacos anticoagulantes^{3,4}.

Tras una revisión de la documentación publicada, existen algunos casos clínicos^{6,7} reportados donde se mantuvo la administración concomitante de rifampicina-warfarina realizando un seguimiento exhaustivo del Índice Internacional Normalizado (INR) para el ajuste de dosis de warfarina. Por el contrario, en el caso de una paciente con tromboembolismo pulmonar y trombosis cerebral en tratamiento concomitante con rifampicina y warfarina, no se logró alcanzar el nivel terapéutico de warfarina por lo que esta se sustituyó por edoxaban⁸.

Como propuesta, según las recomendaciones de tratamiento para MAC, las interacciones entre fármacos y los casos clínicos publicados,

Tabla 2
Guía de dosis para fármacos usados en el manejo de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas

Fármaco	Dosificación diaria	Dosificación 3 veces por semana	Ajuste por insuficiencia hepática	Ajuste por insuficiencia renal
<i>Rifampicina</i> <i>Rifabutina</i>	10 mg/kg (450 mg o 600 mg) 150–300 mg al día (150 mg al día con claritromicina)	600 mg al día 300 mg al día	Precaución Precaución	N/A Reducir dosis al 50% si CrCl < 30 ml/min
<i>Azitromicina</i> <i>Claritromicina</i>	250–500 mg al día 500 mg 2 veces al día	500 mg al día 500 mg 2 veces al día	N/A N/A	N/A Reducir dosis al 50% si CrCl < 30 ml/min
<i>Etambutol</i>	15 mg/kg al día	25 mg/kg al día	N/A	Incrementar el intervalo de las dosis (p. ej., 15–25 mg/kg, 3 veces por semana)
<i>Clofazimina</i>	100–200 mg al día	N/A	Precaución en insuficiencia hepática grave	N/A

N/A: no aplica.

CrCl: aclaramiento de creatinina.

las alternativas de tratamiento para esta paciente serían: a) como primera opción, combinar rifabutina, azitromicina, etambutol y/o clofazimina junto a un NACO, a excepción de dabigatrán, que está contraindicado en pacientes con prótesis valvular cardíaca según se indica en una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁹ y según los resultados del ensayo RE-ALGIN¹⁰, que concluyen que dabigatrán aumenta el riesgo de ictus isquémicos y trombosis en pacientes portadores de prótesis valvular cardíaca. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), podrían ser la opción que evitara las interacciones fármaco-fármaco, pero se desestimó en este caso al oponerse la paciente a la administración subcutánea diaria. Además, en esta opción hay que considerar el riesgo de prolongación del intervalo QT debido al uso simultáneo de clofazimina y azitromicina^{3,4}. b) como segunda opción, si se desea continuar con un anticoagulante cumarínico, la alternativa sería utilizar una pauta sin rifamicinas: moxifloxacina-azitromicina-etambutol. Esta combinación es menos eficaz pero menos tóxica. c) Como última opción, se podría asumir que el descenso del AUC (50%) de los cumarínicos producido por la interacción con rifampicina es compensado por el aumento del AUC (54%) producido por la interacción con los macrólidos, por lo que se mantendría el esquema: rifampicina, azitromicina, etambutol y acenocumarol^{3,4}, pero dada la gran variabilidad individual, obligaría a un control muy estrecho del INR.

Como conclusión, se necesitan estudios para definir la mejor opción de anticoagulación en los pacientes que requieren tratamiento con rifamicinas.

Responsabilidades éticas

Este caso se apela a lo señalado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE).

Financiación

Sin financiación.

Autoría

Lupe Rodríguez-de Francisco realizó la redacción del manuscrito; Rafael Luque-Márquez, Marta Mejías-Trueba, Laura Herrera-Hidalgo y

María Victoria Gil-Navarro revisaron críticamente el contenido intelectual del manuscrito y aprobaron la versión final que se presentará; Lupe Rodríguez-de Francisco presentó el manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. Elsevier: *Enfermedades Infecc Microbiol Clín*. 2018;36(9):586–92. doi: [10.1016/j.eimc.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.008).
2. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace Jr RJ, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000535. doi: [10.1183/13993003.00535-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00535-2020).
3. Merative Micromedex, [Base de datos en Internet]. Merative US L.P. 1973; [consultado 30 May 2023]. Disponible en: (micromedexsolutions.com) <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowIVCompResults>.
4. UpToDate[Base de datos en Internet]. Walters Kluwer [consultado 30 May 2023]. Disponible en https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist.
5. Tuloup V, France M, Garreau R, Bleyzac N, Bourguignon L, et al. Model-based comparative analysis of rifampicin and rifabutin drug-drug interaction profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(9), e0104321. doi: [10.1128/AAC.01043-21](https://doi.org/10.1128/AAC.01043-21).
6. Raru Y, Abouzid M, Zeid F, Tekla S. Pulmonary vein thrombosis secondary to tuberculosis in a non-HIV infected patient. *Respir Med Case Rep*. 2018;(26):91–3 doi: [10.1016/j.rmcr.2018.11.020](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.020).
7. Kiyota T, Shiota S, Hamanaka R, Tsutsumi D, Takakura T, Miyazaki E. Diffuse alveolar hemorrhage caused by warfarin after rifampicin discontinuation. *Case Rep Med*. 2019 (2019):4917856. doi: [10.1155/2019/4917856](https://doi.org/10.1155/2019/4917856).
8. Nishino K, Akimoto T, Mitsuoka H, Terajima Y, Arai Y, et al. A case of tuberculosis-related cerebral venous sinus thrombosis and pulmonary thromboembolism successfully treated with edoxaban. *Respir Med Case Rep*. 2022;10(39):101736. doi: [10.1016/j.rmcr.2022.101736](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101736).
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], Dabigatrán etexilato (Pradaxa): Contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Nota informativa. [Página web]. Madrid:Ministerio de Sanidad; 2012 [consultado 30 May 2023]. Disponible en https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.pdf.
10. Lung B, Vahanian A. Lessons from the RE-ALIGN trial. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107(5):277–9. doi: [10.1016/j.acvd.2014.02.002](https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.02.002).