

# Interacción entre elvitegravir potenciado con cobicistat y acenocumarol en un paciente con antecedentes tromboembólicos

Fecha de recepción: 19/10/2017 - Fecha de aceptación: 25/11/2017

LARROSA ESPEJO I, SANTIAGO PÉREZ A, VERGAS GARCÍA J, PÉREZ MORALES A  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid (España)

## RESUMEN

El manejo del tratamiento antirretroviral (TAR) para el VIH es complejo por la aparición de distintas familias y la variabilidad en cuanto a eficacia, toxicidad, resistencias e interacciones, además, potenciado por el envejecimiento en este grupo de pacientes y por la polimedicación. Además, esta infección se asocia a un estado proinflamatorio y protrombótico que puede hacer necesaria la administración concomitante de anticoagulantes. Muchos fármacos antirretrovirales, son capaces de inducir o inhibir enzimas hepáticas, lo que hace susceptible la interacción con otros fármacos que se metabolizan por estas vías, por ello un cambio en el TAR puede desencadenar una descompensación de una enfermedad de base controlada. Elvitegravir es capaz de inducir la isoenzima CYP2C9, y

por otro lado, acenocumarol se metaboliza por esta misma isoenzima por lo que pueden verse afectados los niveles de INR si se administran de forma simultánea. El objetivo de este caso es describir una posible interacción farmacológica entre elvitegravir y acenocumarol en un paciente VIH positivo, controlador de élite, coinfectado con el virus de la hepatitis B y con antecedentes tromboembólicos. Para determinar el impacto de la interacción se monitoriza el INR disponible hasta la fecha y se observan niveles subterapéuticos que coinciden con el cambio de TAR. Se decide cambiar de nuevo el TAR, para evitar interacciones con acenocumarol y se ajustan las dosis del mismo según los controles de INR. El paciente no sufrió consecuencias graves gracias a la monitorización estrecha del INR.

Palabras clave: **VIH, elvitegravir, acenocumarol, interacción farmacológica.**

---

Correspondencia:

Iván Larrosa Espejo

Hospital Clínico San Carlos

C/Profesor Martín Lagos, s/n

Madrid 28040

Correo electrónico: [ivan.larrosa@salud.madrid.org](mailto:ivan.larrosa@salud.madrid.org)

## Interaction between elvitegravir boosted cobicistat and acenocoumarol in a patient with thromboembolic event

### SUMMARY

The treatment of antiretroviral therapy (ART) for HIV is complex because of the emergence of new drug families and its pharmacological variability in efficacy, toxicity, resistance and interactions, further enhanced by the aging of this type of patients and by the polypharmacy. In addition, this infection is associated with a proinflammatory and prothrombotic state that may require concomitant administration of anticoagulants. Many antiretroviral drugs are capable

of inducing or inhibiting hepatic enzymes, which makes them susceptible to interact with other drugs that are metabolized by these pathways, so that a change in the ART can trigger a decompensation of a controlled disease. Elvitegravir is able to induce the CYP2C9 isoenzyme, and on the other hand, acenocoumarol is metabolized by this same isoenzyme, in such a way that INR levels can be affected if these drugs are administered simultaneously. The objective of this case is to describe a possible pharma-

cological interaction between elvitegravir and acenocoumarol in an HIV positive patient, elite controller, coinfecting with the hepatitis B virus and with a thromboembolic history. To determine the impact of the interaction, we analyzed the INR levels available up to date and we found subtherapeutic levels that coincide with the ART change. The consultant decided to change the ART again, in order to avoid interactions and to adjust acenocoumarol dose according to the INR controls. The patient remained without serious consequences thanks to the close monitoring of the INR.

**Key Words:** HIV, elvitegravir, acenocoumarol, drug interaction.

### INTRODUCCIÓN

Con la aparición de nuevos fármacos para el tratamiento antirretroviral (TAR) del VIH se ha logrado reducir la complejidad y la toxicidad del mismo, pero siguen existiendo interacciones con la medicación concomitante de los pacientes, cada vez más envejecidos y polimedicados<sup>1</sup>. Además la infección por el virus se asocia a un estado proinflamatorio y protrombótico susceptible de alterar la hemostasia, por lo que es frecuente la administración simultánea de anticoagulantes con el TAR en este tipo de pacientes<sup>2</sup>.

Elvitegravir es un inhibidor de la integrasa que se utiliza potenciado con cobicistat para el tratamiento del VIH-1 en combinación con otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Elvitegravir tiene potencial para inducir la isoenzima CYP2C9 del citocromo hepático, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta isoenzima<sup>3</sup>.

Acenocoumarol, es un anticoagulante oral que se metaboliza por el citocromo CYP2C9 que media la 6- y 7-hidroxilación del fármaco constituyendo los metabolitos inactivos mayoritarios<sup>4</sup>. Esto motiva que durante la administración concomitante del anticoagulante y elvitegravir se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) e incluso las primeras semanas tras la suspensión del TAR.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente que acude a la consulta de Pacientes Externos de un hospital de tercer nivel por un cambio en el TAR a causa de una interacción con la medicación concomitante. Varón de 44 años de edad, con infección por VIH diagnosticado hace más de 12 años (no documentado). El paciente es un controlador de élite cuya carga viral se encuentra indetectable desde junio de 2012. En 2006 se instaura tratamiento anticoagulante con acenocoumarol debido a un episodio de tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda de miembro inferior derecho, que continúa en la actualidad además del TAR. Otros datos reseñables de su historia clínica son coinfección por el virus de la hepatitis B y enolismo crónico.

Se obtuvo la información necesaria a través de la historia clínica del paciente. Se consultaron las fichas técnicas en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios de los fármacos prescritos. Se consultaron las interacciones farmacológicas en las aplicaciones específicas de Micromedex® y de Lexi-Comp®, además de la página de <http://www.hiv-druginteractions.org> de la Universidad de Liverpool, tanto las del TAR con acenocoumarol, como con warfarina por analogía.

En junio de 2012 el TAR estaba compuesto por emtricitabina, tenofovir y efavirenz, para poder tratar ambos virus. En marzo de 2017 se decidió cambiar por emtricitabina, tenofovir alafenamida y elvitegravir potenciado con cobicistat por una disminución considerable en el aclaramiento renal y así poder mantener tenofovir. Tras una monitorización estrecha se observaron niveles subterapéuticos de INR por lo que en mayo de 2017 se cambió a emtricitabina, tenofovir y dolutegravir.

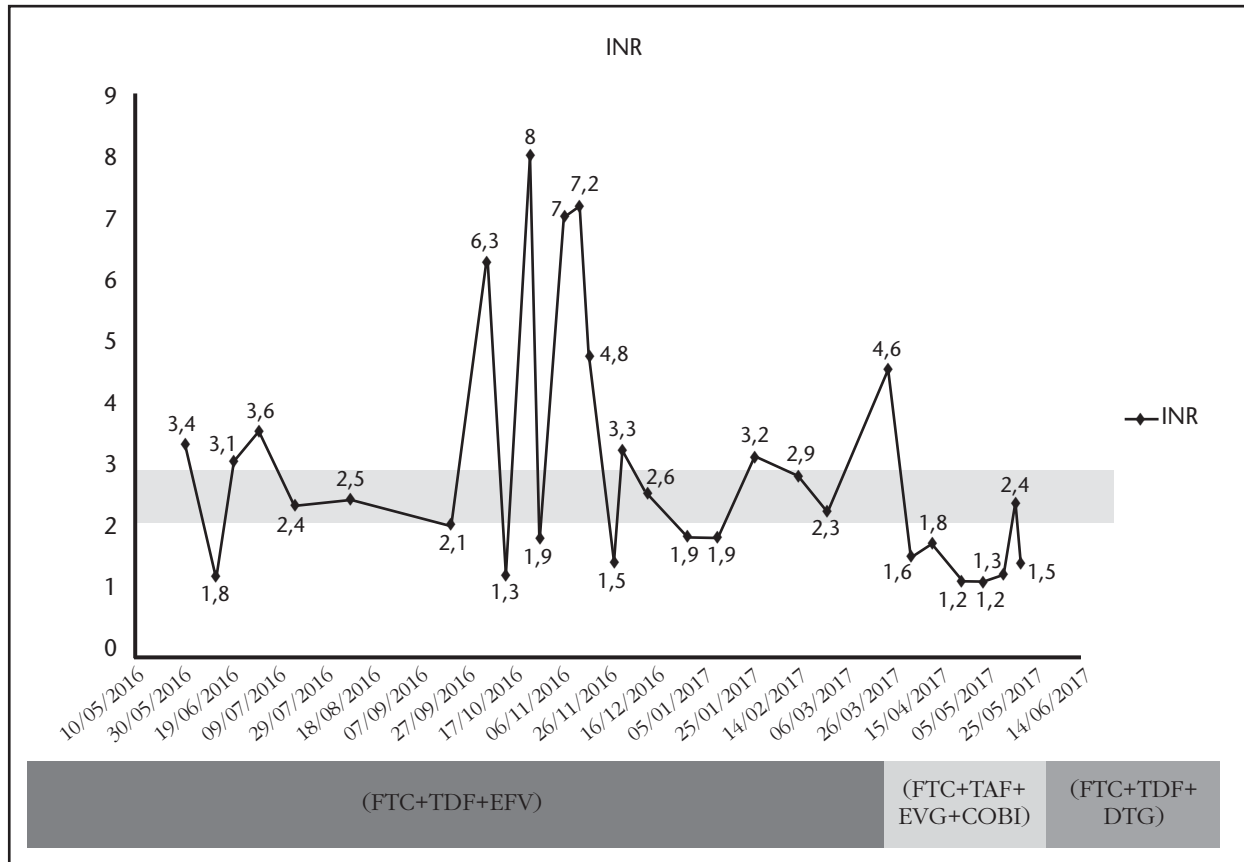
Durante el tratamiento con los antirretrovirales el INR se fue ajustando para mantenerlo dentro de los niveles terapéuticos. En abril de 2017 se registró un INR de 1,6 que bajó hasta 1,2 en dos semanas durante el tratamiento con emtricitabina, tenofovir alafenamida, elvitegravir y cobicistat. Los cambios en el INR en función del TAR se pueden observar en la figura 1. Se descartó en la entrevista clínica con el paciente el mal control del tratamiento en la actualidad (ver en figura 1 el último trimestre de 2016) y se encontraba con carga viral indetectable de VIH y hepatitis B.

En las bases de datos de interacciones se encontró que no todas tienen descrita la interacción con acenocoumarol, ni siquiera todas con warfarina. Sí estaba registrada la interacción de warfarina con cobicistat, inhibidor de la isoenzima CYP3A4.

### DISCUSIÓN

Elvitegravir es un inhibidor de la integrasa que tiene potencial para inducir la isoenzima CYP2C9. Por otro lado, acenocoumarol es un anticoagulante oral que se metaboliza por la misma isoenzima<sup>4</sup>. A diferencia de elvitegravir, dolutegravir no es inductor de la isoenzima CYP2C9, por lo que no se espera que interfiera en el INR<sup>5</sup>.

**Figura 1**  
**Variaciones del cociente internacional normalizado según el tratamiento antirretroviral**



COBI: cobicistat; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; INR: cociente internacional normalizado; TAF: tenofovir alafenamida fumarato; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

Extrapolando a partir de warfarina, la recomendación en el manejo de la interacción es monitorizar el INR, si bien no existen muchos datos disponibles<sup>3</sup>. Existe un caso publicado en el que un paciente experimenta también disminución de los niveles de anticoagulante (warfarina) por interacción con elvitegravir al que hacen referencia varias de las aplicaciones de interacciones medicamentosas consultadas<sup>6</sup>.

El TAR debe ser evaluado, no sólo en base a lograr la supresión viral, sino también en función de las comorbilidades y del tratamiento crónico del paciente. En nuestro caso, un cambio en el TAR desencadenó una disminución en los niveles de anticoagulante, alcanzándose niveles de INR subterapéuticos pudiendo poner en riesgo al paciente de un nuevo episodio tromboembólico. Gracias a la monitorización del INR durante el cambio del TAR se pudieron tomar las medidas oportunas.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wing, Edward J. HIV and aging. *Int J Infect Dis*. 2016; 53:61-68.
2. Nicholas T. Funderburg, Michael M.Lederman. Coagulation and morbidity in treated HIV infection. *Thromb Res*. 2014;133(01):S21-S24.
3. Ficha técnica Genvoya [Internet]. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [citado 16 de agosto de 2017]. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004042/WC500197861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004042/WC500197861.pdf).
4. Ficha técnica Sintrom [Internet]. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [citado 16 de agosto de 2017]. [https://www.aemps.gob.es/cima/docthtml/ft/25670/FichaTecnica\\_25670.html](https://www.aemps.gob.es/cima/docthtml/ft/25670/FichaTecnica_25670.html).
5. Ficha técnica Tivicay [Internet]. Agencia Europea del Medicamento (EMA) [citado 16 de agosto de 2017]. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf).
6. Brittany L. Good, Dense C. Gomes, Patricia P. Fulco. An unexpected interaction between warfarin and cobicistat-boosted Elvitegravir. *AIDS*. 2015;29(8):985-986. <http://www.hiv-druginteractions.org/>. <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/CS/C71070/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-disclaimer](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-disclaimer).