

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

**Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la
teoría a la práctica clínica.**

**Estudio retrospectivo de una cohorte de 2140
pacientes atendidos en la Unidad de Farmacia
Ambulatoria del Hospital Clínic de Barcelona.**

Montse Tuset i Creus

2006

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la práctica clínica.

Estudio retrospectivo de una cohorte de 2140 pacientes atendidos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del Hospital Clínic de Barcelona.

Tesis para optar al grado de Doctora en Farmacia,
presentada por:

Montse Tuset i Creus

Directores de tesis:

Dr Xavier Carné i Cladellas

Dr Ramon Canela i Arqués

Barcelona, 2006

A totes les persones que viuen el dia a dia amb la infecció per VIH,
..... perquè algun dia la societat els faci una vida més fàcil.

AGRADECIMIENTOS

Als meus pares perquè, malgrat que els ha tocat viure una vida dura, han fet un gran esforç perquè jo estudiés i sempre m'han animat a continuar en els moments difícils.

Al meu germà, al meu nebot Valentí i a la resta de la meva família perquè sé que n'estaran orgullosos. A aquells que hi són i també a tots els que ens acompanyen des d'un lloc llunyà.

Als meus amics, perquè tenint-los al costat tot és més fàcil.

Un agraïment molt especial al Dr. Carles Codina, perquè és una persona dinàmica i optimista, perquè sempre m'ha donat el seu suport i als seu costat he après moltes coses, i al Dr Josep M^a Miró, que des del primer moment ha confiat plenament en mí. Per tota l'estima que els tinc a tots dos, tant a nivell professional com personal.

A la resta de companys de la Farmacia Ambulatoria, en especial a la Mireia Martínez, que va inaugurar el programa d'atenció farmacèutica als pacients amb VIH, i a l'Elena del Cacho, pels seus grans valors humans, pel seu suport incondicional i pel gran carinyo que li tinc. També a la resta de farmacèutics que han compartit experiències amb nosaltres, els actuals: Maite Martin, Marta Medina, i d'altres que ja treballen a d'altres llocs, però que també recordo: Aintzane Alberdi, Monica Clarés, Bea Bernárdez, Olga Morancho,i molts altres.

Als tècnics de la Farmacia Ambulatoria: Anabel Vielba, Teresa Pérez, Esperanza Torres, Conchita Abellan, Encarna Torres, Reme Navas, perquè són uns excel.lents professionals i uns bons companys.

Al Dr Josep Ribas i a tots els companys de la Farmàcia i de la resta de la Unitat que m'han animat a fer la tesi, perquè molts d'ells ja han passat per aquesta experiència.

A tots els metges i infermeres del Servei de Malalties Infeccioses, per la gran labor que fan dia a dia. Al Dr Dennis de la Rosa, amb qui vaig compartir molts passes de visita quan era resident, en aquells temps difícils dels inicis del tractament antirretroviral. A la resta de metges i infermeres del Servei, per la cordialitat amb que m'han acollit des del primer dia i perquè ha estat un plaer treballar amb ells tots aquests anys.

A tots els pacients a qui he atès, als mals moments i als bons moments. Al sofriment que «s'amaga», perquè algun dia les coses siguin diferents.

Per finalitzar, un agraïment especial als meus directors de Tesi, el Dr Xavier Carné, per ensenyar-me el camí en els moment de dubte i oferir-me el seu suport, i al Dr Canela, perquè, tot i no coneixent-me, va confiar en mí i va acceptar ser el meu Director.

... i a la natura, per haver-nos-ho permès.

Montse Tuset i Creus

ABREVIATURAS

3TC	lamivudina
ABA	abacavir
ABC (transportadores del grupo)	ATP-binding cassette
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
ADVP	Adicto a drogas por vía parenteral
AINEs	antiinflamatorios no esteroideos
AMO	aspirado de médula ósea
APV	amprenavir
ATP	adenosina tritosfato
ATV	atazanavir
AUC	exposición al fármaco o área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo
AZT	zidovudina
BI	bilirrubina
BRCP	“breast cancer resistance protein”
CAS	Centro de Asistencia y Seguimiento de las Drogodependencias
CD4	linfocitos CD4
CI ₅₀	Concentración capaz de inhibir el crecimiento del 50% de las cepas.
CL	aclaramiento plasmático
C _{máx}	concentración plasmática máxima
C _{mín}	concentración plasmática mínima
CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Cr	creatinina
C _s	concentración de sustrato
CV	Carga viral
CyA	ciclosporina
D4T	estavudina
DDC	zalcitabina

DDI	didanosina
DES	desconocido
EC ₅₀	concentración que demuestra una eficacia del 50%.
EEII/EESS	Extremidades inferiores/superiores
EFV	efavirenz
ETODA	Equipos de terapia con observación directa ambulatoria. Son equipos que forman parte de un programa especial para el tratamiento de la tuberculosis.
F	sexo femenino
FALC	Fosfatasa alcalina
FPV	fosamprenavir
GAA	glicoproteína ácida alfa-1
GeSIDA	Grupo de estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
GGT	gamma glutamil transpeptidasa
GOT	ASAT: aspartato transaminasa
GPT	ALAT: alanina transaminasa
Hb	hemoglobina
HCP	Hospital Clínic Barcelona
HET	heterosexual
HMG-CoA reductasa	Hidroximetil-glutaril-coenzima A reductasa
HMS	homosexual
IDV	indinavir
IF	inhibidores de la fusión
IFN	interferón
IP	inhibidores de la proteasa

IQ	razón entre la concentración plasmática mínima del antirretroviral y la concentración necesaria para inhibir el crecimiento del 50% de las cepas
ITIANs	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITIANt	inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
ITINN	inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
Ki	constante de inhibición
Km	constante de Michaelis-Menten: concentración de sustrato en la que la velocidad de metabolismo es la mitad de la velocidad máxima (V _{máx}).
LCR	líquido cefalorraquídeo
LMP	leucoencefalopatía multifocal progresiva
LPA	lipoatrofia
LPD	lipodistrofia
LPV/r	lopinavir/ritonavir
M	sexo masculino
MAI	<u><i>Mycobacterium avium-intracellulare</i></u>
MDR	"multidrug resistance gene"
NFV	nelfinavir
NR1I2 ó PXR	receptor de pregnano X
NVP	nevirapina
PBMCs	células mononucleares de sangre periférica
PCP	neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (antes <i>carinii</i>)
PEG	Interferón pegilado
P-gp	glicoproteína-P
PNP	polineuropatía
PR	proteasa
PXR ó NR1I2	receptor de pregnano X
QT	quimioterapia
Rb	rifabutina

RBV	ribavirina
Rfp	rifampicina
RM	resonancia magnética
RTV	ritonavir
RXR	Receptor de retinoide X
SAS	Saquinavir cápsulas blandas (Fortovase®)
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SQV	Saquinavir
SQVcgd	Saquinavir cápsulas duras (Invirase®)
STI	Interrupciones estructuradas de tratamiento
t _{1/2}	semivida de eliminación
T20	enfuvirtide
T4	linfocitos CD4
TAC	tomografía axial computerizada
TARV	tratamiento antirretroviral
TBC/TB	tuberculosis
TDF	tenofovir
TG	triglicéridos
TOH	transplante ortotópico de hígado
TR	transcriptasa inversa
TZV	Trizivir®
UFA	Unidad de Farmacia Ambulatoria
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
V _{máx}	velocidad máxima de metabolismo
v.n.	valor normal

**VALORES NORMALES DE LOS
PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Parámetro	Unidades	Valor normal (v.n.)
ác. úrico	mg/dL	1,9-7,4
ác. valproico	mcg/mL	40-100
ALAT	U/L	5-40
albúmina	g/L	37-53
amilasa	UI/L	60-400
ASAT	U/L	5-40
bilirrubina total (Bi)	mg/dL	0,2-1,2
colesterol (Col)	mg/dL	148-247
creatin-fosfokinasa (CPK)	U/L	30-140
creatinina (Cr)	mg/dL	0,3-1,3
fenitoína	mg/L	10-20
fosfatasa alcalina (FALC)	U/L	90-290
hematies	célx10 ⁹ /L	3,90-5,50
hematocrito	L/L	0,36-0,51
hemoglobina (Hb)	g/L	120-170
lactato	mg/dL	5-22
LDH	U/L	250-450
leucocitos	célx10 ⁹ /L	4,00-11,00
linfocitos	célx10 ⁹ /L	0,90-4,50
lipasa	UI/L	13-60*
neutrófilos	célx10 ⁹ /L	2,5-7,0
plaquetas	célx10 ⁹ /L	150-400
potasio (K ⁺)	mEq/L	3,5-5,0
Proteínas totales	g/L	60-80
sodio (Na ⁺)	mEq/L	135-145
triglicéridos	mg/dL	50-150
TSH	mIU/L	0,400-4,000
T4 libre (FT4)	ng/dL	0,80-2,00

*10-200 antes de febrero 2004.

ÍNDICE

Agradecimientos	Pág.	III-IV
Abreviaturas	Pág.	VII-XI
Valores normales de los parámetros analíticos	Pág.	XIV
Índice	Pág.	XVII-XXVII

1.- INTRODUCCIÓN	Pág.	1-54
1.1.- INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINÉTICO	Pág.	5-31
1.1.1 - <u>Interacciones a nivel de absorción:</u>	Pág.	5- 7
1.1.1.1- <i>Cambios en el pH del contenido gastrointestinal.</i>	Pág.	5- 6
1.1.1.2- <i>Efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal.</i>	Pág.	6
1.1.1.3- <i>Fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles.</i>	Pág.	6
1.1.1.4- <i>Efectos de los alimentos.</i>	Pág.	6- 7
1.1.1.5- <i>Efecto de la glicoproteína-P.</i>	Pág.	7
1.1.2- <u>Interacciones a nivel de distribución</u>	Pág.	8
1.1.2.1- <i>Interacciones por desplazamiento de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas.</i>	Pág.	8
1.1.2.2- <i>Interacciones a nivel de glioproteína-P.</i>	Pág.	8
1.1.3- <u>Interacciones a nivel de metabolismo</u>	Pág.	9-30
1.1.3.1- <i>Citocromo P450</i>	Pág.	10-28
1.1.3.1.1- <i>CYP3A – Efecto de primer paso – Mecanismos de inducción/ inhibición enzimática.</i> Pág.		14-22

1.1.3.1.2 CYP2D6	Pág. 23-24
1.1.3.1.3 CYP2C	Pág. 25-26
1.1.3.1.4 CYP2A	Pág. 27
1.1.3.1.5 CYP1A	Pág. 27
1.1.3.1.6 CYP1E1	Pág. 27
1.1.3.1.7 CYP2B6	Pág. 27-28
1.1.3.2- <i>Glucuronidación</i>	Pág. 29-30
1.1.3.2.1- <i>Inducción de la glucuronidación.....</i>	Pág. 29
1.1.3.2.2- <i>Inhibición de la glucuronidación.....</i>	Pág. 29
1.1.4- <u>Interacciones a nivel de eliminación renal</u>	Pág. 31
1.1.4.1- <i>Cambios en la filtración glomerular</i>	Pág. 31
1.1.4.2- <i>Inhibición de la secreción tubular.</i>	Pág. 31
1.1.4.3- <i>Cambios en la reabsorción tubular renal.</i>	Pág. 31
1.1.4.4- <i>Cambios en el funcionalismo renal.</i>	Pág. 31
1.2.- INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACODINÁMICO	Pág. 32
1.2.1- <u>Sinergia</u>	Pág. 32
1.2.2- <u>Potenciación</u>	Pág. 32
1.2.3- <u>Adición</u>	Pág. 32
1.2.4- <u>Antagonismo</u>	Pág. 32
1.3.- METABOLISMO DE LOS ANTIRRETROVIRALES	Pág. 33-47
1.3.1- <u>Inhibidores de la transcriptasa inversa</u> <u>análogos de nucleósidos y nucleótidos.</u>	Pág. 33-36
1.3.1.1- <i>Abacavir.</i>	Pág. 33
1.3.1.2- <i>Didanosina.</i>	Pág. 33-34
1.3.1.3- <i>Emtricitabina.</i>	Pág. 34

1.3.1.4- <i>Estavudina</i>	Pág. 35
1.3.1.5- <i>Lamivudina</i>	Pág. 35
1.3.1.6- <i>Zalcitabina</i>	Pág. 35-36
1.3.1.7- <i>Zidovudina</i>	Pág. 36
1.3.2- <u>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.</u>	Pág. 37-38
1.3.2.1- <i>Efavirenz</i>	Pág. 37-38
1.3.2.2- <i>Nevirapina</i>	Pág. 38
1.3.3 <u>Inhibidores de la proteasa.</u>	Pág. 39-46
1.3.3.1- <i>Amprenavir/fosamprenavir</i>	Pág. 39-40
1.3.3.2- <i>Atazanavir</i>	Pág. 40-41
1.3.3.3- <i>Indinavir</i>	Pág. 41-42
1.3.3.4- <i>Lopinavir</i>	Pág. 42-43
1.3.3.5- <i>Nelfinavir</i>	Pág. 43-44
1.3.3.6- <i>Ritonavir</i>	Pág. 44-45
1.3.3.7- <i>Saquinavir</i>	Pág. 45-46
1.3.4 <u>Inhibidores de la fusión.</u>	Pág. 47
1.3.4.1- <i>Enfuvirtide (T-20)</i>	Pág. 47
1.4.- TRANSPORTADORES	Pág. 48-54
1.4.1- <u>Glicoproteína-P</u>	Pág. 48-52
1.4.2- <u>Otros transportadores</u>	Pág. 52-54
1.4.2.1- <i>BRCP (Breast cancer resistance protein)</i>	Pág. 52
1.4.2.2- <i>OAT (Transportador de aniones orgánicos)</i> .	..	Pág. 52-53
1.4.2.3- <i>OCT (Transportador de cationes orgánicos)</i> .	.	Pág. 53
1.4.2.4- <i>MRP</i>	Pág. 53-54
1.4.2.5- <i>PEPT (Transportador de péptidos)</i>	Pág. 54
1.4.2.6- <i>OCTN2</i>	Pág. 54

2.- HIPÓTESIS	Pág. 55-58
3.- OBJETIVOS	Pág. 59-62
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 63-76
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	Pág. 65-69
4.1.1 <u>Población estudiada y duración del estudio</u>	Pág. 65-66
4.1.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	Pág. 65-66
4.1.1.2 <i>Criterios de exclusión</i>	Pág. 66
4.1.1.3 <i>Duración del estudio</i>	Pág. 66
4.1.2 <u>Fases</u>	Pág. 66-69
4.1.2.1 <i>Encuesta sobre medicación habitual del paciente</i>	Pág. 66
4.1.2.2 <i>Búsqueda dirigida por palabras clave</i>	Pág. 66-67
4.1.2.3 <i>Evaluación teórica de posibles interacciones</i>	Pág. 67-68
4.1.2.4 <i>Evaluación de las interacciones reales documentadas en la historia clínica informatizada.</i>	Pág. 68
4.2 ÁMBITO DE ESTUDIO	Pág. 70-72
4.2.1 <u>Unidad de Farmacia Ambulatoria.</u>	Pág. 70
4.2.1.1 <i>Estructura física</i>	Pág. 70
4.2.1.2 <i>Personal</i>	Pág. 70
4.2.2 <u>Programa de atención farmacéutica</u>	Pág. 71
4.2.3 <u>Bases de datos y programas informáticos</u>	Pág. 71-72

4.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	Pág.72
4.4 MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Pág. 72
4.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS MISMAS	Pág. 73-75
4.5.1 <u>Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real</u>	Pág. 73
4.5.2 <u>Interacciones de los antirretrovirales entre sí</u>	Pág. 74
4.5.2.1- <i>Ineficacia terapéutica</i>	Pág. 74
4.5.2.1.1- <i>D4T-AZT</i>		
4.5.2.1.2- <i>3TC-DDC</i>		
4.5.2.1.3- <i>DDI-TDF</i>		
4.5.2.1.4- <i>ATV no potenciado -EFV</i>		
4.5.2.1.5- <i>ATV no potenciado -TDF</i>		
4.5.2.1.6- <i>SQV (no potenciado) -EFV</i>		
4.5.2.1.7- <i>SQV (no potenciado) -NVP</i>		
4.5.2.1.8- <i>LPV-FPV</i>		
4.5.2.1.9- <i>LPV-APV</i>		
4.5.2.2- <i>Aumento del riesgo de toxicidad.....</i>	Pág.	74
4.5.2.2.1- <i>DDI-DDC</i>		
4.5.2.2.2- <i>DDI-D4T</i>		
4.5.2.2.3- <i>DDI-TDF</i>		
4.5.3 <u>Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos</u>	Pág. 75
4.5.3.1.- <i>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas</i>	Pág. 75
4.5.3.1.1- <i>Estatinas</i>		
4.5.3.1.2- <i>Inhibidores bomba de protones (IBP)</i>		

4.5.3.1.3- Estrógenos			
4.5.3.1.4- Derivados de la ergotamina			
4.5.3.1.5- Ribavirina			
4.5.3.1.6- Fármacos para la deshabitación del tabaco/enolismo			
4.5.3.2.- Interacciones que requieren aumento de la monitorización	Pág.	75
4.5.3.2.1- Inmunosupresores			
4.5.3.2.2- Estatinas			
4.5.3.2.3- Antivirales			
4.5.3.2.4- Metadona			
4.5.3.2.5- Antimicrobianos			
4.5.3.2.6- Hormonas tiroideas			
4.5.3.2.7- Anticonvulsivantes			
4.5.3.2.8- Tuberculostáticos			
4.5.3.2.9- Antigotosos			
4.6 PRODUCTOS NATURALES	Pág.	76
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Pág.	75

5.- RESULTADOS	Pág. 77-192
5.1 POBLACIÓN ESTUDIADA	Pág. 79-81
5.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	Pág. 81-83
5.4 MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Pág. 84-95
5.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS MISMAS	Pág. 96-183
5.5.1 <u>Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real</u>	Pág. 96
5.5.2 <u>Interacciones de los antirretrovirales entre sí</u>	Pág. 97-135
5.5.2.1- <i>Ineficacia terapéutica</i>	Pág. 97-108
5.5.2.1.1- <i>D4T-AZT</i>	Pág. 97
5.5.2.1.2- <i>3TC-DDC</i>	Pág. 97
5.5.2.1.3- <i>DDI-TDF</i>	Pág. 98-105
5.5.2.1.4- <i>ATV no potenciado -EFV.....</i>	Pág. 105
5.5.2.1.5- <i>ATV no potenciado -TDF.....</i>	Pág. 106-107
5.5.2.1.6- <i>SQV (no potenciado) -EFV.....</i>	Pág. 107
5.5.2.1.7- <i>SQV (no potenciado) -NVP.....</i>	Pág. 107
5.5.2.1.8- <i>LPV-FPV</i>	Pág. 107
5.5.2.1.9- <i>LPV-APV</i>	Pág. 107-108
5.5.2.2- <i>Aumento del riesgo de toxicidad.....</i>	Pág. 109-135
5.5.2.2.1- <i>DDI-DDC</i>	Pág. 109
5.5.2.2.2- <i>DDI-D4T</i>	Pág. 109-122
5.5.2.2.3- <i>DDI-TDF</i>	Pág. 122-135
5.5.3 <u>Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos</u>	Pág. 136-183
5.5.3.1.- <i>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas</i>	Pág. 137-149
5.5.3.1.1- <i>Estatinas</i>	Pág. 137

5.5.3.1.2- <i>Inhibidores bomba de protones (IBP)</i>	Pág. 137-144
5.5.3.1.3- <i>Estrógenos</i>	Pág. 145
5.5.3.1.4- <i>Derivados de la ergotamina..</i>		Pág. 145-146
5.5.3.1.5- <i>Ribavirina</i>	Pág. 146-149
5.5.3.1.6- <i>Fármacos para la deshabituación del tabaco/enolismo ...</i>		Pág. 149
5.5.3.2.- <i>Interacciones que pueden justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica</i>	Pág. 150-183
5.5.3.2.1- <i>Inmunosupresores</i>	Pág. 159-162
5.5.3.2.2- <i>Estatinas</i>	Pág. 163-164
5.5.3.2.3- <i>Antivirales</i>	Pág. 164-168
5.5.3.2.4- <i>Metadona</i>	Pág. 169-171
5.5.3.2.5- <i>Antimicrobianos</i>	Pág. 172-173
5.5.3.2.6- <i>Hormonas tiroideas</i>	Pág. 174
5.5.3.2.7- <i>Anticonvulsivantes</i>	Pág. 175-179
5.5.3.2.8- <i>Tuberculostáticos</i>	Pág. 180-183
5.5.3.2.9- <i>Antigotosos</i>	Pág. 183
5.6 PRODUCTOS NATURALES	Pág. 184-192
5.6.1.- <i>Descripción de los productos naturales utilizados</i>	Pág. 184-189
5.6.1.2.- <i>Equinácea</i>	Pág. 189-192
5.6.1.3.- <i>Hypericum</i> o hierba de San Juan.....		Pág. 192

6.- DISCUSIÓN	Pág.193-242
6.4 MEDICACIÓN CONCOMITANTE	Pág. 195
6.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS MISMAS	Pág. 195-235
6.5.1 <u>Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real</u>	Pág. 196-198
6.5.2 <u>Interacciones de los antirretrovirales entre sí</u>	Pág. 199-210
6.5.2.1- <i>Ineficacia terapéutica</i>	Pág. 199-205
6.5.2.1.3- <i>DDI-TDF</i>	Pág. 199
6.5.2.1.5- <i>ATV no potenciado –TDF.....</i>	Pág. 200
6.5.2.1.9- <i>LPV-APV</i>	Pág. 200-205
6.5.2.2- <i>Aumento del riesgo de toxicidad.....</i>	Pág. 205-210
6.5.2.2.2- <i>DDI-D4T</i>	Pág. 205-207
6.5.2.2.3- <i>DDI-TDF</i>	Pág. 207-210
6.5.3 <u>Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos</u>	Pág. 211-235
6.5.3.1.- <i>Asociaciones contraindicadas o no recomendadas</i>	Pág. 211-218
6.5.3.1.1- <i>Estatinas</i>	Pág. 211-212
6.5.3.1.2- <i>Inhibidores bomba de protones (IBP)</i>	Pág. 212-214
6.5.3.1.4- <i>Derivados de la ergotamina..</i>	Pág. 215
6.5.3.1.5- <i>Ribavirina</i>	Pág. 216-217
6.5.3.1.6- <i>Fármacos para la deshabitación del tabaco/enolismo ...</i>	Pág. 218
6.5.3.2.- <i>Interacciones que pueden justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica</i>	Pág. 219-235

6.5.3.2.1- Inmunosupresores	Pág. 219-222
6.5.3.2.2- <i>Estatinas</i>	Pág. 223-224
6.5.3.2.3- <i>Antivirales</i>	Pág. 224-226
6.5.3.2.4- <i>Metadona</i>	Pág. 226-229
6.5.3.2.5- <i>Antimicrobianos</i>	Pág. 229
6.5.3.2.6- <i>Hormonas tiroideas</i>	Pág. 230
6.5.3.2.7- <i>Anticonvulsivantes</i>	Pág. 231-232
6.5.3.2.8- <i>Tuberculostáticos</i>	Pág. 233-234
6.5.3.2.9- <i>Antigotosos</i>	Pág. 235
6.6 PRODUCTOS NATURALES	Pág. 236-242
6.6.1.- <u>Descripción de los productos naturales</u>		
<u>utilizados</u>	Pág. 237-240
6.6.1.2.- <u>Equinácea</u>	Pág. 237-239
6.6.1.3.- <u>Hypericum</u> o hierba de San Juan.....		Pág. 239-241
6.6.2- <u>Otros productos naturales de los que existe información</u>		
<u>disponible sobre sus posibles interacciones con los antirretrovirales.</u>		
6.6.2.1 - <u>Ajo.</u>	Pág. 241
6.6.2.2 - <u>Cannabis.</u>	Pág. 241-242
6.6.2.3 - <u>Zumo de pomelo.</u>	Pág. 242
7.- CONCLUSIONES	Pág. 243-250
8.- ANEXOS	Pág. 251-286
ANEXO 1.- Programa de atención farmacéutica		
de la Unidad de Farmacia Ambulatoria	Pág. 253-254
ANEXO 2.- Guía de bolsillo de interacciones		
farmacológicas en HIV.	Pág. 255-276

ANEXO 3.- Base de datos Historias Clínicas de Sida.	Pág.	277
ANEXO 4.- Base de datos de atención farmacéutica a pacientes con infección por VIH.	Pág.	279
ANEXO 5.- Programa de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia SMS versión 23.0.	Pág.	281
ANEXO 6.- Programa InfoWin®.	Pág.	283-286
9.- BIBLIOGRAFÍA	Pág.	287-303

1- INTRODUCCIÓN

Las interacciones medicamentosas son modificaciones o alteraciones en la respuesta de un fármaco secundarias a la acción de otro fármaco, alimento, bebida o contaminante ambiental. Las interacciones farmacocinéticas son alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo ó excreción de un fármaco debidas a la asociación a otro fármaco. Este tipo de interacciones podrán tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad) como perjudiciales (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o reducción de las mismas dando lugar a ineficacia terapéutica). Las interacciones farmacodinámicas son alteraciones en la respuesta farmacológica que no implican una modificación en las concentraciones del fármaco (Kashuba ADM 2001).

El conocimiento de las interacciones medicamentosas puede ser teórico, derivado de estudios *in vitro*, *in vivo* en animales de experimentación o de estudios clínicos en humanos (voluntarios sanos o pacientes). Los estudios *in vitro* presentan una serie de limitaciones para su posible extrapolación *in vivo*. Algunas de ellas son la elevada variabilidad interindividual en la expresión de los microsomas hepáticos humanos utilizados (por ello, muchos autores apoyan el uso de mezclas de microsomas obtenidos de varios individuos), la menor concentración de las proteínas plasmáticas en los experimentos *in vitro* (lo que dificulta la interpretación cuando el fármaco presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas) y el hecho de que, aunque teóricamente la constante de inhibición de un determinado inhibidor sólo depende de las características de éste, en realidad puede variar en función del sustrato utilizado.

En general, la gravedad de la interacción dependerá de lo relevante que sea para la eliminación del fármaco la vía que se altere debido a la interacción (hepática o

renal). P. ej, si administramos un inhibidor del citocromo P450 hepático como itraconazol conjuntamente con una estatina, las consecuencias serán diferentes según se utilice pravastatina o simvastatina. Con pravastatina no existe riesgo de interacción, ya que no es metabolizada de forma importante a través del citocromo. En cambio, los niveles plasmáticos de simvastatina pueden aumentar de forma importante, porque se metaboliza principalmente en el citocromo P450.

Los fármacos más susceptibles a padecer interacciones medicamentosas, además de los antirretrovirales y algunos antimicrobianos (macrólidos, quinolonas, antifúngicos imidazólicos), son: hipoglucemiantes, anticoagulantes orales, antiepilépticos, antiarrítmicos, glucósidos cardiotónicos, anticonceptivos orales, antineoplásicos, inmunodepresores y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.

Para poder valorar las interacciones de forma adecuada, es necesario realizar una anamnesis detallada de todos los medicamentos que está recibiendo el paciente, sin olvidar los productos naturales y otras terapias alternativas que puedan también influir.

1.1.- INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACOCINÉTICO

1.1.1 -Interacciones a nivel de absorción.

Las modificaciones en la absorción de un fármaco pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o ambos efectos a la vez. En el primer caso variará la concentración plasmática máxima o "pico" alcanzada por el fármaco ($C_{m\acute{a}x}$) y será importante si se busca un efecto rápido del fármaco (ej. analgésicos, hipnóticos) o bien si el fármaco tiene una semivida muy corta, porque pudiera ser que no se alcanzaran las concentraciones plasmáticas necesarias. En el segundo caso se modificará el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC), pudiendo dar lugar a ineficacia terapéutica si el AUC se reduce o a toxicidad si aumenta.

Las interacciones a nivel de absorción gastrointestinal pueden tener diferentes causas, que se describen a continuación, y a menudo se pueden prevenir separando adecuadamente las administraciones de ambos fármacos.

1.1.1.1- Cambios en el pH del contenido gastrointestinal. Algunos fármacos requieren medio ácido para su absorción. Entre ellos, algunos antirretrovirales (atazanavir, indinavir, zalcitabina), antifúngicos (ketoconazol, itraconazol) y otros antimicrobianos como dapsona, pirimetamina y trimetoprim. Estos fármacos verán empeorada su absorción en pacientes con aclorhidria o en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico y, por lo tanto, deben ser administrados dos horas antes de cualquier otro fármaco que contenga antiácidos. En estos casos, si se requiere un antifúngico, fluconazol supone una alternativa terapéutica eficaz, pues su absorción no se modifica con los cambios de pH del contenido gastrointestinal. Respecto a este tipo de interacción, es necesario tener en cuenta que existe una

elevada variabilidad interindividual en la modificación del pH, por lo que no todos los pacientes tienen porqué presentar una interacción clínicamente importante (Kashuba ADM 2001). Este tipo de interacción era frecuente con la formulación antigua de didanosina en comprimidos tamponados debido a su excipiente (Moreno F 1993, Metroka CE 1991). Sin embargo, en la actualidad esta formulación casi no se utiliza y con la nueva formulación de DDI en cápsulas entéricas esta interacción no se produce.

1.1.1.2- Efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal.

Los fármacos se absorben principalmente en el intestino delgado, por lo que una alteración en el vaciamiento gástrico o en la motilidad digestiva puede provocar cambios en su biodisponibilidad. P.ej. los procinéticos como metoclopramida pueden reducir la absorción de fármacos poco solubles o que se absorban en un área muy limitada del intestino (Kashuba ADM 2001).

1.1.1.3- Fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles.

Las quinolonas y tetraciclinas forman complejos con cationes di-trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) que reducen su absorción (reducción de más del 50% en el AUC de ciprofloxacino) pudiendo provocar fallo terapéutico. Por ello, se recomienda administrar las quinolonas/tetraciclinas 2h antes o 4h después de cualquier fármaco o alimento que contenga estos cationes (antiácidos, didanosina en comprimidos tamponados, sucralfato, productos lácteos) (Sahai J 1993).

1.1.1.4- Efectos de los alimentos.

El estímulo de la secreción biliar producido por los alimentos grasos incrementa la absorción de medicamentos liposolubles al favorecer su disolución, tal es el caso de atovacuona o valganciclovir por vía oral. En otros casos, los alimentos ejercen un efecto desfavorable sobre la absorción ya sea por un efecto de barrera impidiendo el contacto del fármaco con la mucosa

digestiva como ocurre con azitromicina o p. ej. debido a la formación de complejos entre ciprofloxacino y el calcio de la leche, como ya se ha comentado anteriormente. En este caso los fármacos deberán administrarse con el estómago vacío (Fraga Fuentes MD 1997).

Por otro lado, algunos pacientes pueden presentar malabsorción, cuyas principales causas son: enfermedades de la mucosa gastrointestinal, diarrea, intolerancia a la lactosa, insuficiencia pancreática y atrofia de la mucosa secundaria a malnutrición. Los antibióticos pueden provocar en ocasiones malabsorción de otros fármacos y nutrientes.

1.1.1.5- Efecto de la glicoproteína-P. (ver apartado 1.5.- Transportadores)

La glicoproteína-P es una bomba de transporte dependiente de ATP capaz de alterar la biodisponibilidad de diversos fármacos, así como su distribución en el organismo. Se encuentra ubicada en diversos tejidos que tienen una función de barrera o excretora, entre ellos el epitelio del intestino delgado, los canalículos biliares, el túbulo renal proximal, y las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y hematotesticular. A nivel intestinal, p.ej., la glicoproteína-P limita la absorción de diversos fármacos ya que una vez éstos han penetrado en el interior de los enterocitos los bombea de nuevo al lumen intestinal. Es un transportador inespecífico, capaz de actuar sobre centenares de sustratos, entre ellos antirretrovirales, citostáticos, ciclosporina A, digoxina, diltiazem, eritromicina, ivermectina, morfina y rifampicina. La expresión de la glicoproteína-P puede ser inducida o inhibida por diferentes fármacos.

1.1.2- Interacciones a nivel de distribución

1.1.2.1- Interacciones por desplazamiento de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas. Las principales proteínas a las que se unen los fármacos son la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) y la albúmina.

- Alfa-1-glicoproteína ácida (AAG): es una globulina de fase aguda a la que se suelen unir los fármacos de carácter básico.
- Albúmina: a ella se suelen unir los fármacos de carácter ácido. Algunos pacientes pueden presentar hipoalbuminemia por la presencia de enfermedad hepática, síndrome nefrótico, enteropatía o malnutrición. En estos casos aumentará la cantidad de fármaco libre. (p. ej. fenitoína).

Estas interacciones no tienen tanta importancia como en un principio se les había atribuido. Cuando un fármaco es desplazado de su unión a proteínas plasmáticas aumenta la cantidad de fármaco libre, que se distribuye por el organismo y es metabolizado y eliminado también en mayor proporción. En realidad, solamente pueden tener consecuencias clínicas cuando el fármaco afectado presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (> 90%) y tiene un elevado metabolismo hepático y un volumen de distribución pequeño (Rolan PR 1994).

1.1.2.2- Interacciones a nivel de glicoproteína-P (ver apartado 1.5.- Transportadores). Como ya se ha comentado anteriormente, la glicoproteína P tiene un importante papel en la absorción y también en la distribución de los fármacos en el organismo. Un aumento en la expresión de la glicoproteína-P reducirá de las concentraciones de fármaco en el interior de determinadas células así como su paso a través de las barreras hematoencefálica, hemato-testicular y placentaria. Existe evidencia, p. ej., de que su expresión reduce la penetración de los inhibidores de la proteasa del VIH en el interior del cerebro, testículos, linfocitos, y su paso a través de la barrera placentaria (Sankatsing SUC 2004).

1.1.3- Interacciones a nivel de metabolismo

El metabolismo de los fármacos se produce en dos fases. La fase I engloba los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, que ocurren en la membrana del retículo endoplasmático del hepatocito, mientras que en la fase II se producen los procesos de conjugación con ácido glucurónico, sulfato y glutatión, entre otros. Estas reacciones ocurren en el citosol del hepatocito. El metabolismo tiene por objetivo inactivar el fármaco y convertirlo en metabolitos más hidrosolubles que sean fácilmente eliminados a través de orina y bilis.

Las reacciones de fase I de carácter oxidativo se llevan a cabo en el citocromo P-450, que forma parte del sistema oxidativo de los microsomas hepáticos. Las reacciones de fase II de glucuronoconjugación se llevan a cabo a través de las UDP-glucuroniltransferasas. Tanto las reacciones de oxidación como las de glucuronoconjugación que pueden ser inducidas o inhibidas por fármacos que actúan como inductores o inhibidores enzimáticos, respectivamente. Como consecuencia se producirá una alteración en la concentración plasmática de los fármacos que son metabolizados a través de estas vías (sustratos).

A menudo, las respuestas a un fármaco son variables de unos individuos a otros. Esta variabilidad es multifactorial, dependiendo de factores ambientales, genéticos y de la presencia de enfermedades que pueden afectar a la farmacocinética de un determinado medicamento. De los diferentes pasos que comprende la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción, sin lugar a dudas el metabolismo es el que juega un papel más importante en las interacciones (Kashuba ADM 2001).

1.1.3.1- Citocromo P450.

El complejo enzimático del citocromo P-450 está compuesto por centenares de enzimas que contienen un complejo hemo-porfirina como centro catalítico, rodeado de diferentes estructuras proteicas que le confieren selectividad hacia diferentes sustratos. En los humanos, se han identificado 57 genes que codifican por enzimas del citocromo P-450. Sin embargo, sólo un pequeño número de ellos están relacionados con el metabolismo de los fármacos (Wilkinson GR 2005). De entre ellos destacan 3 familias y 7 isoenzimas: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. El más importante es el CYP3A4, responsable de metabolizar más del 50% de los fármacos de uso humano. La base de su nomenclatura depende de la similitud entre las secuencias genéticas que codifican las isoenzimas. Dos isoenzimas pertenecen a familias distintas cuando las secuencias de ADN que las codifican presentan menos del 40% de similitud. Las familias se designan por un número (p.ej. CYP**3**). Las familias se dividen en subfamilias, expresadas por una letra (p.ej. CYP**3A**). Los isoenzimas que las componen presentan unas secuencias de ADN idénticas en aproximadamente un 70%. El último número indica la isoenzima en particular (p.ej. CYP**3A4**). El gen que la codifica por el enzima se expresa en cursiva (p.ej. *CYP3A4*) (Ma MK. 2003). Los distintos alelos se expresan por un asterisco seguido de un número. Los alelos originales o "wild-type" se designan por *1 (p.ej. *CYP3A4*1*)

Para algunos fármacos, la variación en el aclaramiento plasmático entre unos individuos y otros puede variar hasta 10 veces, debido a la presencia de polimorfismo genético en los enzimas responsables de su metabolismo. Dado que cada individuo tiene una pareja de cromosomas, se presentan dos alelos para cada gen, uno de cada cromosoma. Diferentes alelos producen variaciones en las características hereditarias. Cuando los dos alelos son distintos, uno de ellos (dominante) puede expresarse más que el otro (recesivo). Uno o más genes que

codifican una determinada proteína, como, p. ej., una enzima o un receptor, puede expresarse en diferentes cantidades en distintos tejidos. El polimorfismo genético se produce cuando en una población existen dos o más genotipos alternativos en una proporción elevada (>1% de los individuos), que dan lugar a una distribución polimodal. Los individuos se clasifican entonces en metabolizadores rápidos (habitualmente la mayoría de la población) o lentos (Ma MK. 2003). Cuando un fármaco se elimina fundamentalmente por metabolismo hepático a través de un determinado enzima, la presencia de polimorfismo puede tener importantes consecuencias clínicas. Los metabolizadores lentos padecerán las consecuencias de su escasa capacidad metabólica: cuando la actividad clínica se derive del fármaco administrado, tendrán un mayor riesgo de toxicidad y, en cambio, cuando sea un profármaco que requiera activación a través de este enzima, la eficacia será menor. La presencia de polimorfismo influirá también en la capacidad para presentar interacciones metabólicas: los metabolizadores lentos tienen menor riesgo de interacción tanto por inhibición como por inducción enzimática, ya que, de entrada su actividad metabólica es escasa y difícilmente puede ser inducida o inhibida. Respecto a los metabolizadores rápidos, habitualmente existe amplia variabilidad interindividual: las interacciones por inhibición tienen mayor repercusión clínica cuanto mayor será la actividad metabólica basal; en cambio, las interacciones por inducción son más evidentes en los que tienen un metabolismo basal menor (Kashuba ADM 2001). La repercusión clínica de estas interacciones, en general, dependerá de si la ruta enzimática afectada desempeña un papel principal en la eliminación del fármaco, así como del margen terapéutico de éste (Ma MK. 2003). En la tabla 1 se muestran los polimorfismos que influyen en la respuesta farmacológica.

Tabla 1.- Polimorfismos que se sabe que influyen en la respuesta farmacológica (Adaptado de Ma MK. 2003).

Enzima ^a	Alelo(s) variante(s)	Frecuencia de PMs ^b	Fármaco cuyo metabolismo se ve afectado	Consecuencia(s)	Recomendación
G6PD	G6PDA, G6PDA(-)	primaquina sulfonas sulfonamidas nitrofuranos análogos de la vit K	Anemia hemolítica	Suspender los fármacos con grupos sulfa
NAT2	NAT*5B	40-70% de los caucasianos y afroamericanos	isoniazida sulfonamidas procainamida hidralazina	Incremento del riesgo de cánceres y toxicidad a los fármacos.
CYP2D6	CYP2D6*2A, CYP2D6*3, *4,*5,*6,*10,*17	6-10% de los caucasianos, 2-5% de los afroamericanos, 1% de los asiáticos.	Antagonistas del receptor β, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, derivados morfínicos	Falta de efecto analgésico de la codeína, dosis estándar de los antidepresivos ineficaces	Ajuste de dosis en PMs
CYP2C9	CYP2C9*2, CYP2C9*3	6-8% de los caucasianos	warfarina, fenitoína, glipizida, tolbutamida, losartán, AINEs	Mayores episodios hemorrágicos a partir de dosis estándar de warfarina, bajos niveles de glucosa en sangre en PMs	Es preciso un ajuste de dosis para los PMs con el fin de conseguir un beneficio terapéutico óptimo
CYP2C19	CYP2C19*2, CYP2C19*3	3-5% de los caucasianos, 12-33% de los asiáticos	S-mefenitoína, omeprazol, diazepam, propranolol, imipramina, amitriptilina	AUC de omeprazol aumentada y mayor tasa de erradicación de <i>H. pylori</i> , mayor semivida del diazepam y mayor riesgo de toxicidad por diazepam en asiáticos
CYP3A4	CYP3A4*1B	En investigación	En investigación
CYP3A5	CYP3A5*1, CYP3A5*3, CYP3A5*6	En investigación	En investigación	Mayor actividad de CYP3A5*1, pérdida de actividad de CYP3A5*3, menor actividad de CYP3A5*6

^aG6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; NAT: N-acetiltransferasa; CYP: sistema de la isoenzima citocromo P-450; ^bPMs: metabolizadores pobres.

Tabla 2.-Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los sustratos sobre los que éstos actúan.

Familia	Subfamilia	Enzima	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1	A	1/2	Antidepresivos (Imipramina, Fluvoxamina) Cafeína Clozapina Ondansetrón Paracetamol Riluzol, Tacrina Teofilina R-Warfarina	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Ritonavir Humo del tabaco Ahumados	Cimetidina Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Nelfinavir* Quinolonas Zumo de pomelo
CYP2	B	6	Bupropión, Ciclofosfamida, Efavirenz , Ifosfamida, Nevirapina	Nevirapina Efavirenz Fenobarbital Rifampicina	RTV, EFV, NFV, cimetidina, tiotepa
	C	8/9/10	AINEs (Diclofenaco, Ibuprofeno, Meloxicam, Naproxeno, Piroxicam) Celecoxib Cotrimoxazol Fenitoína Fluoxetina Fluvastatina Losartán, Irbesartán Rosiglitazona Tamoxifeno Tolbutamida, Gliburida, Glipizida S-Warfarina Nelfinavir	Ritonavir (2C9) Lopinavir/r Carbamacepina Fenitoína Fenobarbital Rifampicina	Amiodarona Atovacuona Cimetidina Cotrimoxazol Delavirdina Efavirenz* Fenilbutazona Fluconazol Fluvastatina Isoniazida Ritonavir Metronidazol
		19	Antidepresivos (Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, imipramina) Ciclofosfamida Diazepam Metadona Nelfinavir Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol Proguanil Propranolol, R-Warfarina	Carbamacepina Rifampicina Ritonavir Lopinavir/r Prednisona	Delavirdina Efavirenz* Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Isoniazida Nelfinavir* Omeprazol Tranilcipromina
	D	6	<u>Antidepresivos tricíclicos</u> (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) <u>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina</u> (Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina) <u>Antiarrítmicos clase I</u> (Encainida, Flecainida, Mexiletina, Propafenona) <u>B-bloqueantes</u> (Carvedilol, Metoprolol, Propranolol, Timolol) <u>Neurolépticos</u> (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina) <u>Opiáceos</u> (Codeína, Dextrometorfano, Tramadol) <u>Otros</u> : Éxtasis, Fenformina, Metoxianfetamina, Ondansetrón, Tamoxifeno, DLV,NVP,NFV,RTV,IDV	Dexametasona ¿Rifampicina?	Bupropión Cimetidina Fluoxetina Haloperidol Metadona Nelfinavir* Paroxetina Propafenona Quinidina Ritonavir Tioridazina

Tabla 2.- Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los sustratos sobre los que éstos actúan.

Familia	Subfamilia	Enzima	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP2	E	1	Anestésicos (Enflurano, Halotano, Isoflurano, Sevoflurano), Nelfinavir Dapsona, Etanol, Paracetamol, Teofilina	Etanol Isoniazida	Cimetidina Disulfiram Isoniazida Ketoconazol
CYP3	A	3,4,5	Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nifedipina, Verapamilo) Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaína, Quinidina) Anticonceptivos (Etinilestradiol) Antifúngicos imidazólicos (itraconazol, ketoconazol) Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina, Terfenadina) Benzodiacepinas (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam) Carbamacepina Cisaprida Citostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Taxol) Cocaína Hormonas esteroideas (Cortisol, Hidrocortisona, Progesterona, Testosterona) Dapsona Estatinas (excepto Pravastatina) ITINN, Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus) Macrólidos Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona) Sildenafil (Viagra®)	Carbamacepina Dexametasona Efavirenz Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan Lopinavir/r Nevirapina Ritonavir Rifabutina Rifampicina	Amiodarona Antifúngicos imidazólicos Cimetidina Ciprofloxacino Delavirdina Diltiazem Efavirenz Fluoxetina Fluvoxamina Inh. Proteasa Isoniazida Macrólidos (excepto azitromicina) Nefazodona Verapamil Zumo de pomelo

Aparecen en negrita los fármacos antirretrovirales. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
*Inhibidor débil.

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: nevirapina (NVP), delavirdina (DLV) y efavirenz (EFV); Inhibidores de la proteasa: ritonavir (RTV), indinavir (IDV), saquinavir (SQV), nelfinavir (NFV) y amprenavir (APV).

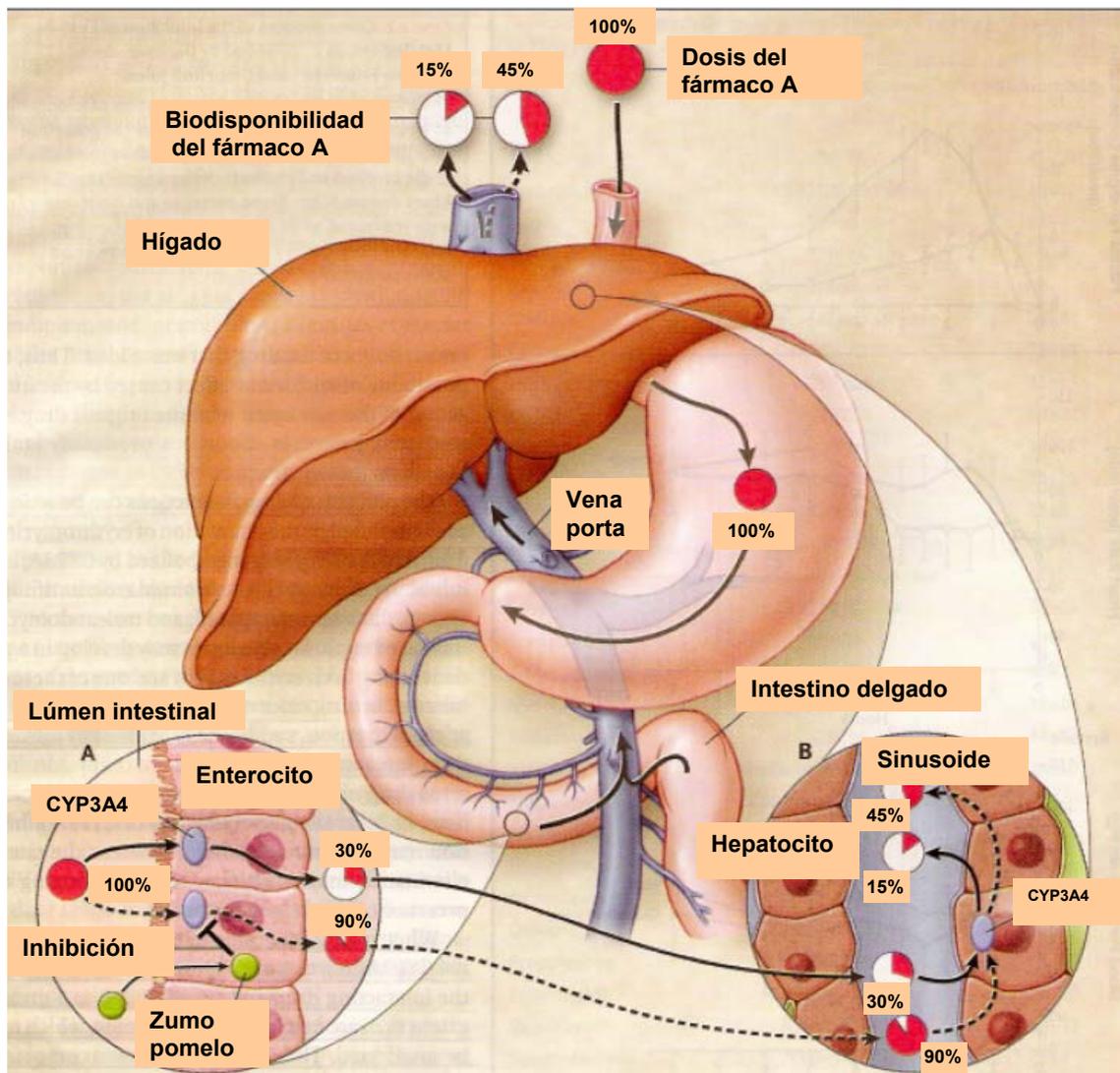
1.1.3.1.1- CYP3A – Efecto de primer paso – Mecanismos de inducción e inhibición enzimática (Bertz R. 1997).

El CYP3A está ubicado principalmente en el hígado e intestino delgado (dos tercios proximales), aunque también se encuentra en el riñón, placenta, pulmón y cerebro. Su expresión intestinal es importante para fármacos con un elevado efecto de

primer paso (figura 1) administrados por vía oral, como ciclosporina o midazolam. Este último es un ejemplo de sustrato específico del CYP3A4/5 y no presenta afinidad por la glicoproteína P. (Thummel KE 1997).

1.1.3.1.1- CYP3A – Efecto de primer paso.

Figura 1.- Efecto de primer paso. (Adaptado de Wilkinson GR. NEJM 2005;352;2211-2221).



El efecto de primer paso se produce cuando, tras la administración oral de un fármaco, éste es ampliamente metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica. La figura anterior ejemplifica la interacción que se produce entre felodipino (un antagonista del calcio con amplio metabolismo a nivel de citocromo

P-450) y zumo de pomelo. Los isoenzimas CYP3A4 presentes en los enterocitos del epitelio intestinal metabolizan extensamente felodipino tras su administración oral, de forma que tan sólo un 30% de la dosis administrada llega a la vena porta (ver línea continua de la figura). Seguidamente, los isoenzimas CYP3A4 presentes en los hepatocitos continúan metabolizando el fármaco que ha llegado al hígado, de forma que sólo un 15% de la dosis administrada llega finalmente a la circulación sistémica y es capaz de ejercer su efecto farmacológico. El zumo de pomelo inhibe de forma selectiva los CYP3A4 presentes en los enterocitos (línea discontinua de la figura). Esto se debe a que, cuando se ingiere zumo de pomelo, los enzimas CYP3A4 intestinales se ven expuestos a una elevada concentración; sin embargo, los componentes activos del zumo de pomelo son inactivados en el intestino y llegan en tan escasa cantidad a la circulación portal que prácticamente no afectan al metabolismo hepático (Kashuba ADM 2001). Un simple vaso de zumo de pomelo puede causar una inhibición de 24-48h de duración (Thummel KE 1997). Adicionalmente, se ha demostrado que el zumo de pomelo puede aumentar la actividad de la glicoproteína P (Soldner A 1999). Tal como puede observarse en la figura, se reduce el metabolismo de felodipino a nivel intestinal y, al final, la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica es muy superior (Wilkinson GR 2005). El zumo de pomelo reduce de forma importante el efecto de primer paso de SQV, aumentando su absorción (Kupferschmidt HH. 1998). Por ello muchos autores recomiendan tomar el saquinavir con zumo de pomelo. Sin embargo, el efecto del zumo de pomelo puede ser muy variable, dependiendo de la cantidad ingerida y concentración de principios activos, ya que la composición no está estandarizada. En la actualidad, raramente se prescribe saquinavir solo, sino en combinación con ritonavir, que potencia su farmacocinética, aumentando el AUC de SQV más de 10 veces (Plosker GL 2003).

En general cuando el inhibidor actúa exclusivamente a nivel intestinal, se incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ del sustrato sin que se vea afectada su semivida de eliminación (Wilkinson GR 2005).

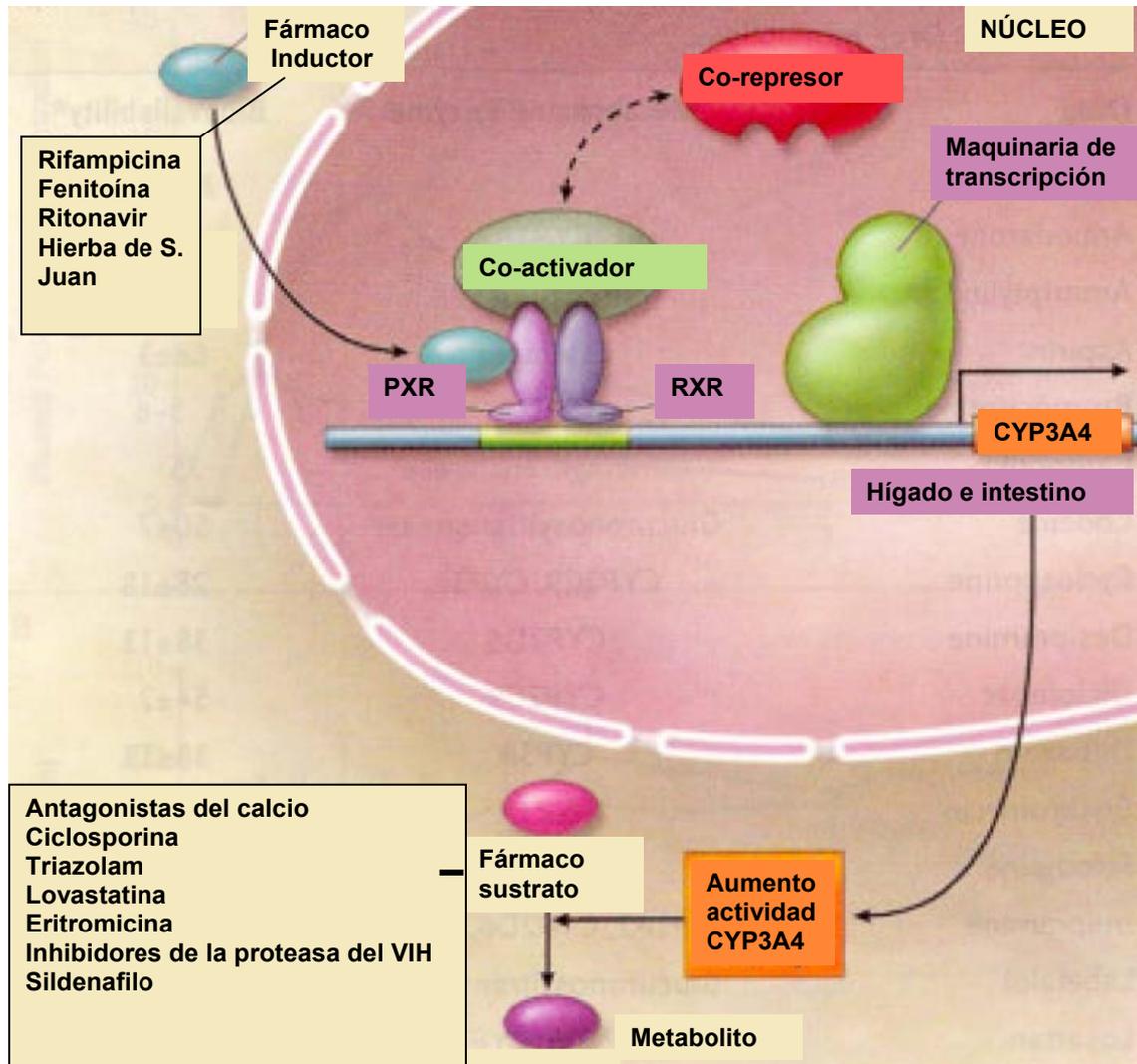
Se estima que el CYP3A4 metaboliza aproximadamente el 50% de todos los fármacos que se emplean en la actualidad. Los genes que codifican por el CYP3A están ubicados en el cromosoma 7 (7q22.1). Las actividades del CYP3A4 son la suma de las actividades de, al menos, tres isoenzimas: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7. Aunque hasta el momento no se ha demostrado polimorfismo genético, su expresión puede variar hasta 5 veces de unos individuos a otros y las interacciones por inducción/inhibición pueden hacer que esta variabilidad aumente hasta 400 veces (Levy RH 2000). Se cree que la existencia del CYP3A5 puede justificar, al menos en parte, esta elevada variabilidad. Se estima que la isoenzima CYP3A5 está sólo presente en un 10-30% de las muestras de hígado analizadas. El alelo CYP3A5*3 induce pérdida de la expresión del gen CYP3A5 y la consecuente reducción de su actividad. Está presente con mayor frecuencia en la población caucásica. En cambio, en presencia del alelo salvaje CYP3A5*1, el CYP3A5 se expresa en gran cantidad y, p. ej., se ha observado que en los individuos que tienen por lo menos un alelo CYP3A5*1, el aclaramiento de midazolam aumenta 2,5 veces. Las poblaciones que expresan en mayor proporción el alelo CYP3A5*1 (afroamericanos, sureste asiático, islas del Pacífico e indios americanos del suroeste) pueden metabolizar más rápido los sustratos del CYP3A, lo que puede conllevar a una reducción del efecto terapéutico (Ma MK. 2003). El CYP3A7 se encuentra en el feto, pero no en los adultos (Wilkinson GR 2005).

El CYP3A presenta una amplia variedad de sustratos, tal y como puede observarse en la tabla 2. Es responsable de una serie de biotransformaciones, entre las que se incluyen la 6 β hidroxilación de los esteroides, la N-desalquilación, aromatización y oxidación alifática.

1.1.3.1.1- CYP3A –Mecanismo de inducción enzimática del CYP3A4 (Figura 2): los fármacos inductores producirán un aumento del metabolismo y, como consecuencia, una disminución de la concentración de los sustratos y potencial

riesgo de fracaso terapéutico, que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato o retirando el inductor enzimático. Las rifamicinas (rifampicina >>rifabutina), antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina y antirretrovirales como nevirapina y efavirenz son ejemplos de inductores enzimáticos (tabla 2). La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio, pues se produce por un mecanismo de incremento de la transcripción del DNA a RNA-m que produce un incremento de la síntesis de proteínas del enzima (figura 2). Una vez suspendido el fármaco que actúa como inductor, su duración dependerá de la semivida de éste. P. ej. se prolongará más con fenobarbital, cuya semivida es larga, que con rifampicina, que tiene una semivida corta. En el caso de rifampicina, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días y una vez suspendida, su efecto inductor tarda también unas 2 semanas en desaparecer.

Fig 2.- Mecanismo de inducción enzimática mediado por el CYP3A4 (Adaptado de Wilkinson GR. NEJM 2005;352;2211-2221).



En esta figura, el fármaco que actúa como inductor interacciona con el receptor nuclear PXR (receptor de pregnano X ó NR1I2 ó receptor de esteroide X), el cual forma un heterodímero con el receptor RXR (receptor de retinoide) que, a su vez, se une a lugares de reconocimiento afines de la región 5' de la región reguladora del gen *CYP3A4* (pero no del gen *CYP3A5*) y actúa como factor de transcripción (Willson TM 2002). Como resultado, se produce un aumento en la transcripción del DNA y, como consecuencia, un aumento de la síntesis de isoenzima CYP3A4. Ello conlleva un aumento del metabolismo de los fármacos que son sustratos de este

isoenzima, reduciéndose las concentraciones de estos fármacos por aumento de su metabolismo y aumentando las concentraciones de sus metabolitos. Este mecanismo molecular no es exclusivo el CYP3A4, sino que es compartido por otros isoenzimas y también por transportadores de membrana importantes en la biodisponibilidad de los fármacos. Es por ello que, por ejemplo, rifampicina es capaz de inducir una batería de enzimas incluyendo CYP2C9, enzimas de fase II y transportadores de membrana que limitan la absorción oral y aumentan el metabolismo y la excreción de diversos fármacos (Borst P 2002, Wilkinson GR 2005).

1.1.3.1.1- CYP3A –Mecanismos de inhibición enzimática del CYP3A4: los fármacos inhibidores reducirán el metabolismo hepático y, por lo tanto, aumentarán la concentración de los sustratos, pudiendo incrementar su toxicidad. Ello será principalmente importante en el caso de que los sustratos sean fármacos con un estrecho margen terapéutico o se alcancen niveles plasmáticos muy elevados de sustrato. En estos casos puede ser necesario reducir la dosis o suprimir el sustrato y buscar un tratamiento alternativo.

Existen diversos mecanismos de inhibición enzimática, de los cuales el más común es la **inhibición reversible**. Ésta se produce cuando la unión entre el inhibidor y el enzima es débil y no inactiva el enzima de forma permanente. La inhibición reversible puede ser **competitiva**, cuando el inhibidor y el sustrato se unen al mismo lugar del enzima, compitiendo ambos por el lugar de unión, o **no competitiva**, cuando inhibidor y sustrato se unen a lugares distintos del enzima. La magnitud de este tipo de interacción depende de la afinidad que tengan el sustrato y el inhibidor por el enzima y de la concentración de inhibidor en el punto de unión al enzima. La afinidad de un inhibidor por el enzima se representa por la constante de inhibición (K_i), que es la concentración de inhibidor necesaria para que la velocidad máxima de la reacción (en ausencia de inhibidor) sea reducida a la

mitad. Un inhibidor es más potente cuanto menor sea su K_i . Los inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir) generalmente tienen una $K_i < 1$ μM . En cambio, los compuestos con $K_i > 100$ μM no suelen inhibir el CYP3A4 de forma clínicamente importante (Thummel KE 1998).

La inhibición de un enzima del citocromo también puede ser **lentamente reversible**. Es debido a que el inhibidor se une con el enzima, se oxida y forma un complejo con el grupo hemo reducido del enzima que es lentamente reversible. Esto ocurre p. ej. con los macrólidos y explica el hecho de que, a pesar de ser inhibidores poco potentes, puedan producir interacciones con importancia clínica (Ludden TM 1985).

Otro mecanismo es la **inhibición irreversible** (o inhibición suicida). Se cree que, por mediación del citocromo, se forma un metabolito reactivo que se une de forma covalente con el lugar catalítico del enzima, inactivándolo de forma permanente. Un ejemplo sería la interacción entre el zumo de pomelo y el CYP3A4 intestinal. En general, las consecuencias de este tipo de interacción dependen de la cantidad de enzima e inhibidor presentes y de la capacidad del organismo para sintetizar el enzima nuevamente (Kashuba ADM 2001).

Los principales inhibidores enzimáticos son algunos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa (ritonavir >> indinavir = nelfinavir = amprenavir >> saquinavir), antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor), macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibidor), quinolonas, quinupristina-dalfopristina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim. El efecto inhibitorio máximo se alcanza una vez transcurridas 5 semividas del fármaco que actúa como inhibidor (para los inhibidores de la proteasa, suele manifestarse a las 24-48 horas de iniciada su administración). La inhibición del CYP3A4 habitualmente es reversible y suele revertir en dos o tres días al suspender el inhibidor. Sin embargo, con algunos inhibidores como los macrólidos, diltiazem,

mifepristona y delavirdina, el efecto puede ser mucho más prolongado (Thummel KE 1998).

Las interacciones por inhibición enzimática pueden producir consecuencias clínicas muy importantes. Debe evitarse en especial la asociación de inhibidores enzimáticos potentes (como los inhibidores de la proteasa del VIH) con algunos antiarrítmicos, cisaprida, antihistamínicos no sedantes (astemizol, terfenadina), derivados de la ergotamina, pimozida, algunas benzodiazepinas (midazolam, triazolam) y algunas estatinas (simvastatina, lovastatina). Como alternativa, pueden escogerse fármacos que se excreten principalmente por vía renal o cuyo metabolismo hepático sea principalmente por glucuronidación (loracepam, metoclopramida, ác. valproico), que se podrán asociar de un modo más seguro a inhibidores del citocromo P-450.

También es necesario tener en cuenta el especial riesgo que suponen las drogas o fármacos ilegales como el éxtasis, que en asociación a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente.

Si bien, como ya se ha comentado, algunas interacciones son netamente perjudiciales y deben evitarse, otras, en cambio, pueden ser beneficiosas. Por ejemplo, el efecto inhibidor enzimático de ritonavir es ampliamente utilizado para mejorar la farmacocinética de otros IP, lo que permite pautas más asequibles para el paciente con mayor probabilidad de una adherencia adecuada. Este beneficio se ha empleado en la elaboración de especialidades como Kaletra®, que incluye dosis fijas de lopinavir y ritonavir en una misma forma farmacéutica.

1.1.3.1.2 CYP2D6

El CYP2D6 está ubicado principalmente en el hígado. Los genes que codifican por el CYP2D6 están ubicados en el brazo largo del cromosoma 22. Presenta polimorfismo genético (denominado polimorfismo genético en *CYP2D6* ó polimorfismo genético debrisoquina/esparteína) (Kimura S 1989). El gen *CYP2D6* es el que presenta mayor variabilidad de entre los que codifican las isoenzimas del citocromo P-450. Se han hallado más de 75 variantes alélicas, a partir de mutaciones puntuales, deleciones o adiciones de un único par de bases, reajuste de genes o deleción de todo el gen. Estas mutaciones conllevan bien una reducción en la actividad del CYP2D6 (variantes alélicas CYP2D6 *10,*17), bien a una pérdida total de su actividad (variantes alélicas CYP2D6 *3,*4,*5,*6). Los metabolizadores lentos poseen dos alelos no funcionales y este fenotipo es un rasgo autosómico recesivo. Además de los metabolizadores lentos se han identificado otros 3 fenotipos: metabolizadores intermedios, rápidos y ultrarrápidos. El fenotipo de metabolizador ultrarrápido proviene de la duplicación del gen (hasta 13 copias del *CYP2D6*) y se presenta en un pequeño porcentaje de la población (4-7%). La prevalencia de estos fenotipos varía en función de la raza (Xie HG 2001). Son metabolizadores pobres menos del 1% de los asiáticos, el 2-5% de los afroamericanos y el 6-10% de los caucasianos. Sin embargo, a pesar de que los asiáticos y afroamericanos tienen una baja frecuencia de metabolizadores pobres, tienden a tener una actividad del CYP2D6 reducida comparado con los caucasianos porque, aunque la aparición de alelos no funcionales es menor, presentan con mayor frecuencia alelos asociados a una reducción de la funcionalidad (Ma MK. 2003). Los polimorfismos a nivel de CYP2D6 tienen importancia clínica, ya que los metabolizadores lentos tienen mayor riesgo de padecer toxicidad por los fármacos que se metabolizan a través del CYP2D6, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos tienen mayor riesgo de ineficacia terapéutica. Esto es cierto siempre que la actividad dependa del fármaco de origen y no de alguno de sus metabolitos. Por ejemplo, codeína se metaboliza

por glucuronidación, pero un pequeño porcentaje, alrededor del 10% es O-desmetilada a través del CYP2D6, convirtiéndose en morfina, responsable de la mayor parte de la acción analgésica de la codeína. En presencia de un inhibidor del CYP2D6, el efecto analgésico de la codeína puede ser menor, porque también lo será la cantidad de morfina formada (Bertz RJ 1997).

Los sustratos del CYP2D6 suelen contener en su estructura molecular un nitrógeno con carga positiva, junto con una extensa región hidrofóbica. Los más característicos son debrisoquina, esparteína y dextrometorfano, habitualmente utilizados para determinar el fenotipo, así como una amplia variedad de psicofármacos y agentes cardiovasculares (tabla 2).

Entre sus principales inhibidores destacan fluoxetina, paroxetina y quinidina. Estos inhibidores presentan una constante de inhibición (k_i) $<0,1\mu\text{mol/L}$ y cuando están presentes en concentraciones terapéuticas pueden conferir fenotipo metabolizador lento. La inhibición que produce fluoxetina puede durar varias semanas después de su suspensión, debido a la persistencia de metabolitos con capacidad inhibidora (Steimer W 2002). Ritonavir actúa también como inhibidor del CYP2D6 (Ritonavir Ficha técnica del producto 2003). El riesgo de interacción con estos inhibidores será mayor en los individuos con fenotipo metabolizador ultrarrápido. Este fenotipo es frecuente en el noreste de África (hasta un 29% de los individuos) (Xie HG 2001).

1.1.3.1.3 CYP2C

Componen esta familia cuatro isoenzimas: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10 y CYP2C19. Los genes que codifican por el CYP2C se hallan en el cromosoma 10 (10q24.1) (Ma MK. 2003)

El CYP 2C9 presenta polimorfismo genético (Lee CR 2002). Un pequeño porcentaje de la población (<1%) puede ser deficiente en CYP2C9. Se han identificado dos variantes alélicas del gen *CYP2C9* con una actividad enzimática disminuida (*CYP2C9*2, *3*). El alelo mutado *CYP2C9*2* presenta tan sólo una actividad del 20% respecto a la que tiene el alelo original (*CYP2C9*1*) y el alelo *CYP2C9*3* una actividad <10%. Los *CYP2C9*2* y **3* se asociaron con un descenso de 5,5 a 27 veces en el aclaramiento intrínseco de la S-warfarina. Este hecho es clínicamente importante por las posibles repercusiones (ej. aumento del riesgo de sangrado), requiriendo estos individuos dosis menores de warfarina. Con otros anticoagulantes como acenocumarol este polimorfismo no juega un papel importante, posiblemente porque otros enzimas están implicados en su metabolismo (Kirchheiner J 2005). El porcentaje de metabolizadores pobres es variable en función de la raza: el alelo mutado *CYP2C9*3* está presente en un 6-9% de los caucásicos y asiáticos. El *CYP2C9*2* aparece en aproximadamente el 8-20% de los caucasianos, con menor frecuencia en afroamericanos, y está prácticamente ausente en asiáticos. El aclaramiento plasmático de los sustratos puede variar entre 2 y más de 5 veces entre los metabolizadores lentos y rápidos (Bertz RJ 1997).

Los principales sustratos del CYP2C8 son el retinol, ácido retinoico y tolbutamida. Esta última es también metabolizada por el CYP2C9 (metilhidroxilación). Otros sustratos del CYP2C9 son fenitoína y S-warfarina. Varios AINEs, como piroxicam, ibuprofeno e indometacina son extensamente metabolizados a través del CYP2C9. Entre los principales inhibidores del CYP2C9 destacan fluconazol, miconazol, amiodarona, fenilbutazona y sulfpirazona. A pesar de que fluconazol es un

inhibidor débil del CYP3A4, es un inhibidor potente del CYP2C9. Ritonavir es un inhibidor del CYP2C9, pero también puede actuar como inductor del CYP2C9/19 (Llibre JM 2002). La existencia de alelos CYP2C9 mutados o la presencia de fluconazol u otros inhibidores pueden aumentar el riesgo de padecer toxicidad por estos fármacos. Entre los principales inductores del CYP2C9 se encuentran rifampicina, fenobarbital, carbamacepina y la hierba de San Juan (Wilkinson GR).

El CYP2C19 es responsable del metabolismo de diversos inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol), diazepam, fluoxetina, sertralina y nelfinavir (Wilkinson GR 2005). Uno de sus sustratos clásicos es la mefenitoína. También metaboliza proguanilo a su forma activa cicloguanilo. El CYP2C19 presenta polimorfismo genético y la población se divide en tres grupos en función del genotipo: metabolizadores rápidos, intermedios y lentos (Furuta T 2005). Se han identificado por lo menos 5 alelos mutantes, de los cuales los más comunes son CYP2C19*2 y *3, que se asocian a ausencia de actividad. En torno al 3-5% de los caucásicos y el 12-23% de la mayoría de las poblaciones asiáticas son metabolizadores pobres (Wedlung PJ 2000). El CYP2C19*3 se encuentra principalmente en población japonesa y en este colectivo pueden observarse efectos farmacodinámicos pronunciados con omeprazol, p. ej. mayor tasa de curación de la infección por *Helicobacter pylori* (Furuta T 2005). También se ha descrito que las poblaciones asiáticas presentan un metabolismo reducido de diazepam comparado con los caucásicos (Ma MK. 2003). El omeprazol ha demostrado reducir el aclaramiento de diazepam de forma dosis-dependiente (Desta Z 2002).

1.1.3.1.4 CYP2A

El CYP2A6 se encuentra en escasa proporción. Presenta polimorfismo genético. Es una de las enzimas que metabolizan la nicotina a cotinina. Presenta interés porque realiza la activación de algunos carcinógenos como nitrosaminas y aflatoxina B1. Los antifúngicos imidazólicos actúan como inhibidores.

1.1.3.1.5 CYP1A

Esta familia contiene los isoenzimas CYP1A1 y CYP1A2. El CYP1A1 se encuentra en tejidos extrahepáticos, especialmente pulmón, linfocitos y placenta, mientras que el CYP1A2 se ubica principalmente en el hígado y realiza la activación de algunos carcinógenos. Entre sus principales sustratos destacan: paracetamol, tacrina, clozapina, teofilina y cafeína. El aclaramiento de estos sustratos puede ser hasta 2 veces mayor en los fumadores. La fluvoxamina es uno de los principales inhibidores del CYP1A2.

1.1.3.1.6 CYP1E1

Entre sus principales sustratos encontramos el paracetamol y los anestésicos volátiles. El enolismo crónico es capaz de inducir el CYP1E1. También la isoniazida actúa como inductor.

1.1.3.1.7 CYP 2B6

Se halla ubicada en el hígado y su expresión varía de unos individuos a otros. Se han hallado por lo menos 10 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPS), de los cuales 6 tienen como consecuencia una alteración en la secuencia de nucleótidos.

Una sustitución de A por G en la posición 785G se relacionó de forma débil con unos niveles plasmáticos mayores de bupropión. El polimorfismo CYP2B6 G516T, más frecuente en la población afro-americana, se ha asociado a unos niveles plasmáticos mayores tanto de nevirapina como de efavirenz.

Algunos de sus sustratos son efavirenz, nevirapina, metadona, ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, diazepam, temazepam y midazolam. También metaboliza la nicotina, algunas sustancias de abuso como la metilendioxianfetamina ("éxtasis") y la metilendioximetanfetamina ("eva"), así como algunos procarcinógenos (Haas DW. 2004).

1.1.3.2- Glucuronidación

Puede producirse después de reacciones de fase I, o directamente. Las reacciones de fase II son llevadas a cabo por una serie de enzimas, entre los que destacan UDP-glucuroniltransferasas, sulfotransferasas, acetiltransferasas, glutatión-S-transferasas y metiltransferasas. Muchos de estas enzimas presentan polimorfismo genético. En general las interacciones que afectan el metabolismo de fase II suelen tener mucha menos importancia clínica que las que afectan el de fase I. Ello es debido a la amplia capacidad que tienen estas reacciones, que sólo se verían afectadas por cambios muy importantes (Kashuba ADM 2001).

De todas las reacciones de fase II, la más importante es la glucuronidación. En la tabla 3 se muestran los principales sustratos, inductores e inhibidores de la glucuronidación.

1.1.3.2.1- Inducción de la glucuronidación. Los inductores producirán un aumento de la glucuronidación y, por lo tanto, una reducción en la concentración de sustratos, pudiendo reducirse su eficacia terapéutica. Sin embargo, las repercusiones clínicas de esta inducción son poco conocidas. Actúan como inductores de la glucuronoconjugación algunos antirretrovirales (ritonavir y nelfinavir) y otros antimicrobianos (rifampicina) (Kashuba ADM 2001).

1.1.3.2.2- Inhibición de la glucuronidación. La inhibición se produce por un mecanismo competitivo, por lo que, teóricamente, muchos fármacos que sufren glucuronidación podrían reducir la glucuronidación de otros. Sin embargo, como ya se ha comentado, estas interacciones suelen tener poca repercusión clínica (Kashuba ADM 2001).

Tabla 3.- Principales familias y subfamilias de las UDP-glucuroniltransferasas (UDPGT), inductores e inhibidores enzimáticos y sustratos sobre los que estos actúan.

Familia	Subfamilias	Sustratos	Inductores	Inhibidores
UDPGT	UDPGT1 UDPGT2	AINEs ^a Amitriptilina Atovacuona Benzodiazepinas ^c Betabloqueantes ^d Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Etinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valproato Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir Rifampicina Rifabutina Ritonavir ^e y potencialmente otros inductores del citocromo P- 450.	AINEs ^a Antihistamínicos- H2 ^b Benzodiazepinas ^c Clofibrato Codeína Fenitoína Fluconazol Interferón beta Morfina Probenecid Valproato

^a Ácido acetilsalicílico, diflunisal, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno.

^b Cimetidina, ranitidina, famotidina.

^c Lorazepam, oxazepam, temazepam.

^d Alprenolol, oxprenolol.

^e Como el ritonavir y en menor medida el nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y la oxidación es un paso previo al de la glucuronoconjugación, en algunos sustratos como la amitriptilina o los betabloqueantes pueden incrementarse las Cp al predominar el efecto inhibitor sobre el citocromo P450 sobre el efecto inductor de la glucuronoconjugación.

1.1.4- Interacciones a nivel de eliminación renal

La eliminación renal engloba varias fases: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular, que pueden dar lugar a diferentes tipos de interacción (Bonate PL 1998).

1.1.4.1- Cambios en la filtración glomerular. El filtrado glomerular puede verse afectado por cambios en el flujo renal, en el gasto cardíaco, o por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, ya que si aumenta la fracción libre de fármaco puede aumentar su eliminación a través de la filtración glomerular.

1.1.4.2- Inhibición de la secreción tubular. Diversos fármacos con carácter aniónico o catiónico orgánico comparten los transportadores activos responsables de la secreción tubular, pudiendo producirse interacciones por competición entre ellos. P. ej. probenecid y trimetoprim pueden reducir la eliminación de los fármacos que también se excretan a este nivel (ver apartado 5.1).

También se ha identificado la presencia de glicoproteína-P en la membrana apical del túbulo proximal, facilitando la eliminación de diversos fármacos a través de la orina.

1.1.4.3- Cambios en la reabsorción tubular renal. En la reabsorción de los fármacos desde el lumen del túbulo renal intervienen dos mecanismos: difusión pasiva y transporte activo. Cambios en el pH urinario pueden afectar a este proceso.

1.1.4.4- Cambios en el funcionalismo renal. Los fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, vancomicina, foscarnet, pentamidina, anfotericina B o cidofovir, entre otros) pueden reducir la eliminación renal de otros fármacos, aumentando su toxicidad.

1.2- INTERACCIONES DE CARÁCTER FARMACODINÁMICO.

Las interacciones farmacodinámicas son alteraciones en la respuesta farmacológica. Pueden ser causadas por competición directa en el lugar de actuación o indirectamente causando alteraciones en los mecanismos fisiológicos, pero habitualmente no implican una modificación en las concentraciones de fármaco. Pueden dar lugar a diferentes fenómenos:

1.2.1- Sinergia, cuando ambos fármacos son activos y la respuesta es mayor a la que se podría predecir por la acción combinada de ambos.

1.2.2- Potenciación, cuando la acción farmacológica es debida a uno solo de los fármacos, pero es mayor a la esperada debido a la presencia del otro.

1.2.3- Adición, cuando ambos fármacos son activos y la respuesta es igual a la que se podría predecir por la acción conjunta de ambos.

1.2.4- Antagonismo, cuando son activos uno o los dos fármacos, pero la respuesta observada es menor a la esperada.

Las interacciones farmacodinámicas pueden ser beneficiosas, cuando producen una mejora de la respuesta terapéutica, o perjudiciales cuando lo que aumenta es la toxicidad (Kashuba ADM 2001).

Las interacciones farmacodinámicas observadas en este estudio se describen ampliamente en la discusión.

1.3- METABOLISMO DE LOS ANTIRRETROVIRALES

1.3.1- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos.

1.3.1.1- Abacavir. (Abacavir -Ziagen®-. Ficha técnica del producto. 2004)

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado, excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Abacavir no se metaboliza significativamente por el citocromo P450. Las principales vías metabólicas en el hombre son la de la alcohol dehidrogenasa y la glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido, que representan alrededor del 66% de la dosis en la orina. Su semivida de eliminación es de 1,54+/- 0,63h y sus metabolitos carecen de actividad antiviral. La semivida de eliminación de carbovir trifosfato tras la administración de abacavir una vez al día fue de 20,64 horas.

Según los estudios *in vitro*, a las concentraciones alcanzadas en clínica, la posibilidad de que tengan lugar interacciones metabólicas mediadas por el citocromo P-450 es baja. Abacavir no inhibe CYP3A4, CYP2D6 o CYP2C9. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático.

Potentes inductores enzimáticos como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden reducir ligeramente las Cp de abacavir por inducción de su glucuronidación.

1.3.1.2- Didanosina. (Didanosina -Videx®, Videx EC®-. Ficha técnica del producto. 2004)

Didanosina presenta una escasa unión a proteínas plasmáticas (<5%). El metabolismo de didanosina en humanos no ha sido estudiado. Basado en datos in

vitro y estudios en animales se estima que didanosina se metaboliza por la misma vía que las purinas endógenas, a través de la xantin-oxidasa. Después de su administración oral, un $18\pm 8\%$ de la dosis se recupera a través de la orina.

Su semivida de eliminación en el adulto es de $1,5\pm 0,4$ h. La semivida intracelular de su metabolito activo ddATP es mayor a 25 horas *in vitro*.

1.3.1.3- Emtricitabina. (Emtricitabina -Emtriva®-. Ficha técnica del producto. 2003)

Emtricitabina se metaboliza poco. Su biotransformación comprende la oxidación del radical tiónico para dar dos diastereómeros 3'-sulfóxido (aproximadamente el 9% de la dosis) y la conjugación con el ácido glucurónico para formar el 2'-O-glucuronido (aproximadamente el 4% de la dosis)

Los estudios *in vitro* han demostrado que emtricitabina no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P-450. Tampoco inhibió la UDP-glucuroniltransferasa.

Emtricitabina se excreta fundamentalmente a través del riñón y la dosis se recupera por completo en orina (86%; 13% en forma de sus 3 metabolitos y el resto inalterada) y en heces (aprox. 14%).

Su semivida de eliminación tras la administración oral es de aprox. 10 horas. En un estudio clínico, la farmacocinética intracelular del trifosfato de emtricitabina en las células mononucleares de sangre periférica fue de 39 horas.

1.3.1.4- Estavudina. (Estavudina -Zerit®-. Ficha técnica del producto. 2004).

Tras la administración oral en dosis múltiples de estavudina, el 40% de la dosis se excreta inalterada en la orina. El 60% del fármaco restante se elimina presumiblemente por vías endógenas.

La semivida de eliminación en fase terminal es de $1,4 \pm 0,2$ h tras dosis múltiples y es independiente de la dosis. In vitro, el trifosfato de estavudina tiene una semivida intracelular de 3,5 h en células T-CEM (una línea celular linfoblastoide humana) y en PBMCs.

1.3.1.5- Lamivudina. (Lamivudina -Epivir®-. Ficha técnica del producto. 2004)

El aclaramiento de lamivudina inalterada (más de un 70% de la dosis) tiene lugar fundamentalmente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros productos es baja, debido a su escaso metabolismo hepático (5-10%) y a su baja unión a proteínas plasmáticas. En el metabolismo de 3TC no interviene el CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con fármacos metabolizados por este sistema.

El metabolito activo lamivudina trifosfato intracelular tiene una semivida terminal prolongada en la célula (16 a 19h) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (5 a 7h).

1.3.1.6- Zalcitabina. (Zalcitabina -Hivid®-. Ficha técnica del producto. 2002).

Zalcitabina no se metaboliza en el hígado de forma significativa. Su metabolito primario es la dideoxiuridina (ddU), cuya recuperación en orina y heces es <15%.

Tras la administración de una dosis de zalcitabina marcada radiactivamente, se recupera aproximadamente un 10% en heces, en forma de fármaco inalterado y ddU. La excreción renal de fármaco inalterado parece ser el principal mecanismo de eliminación, vía por la que se recupera en 24h un 60% de la dosis administrada por vía oral. El aclaramiento renal del fármaco es mayor a su grado de filtración glomerular, lo que sugiere que la secreción tubular activa interviene también en su eliminación.

La semivida de eliminación de zalcitabina es de 2h (entre 1 y 3h) y la de su metabolito activo zalcitabina trifosfato es también corta, aprox. 3h.

1.3.1.7- Zidovudina. (Zidovudina -Retrovir®-. Ficha técnica del producto. 2003).

La unión de zidovudina a proteínas plasmáticas es escasa. Zidovudina se elimina principalmente por metabolismo hepático y sufre un extenso metabolismo de primer paso. Su principal metabolito es el glucurónido de AZT (GZDV ó 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-β-D-glucopiranosilimidina (GZDV), cuya AUC es aproximadamente 3 veces mayor que la de zidovudina. Se ha identificado un segundo metabolito de AZT, el 3'-amino-3'-deoxitimidine (AMT), tras la administración de una dosis única de AZT por vía intravenosa. El AUC de AMT es de aproximadamente un 20% del AUC de AZT. El CYP3A es una vía metabólica minoritaria. Un 14-18% de AZT se recupera inalterado por vía renal, junto con un 60-74% del glucurónido de AZT.

La semivida de AZT es de 1.0 ± 0.2 h y la de su metabolito trifosfato activo es de 7-10h (Anderson PL 2002).

1.3.2- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

1.3.2.1- *Efavirenz.* (Efavirenz -Sustiva®-. Ficha técnica del producto. 2004).

Efavirenz presenta una elevada fijación (>99%) a proteínas plasmáticas humanas, en especial a albúmina.

Estudios en humanos y estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P-450 (principalmente CYP2B6 y CYP3A4) a metabolitos hidroxilados inactivos (8-hidroxi-efavirenz y, de forma minoritaria, 7-hidroxi-efavirenz. El 8-hidroxi-efavirenz es hidroxilado a 8,14-dihidroxi-efavirenz), con posterior glucuronización de los mismos. Los metabolitos carecen de actividad frente al VIH-1. Aproximadamente un 14-34% de la dosis marcada radiactivamente se recupera en orina (menos del 1% de la dosis se elimina inalterada).

La semivida de eliminación de EFV tras su administración oral en dosis múltiples a voluntarios sanos es larga (40-55 h; en dosis únicas ésta es de 52-76h)

El efavirenz es inductor del CYP3A4 *in vivo* y autoinduce su propio metabolismo. *In vitro* actúa como inhibidor del CYP2C9, 2C19 y 3A4. Sin embargo, en general, este efecto inhibitor es de poca magnitud. En estos estudios *in vitro* EFV no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y 1A2 sólo a concentraciones muy superiores a las conseguidas clínicamente.

Se ha observado que en afroamericanos el aclaramiento plasmático de efavirenz es más lento que en europeo-americanos. En el estudio ACTG A5097s, la variante alélica del CYP2B6 T/T en la posición 516 (CYP2B6 G516T), más común en afroamericanos, se asoció de manera significativa con una mayor exposición (AUC) a efavirenz en pacientes con infección por VIH durante las primeras 24 semanas de tratamiento, así como con una mayor frecuencia de síntomas neurológicos durante la primera semana de tratamiento (pero no a las 24 semanas). No se halló relación

de otras variantes genéticas estudiadas (CYP3A4, CYP3A5 ó MDR1) con la farmacocinética de EFV ni su toxicidad a nivel de SNC (Haas DW. 2004).

1.3.2.2- Nevirapina. (Nevirapina -Viramune®-. Ficha técnica del producto. 2005)

Los estudios *in vivo* realizados en humanos y estudios *in vitro* en microsomas de hígado humano han demostrado que la nevirapina experimenta una amplia biotransformación por oxidación en el citocromo P-450, fundamentalmente por el CYP3A. Otros isoenzimas juegan un papel secundario (CYP3A4>2B6 y, en menor proporción, en el CYP2D6) (Veldkamp AI. 2001).

En estudios realizados con fármaco marcado radiactivamente, se recuperó un 91% de la dosis, siendo la orina (81%) la vía principal de excreción, en comparación con las heces (10%). Más del 80% de la radiactividad en orina estaba constituida por conjugados glucurónidos de metabolitos hidroxilados. Tan sólo una pequeña fracción (<3%) del fármaco inalterado se eliminó a través de la orina, lo que supone que la excreción renal juega un papel secundario en la eliminación de NVP.

Nevirapina ha demostrado ser un inductor del citocromo P450 (CYP2B6>3A4) y presenta autoinducción de su propio metabolismo, por lo que a las 2-4 semanas de tratamiento se produce un incremento de su aclaramiento plasmático de 1,5 a 2 veces y un descenso de su semivida de eliminación en fase terminal, que es de 25-30 h tras dosis múltiples, comparado con unas 45h tras dosis únicas.

1.3.3- Inhibidores de la proteasa.

1.3.3.1- Amprenavir/fosamprenavir. (Amprenavir -Agenerase®-. Ficha técnica del producto. 2004; Fosamprenavir -Telzir®-. Ficha técnica del producto. 2004).

Amprenavir. *In vitro*, la unión a proteínas plasmáticas de APV es de, aproximadamente, un 90%. Se une principalmente a la GAA, pero también a la albúmina. Generalmente no se observan interacciones por desplazamiento del lugar de unión clínicamente significativas que afecten a fármacos que se unen principalmente a la GAA. Por lo tanto, es improbable que se puedan producir este tipo de interacciones con APV.

Se metaboliza en hígado a través del CYP 3A4. Existen 2 metabolitos principales procedentes de su oxidación, una pequeña parte de los cuales se glucuronida. Cuando se administra una dosis de APV marcada con ¹⁴C, se recupera un 14% y 75% de fármaco en orina y heces, respectivamente. El porcentaje de fármaco inalterado que se elimina a través de la orina es <3%.

La semivida de eliminación plasmática de APV es de 7,1 a 10,6 h.

Amprenavir es un inhibidor del CYP3A4 (no inhibe 2D6, 1A2, 2C9, 2C19, 2E1 o UDPGT).

Fosamprenavir es un profármaco de amprenavir. Tras su administración por vía oral, fosamprenavir es hidrolizado, rápidamente y casi por completo, a amprenavir y fosfato inorgánico, antes de alcanzar la circulación sistémica. La conversión de fosamprenavir en amprenavir parece que tiene lugar fundamentalmente en el epitelio intestinal.

El RTV inhibe el metabolismo de APV vía inhibición de la CYP3A4, dando lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de APV. El RTV presenta una interacción similar con FPV y APV. Por lo tanto, en la práctica clínica, FPV puede

sustituir a APV y los estudios sobre interacciones realizados con APV son también válidos para FPV (Wire MB. 2004).

1.3.3.2- Atazanavir. (Atazanavir -Reyataz®-. Ficha técnica del producto. 2005).

Atazanavir presenta una farmacocinética no lineal, con una elevada variabilidad intra e interindividual que puede reducirse administrándolo con alimentos. Se une aproximadamente un 86% a las proteínas plasmáticas, en grado similar a la albúmina y GAA.

Los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que ATV se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Sus metabolitos oxigenados a continuación se eliminan a través de la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores consisten en la N-desalquilación y la hidrólisis. Se han descrito dos metabolitos menores de ATV en plasma, ninguno de los cuales mostró actividad antiviral *in vitro*.

Tras una dosis única de 400 mg de ATV marcado con ¹⁴C, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperaron en las heces y la orina, respectivamente. La eliminación urinaria media de fármaco inalterado fue del 7% tras 2 semanas de administración de 800 mg de ATV c/24h.

La semivida de eliminación de ATV en estado de equilibrio en pacientes adultos con infección por VIH, tras la administración de una dosis diaria de 300 mg de ATV junto con 100 mg de RTV con una comida ligera fue de 8,6 h.

ATV inhibe el CYP3A4. Cuando ATV y RTV son coadministrados, en el perfil de interacciones RTV tiene un efecto predominante, al ser un inhibidor del CYP3A4 más importante que ATV. Asimismo, deberá tenerse en cuenta el efecto inhibidor de RTV sobre otros isoenzimas hepáticos como CYP2D6, así como su efecto inductor sobre

el CYP3A, la glucuroniltransferasa, el CYP1A2 y, posiblemente, sobre el CYP2C9 y 2C19.

UGT 1A1 es el enzima encargado de la glucuronidación de la bilirrubina. Durante el tratamiento con ATV se han observado incrementos en la bilirrubina total (especialmente en la no conjugada), debido a la inhibición de UGT 1A1 por parte de ATV. El gen que codifica por la UGT 1A1 presenta dos formas alélicas 6 y 7. Se ha observado que los individuos con los alelos 7/7 y una AUC de atazanavir más elevada tenían una mayor probabilidad de presentar aumento de la bilirrubina durante el tratamiento con atazanavir (O'Mara E. 2002).

1.3.3.3- Indinavir (Indinavir -Crixivan®-. Ficha técnica del producto. 2004).

Indinavir no se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (un 39% se encuentra como fármaco libre).

Se han identificado siete metabolitos principales y las vías metabólicas establecidas fueron la glucuronidación del nitrógeno piridínico, la N-oxidación de la piridina con o sin hidroxilación en la posición 3' del anillo indano, la hidroxilación de la posición 3' del indano, la p-hidroxilación de la porción fenilmetil y la N-despiridometilación con o sin hidroxilación en la posición 3'. Los estudios *in vitro* realizados con microsomas hepáticos humanos indican que CYP3A4 es la única isoenzima del citocromo P-450 que desempeña una función importante en el metabolismo oxidativo de indinavir (CYP2D6 sería una vía minoritaria) (Penzac SR. 2000). Los metabolitos presentan escasa actividad inhibidora de la proteasa.

Menos del 20% de la dosis de IDV se excreta por vía renal. La excreción urinaria de fármaco inalterado tras la administración de una dosis única en ayunas fue del 10,4% después de una dosis de 700 mg y del 12% después de una dosis de 1000 mg. Su semivida de eliminación fue de 1,8 h.

Indinavir actúa como inhibidor de CYP3A4.

1.3.3.4- Lopinavir. (Lopinavir/ritonavir -Kaletra®-. Ficha técnica del producto. 2000).

En equilibrio estacionario, lopinavir se liga aproximadamente un 98 - 99 % a proteínas plasmáticas. Se une a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) y a la albúmina, sin embargo, tiene una afinidad más alta por AAG. Parece que la unión a proteínas plasmáticas de LPV *in vivo* es dosis-dependiente, a diferencia de lo que se ha observado *in vitro*. Al cuantificar el porcentaje de LPV y RTV libres respecto al total a lo largo de un intervalo terapéutico de 12h, La fracción de LPV libre (AUC LPV libre/AUC LPV total) fue significativamente mayor a las 2h post-dosis respecto a las 12h post-dosis (1.08% versus 0.68%) y mostró una clara relación con la cantidad total de fármaco en plasma (Boffito M. 2002).

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que lopinavir se metaboliza extensamente por el citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando sus niveles plasmáticos, por lo que ambos se utilizan en combinación en la proporción 400 mg lopinavir/100 mg RTV.

Un estudio con ¹⁴C-lopinavir en humanos mostró que, después de una dosis de 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, aproximadamente se puede recuperar en orina y heces el 10,4 ±2,3 % y el 82,6 ±2,5 % de la dosis administrada, respectivamente. Aproximadamente un 2,2 % y 19,8 %, respectivamente, correspondían a lopinavir sin metabolizar. Se han identificado como mínimo 13 metabolitos por oxidación. Los metabolitos del par epimérico 4-oxo y 4-hidroxi son los dos metabolitos con actividad antiviral mayoritarios, pero únicamente aportan una cantidad mínima de la radiactividad plasmática total.

Lopinavir tiene una semivida de eliminación de 5 - 6 horas.

Kaletra® actúa como inhibidor del CYP3A4. In vitro, la combinación lopinavir/ritonavir inhibe CYP2D6, pero en menor proporción que CYP3A4. Sin embargo, un estudio en voluntarios sanos empleando desipramina, sustrato del CYP2D6, demostró que lopinavir/ritonavir no inhibe de forma significativa el CYP2D6 a las concentraciones alcanzadas en clínica (Bertz R. 2002). Kaletra®, a concentraciones clínicas relevantes, tampoco inhibe CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2.

In vivo, lopinavir/ritonavir induce la glucuronidación e induce su propio metabolismo. Es por ello que las concentraciones de lopinavir pre-dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a 2 semanas. Según un estudio en voluntarios sanos, LPV se comporta como inductor del CYP2C19 y, en menor medida, del CYP 2C9. Por ello, podría requerirse un aumento de dosis de los fármacos metabolizados por estas vías en presencia de LPV (Yeh R. 2004).

1.3.3.5- Nelfinavir. (Nelfinavir -Viracept®-. Ficha técnica del producto. 2003).

El nelfinavir en suero presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (≥ 98 %).

Después de la administración de una dosis oral única de 750 mg de nelfinavir marcado con ^{14}C , la radiactividad fecal total comprendió nelfinavir (22 %) y numerosos metabolitos oxidativos (78 %). Solamente el 1-2 % de la dosis se recuperó en la orina, siendo el nelfinavir inalterado el componente principal. Se encontró en plasma un metabolito oxidativo principal y varios secundarios. El metabolito oxidativo principal (M8) presentó *in vitro* una actividad antiviral igual a la del fármaco de origen. Los niveles plasmáticos de este metabolito fueron aproximadamente del 25 % de la concentración total plasmática relacionada con nelfinavir.

Nelfinavir se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 (52%) seguido del CYP2C19, 2D6 y, posiblemente del 2C9 y 2E1. Debido a que son múltiples las isoenzimas implicadas en el metabolismo de NFV, los inhibidores del 3A4 como ketoconazol y macrólidos sólo causaran un ligero aumento (<2 veces) en las concentraciones plasmáticas de NFV.

La semivida de eliminación en fase terminal de nelfinavir en plasma fue generalmente de 3,5 a 5 horas.

El efecto inhibitor de NFV parece que sólo es clínicamente relevante a nivel de 3A4 (Ki 4.8 µM). Su efecto inhibitor sobre otros isoenzimas (2C19, 2D6 y 1A2) es débil con Ki de 10-40 veces la Cmax de NFV (5 µM). NFV puede inhibir el metabolismo de los sustratos del CYP3A4 aunque de forma más leve que IDV ó RTV que tienen una Ki frente a CYP3A4 10 veces mayor.

La administración de NFV 1250 mg c/12h a 17 voluntarios sanos produjo una inhibición variable a lo largo del tiempo de la glicoproteína-P de los linfocitos T CD4+ y CD8+. La inhibición fue mayor de 2-6h post-dosis, coincidiendo probablemente con niveles plasmáticos mayores de NFV y/o su metabolito M8, aunque son necesarios más estudios para confirmar este hecho (Donahue J. 2002)

1.3.3.6- Ritonavir. (Ritonavir -Norvir®-. Ficha técnica del producto. 2003).

La unión a proteínas de ritonavir en el plasma humano es alrededor del 98-99%. Ritonavir se une tanto a la glicoproteína alfa 1-ácido humana (AAG) como a la albúmina sérica humana (HSA) con afinidad comparable. La unión a proteínas plasmáticas es constante en un rango de concentraciones de 0,1-100 mg/mL.

Ritonavir se metaboliza ampliamente por el sistema del citocromo P450 hepático, fundamentalmente por el isozima CYP3A4 y en menor medida por CYP2D6. Los estudios en animales, así como los experimentos in vitro con microsomas hepáticos humanos indicaron que ritonavir sufrió básicamente un metabolismo oxidativo. En

humanos se han identificado cuatro metabolitos de ritonavir. El metabolito de oxidación isopropiltiazol (M-2) es el principal y posee una actividad antiviral similar a la del fármaco original. No obstante, el AUC del metabolito M-2 fue aproximadamente el 3% del AUC del fármaco original.

Los estudios en humanos con ritonavir marcado radiactivamente demostraron que la eliminación de ritonavir se produce primariamente a través del sistema hepatobiliar: aproximadamente el 86% del producto marcado se recuperó en las heces, parte del cual debe ser ritonavir no absorbido. En estos estudios se observó que la vía renal no fue la principal ruta de eliminación de ritonavir.

Ritonavir actúa como inhibidor del CYP3A tanto *in vitro* como *in vivo*. Los fármacos que son extensamente metabolizados por el CYP3A y tienen un intenso efecto de primer paso son los más susceptibles a presentar aumentos importantes en el AUC (>3 veces) cuando se administran junto con RTV. RTV también inhibe el CYP2D6, aunque con menor intensidad. Los compuestos metabolizados a través de esta isoenzima pueden presentar aumentos en el AUC de hasta 2 veces, pudiendo requerir reducción de dosis. Parece que RTV también tiene capacidad de actuar como inductor enzimático sobre el CYP3A, la glucuroniltransferasa, el CYP1A2 y, posiblemente, sobre el CYP2C9 (F técnica). Se cree que el efecto que tiene RTV reduciendo las Cp de alprazolam, anticoagulantes orales y fenitoína es mediado por el CYP3A4 (Hsu A. 1998).

1.3.3.7- Saquinavir. (Saquinavir cápsulas duras -Invirase®- y Saquinavir cápsulas blandas -Fortovase®-. Ficha técnica del producto. 2003).

Se ha demostrado que aproximadamente el 97 % de saquinavir se une a proteínas plasmáticas en un rango de concentraciones hasta 30 µg/mL.

La absorción de SQV está limitada por el efecto de la glicoproteína-P. Se ha observado que algunos inhibidores de esta glicoproteína (ritonavir>

verapamilo>ketoconazol>indinavir>nelfinavir) aumentan la absorción de SQV (Sankatsing SUC 2004).

Tras su administración oral, saquinavir sufre un amplio metabolismo de primer paso. En un estudio usando 600 mg de saquinavir marcado con ^{14}C , tan sólo el 13 % de saquinavir circulante en plasma se presentó como fármaco inalterado y la parte restante como metabolitos, en comparación con un el 66 % de saquinavir circulante inalterado después de la administración intravenosa. Los porcentajes de fármaco recuperado en heces y orina dentro de los 4 días de la dosificación fueron del 88 % y el 1 % de la dosis, respectivamente.

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos han demostrado que el citocromo P450, mediante el isoenzima específico CYP3A4, es el responsable de más del 90 % del metabolismo hepático de saquinavir. Saquinavir se metaboliza rápidamente a una serie de compuestos inactivos mono- y di-hidroxilados. Los experimentos *in vitro* han demostrado que el metabolismo hepático de saquinavir se satura a concentraciones superiores a los 2 mcg/mL.

La semivida de eliminación de saquinavir es corta, entre 1 y 2h.

1.3.4 Inhibidores de la fusión.

1.3.4.1- Enfuvirtide (T-20). (Enfuvirtida -Fuzeon®-. Ficha técnica del producto. 2003)

La enfuvirtida se une en un 92% a las proteínas del plasma infectado por el VIH, en un intervalo de concentraciones plasmáticas de 2 a 10 mcg/mL. La enfuvirtida se une sobre todo a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína ácida α -1. En los estudios *in vitro*, la enfuvirtida no fue desplazada de su lugar de unión por otros fármacos, ni tampoco desplazaba a otros fármacos de sus lugares de unión.

La enfuvirtida, como péptido que es, se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes, que posteriormente se reciclan dentro del organismo. En estudios *in vitro* con microsomas y hepatocitos humanos, la hidrólisis del grupo amida de la fenilalanina carboxiterminal determina un metabolito desamidado, cuya formación no depende del NADPH. Este metabolito se detecta en el plasma humano con un valor del AUC que varía entre el 2,4 y el 15% del AUC de la enfuvirtida.

Los estudios *in vitro* con microsomas humanos y los estudios *in vivo* señalan que la enfuvirtida no inhibe las enzimas del citocromo P450.

La semivida de eliminación de enfuvirtida después de administrar una dosis subcutánea de 90 mg, fue de $3,8 \pm 0,6$ h.

1.4- TRANSPORTADORES

A pesar de en la actualidad se dispone de tratamientos antirretrovirales potentes, no es posible la erradicación del VIH. Una de las posibles causas de la persistencia de la replicación viral puede ser de la penetración subóptima de los fármacos en los diferentes compartimentos del organismo. Diferentes transportadores de membrana, entre ellos la glicoproteína-P, podrían contribuir a esta inadecuada penetración, a la vez que reducirían las concentraciones intracelulares de los antirretrovirales en las células mononucleares de sangre periférica –PBMCs- (entre ellos los linfocitos CD4), dificultando su actuación (Sankatsing SUC. 2004).

1.4.1- Glicoproteína-P (Sankatsing SUC. 2004)

La glicoproteína-P (P-gp) es una proteína transportadora de membrana codificada por el gen MDR (“multidrug resistance gene”). Fue descubierta en 1976 y tiene una función de bomba de expulsión ATP-dependiente. Es un transportador inespecífico, que presenta afinidad por una amplia variabilidad de compuestos.

La P-gp fue investigada inicialmente en el campo de la oncología, ya que es responsable de la resistencia a citostáticos: su presencia en las células tumorales evita la penetración de estos fármacos en su interior.

La P-gp es altamente expresada en diversos tejidos como el tracto gastrointestinal, hígado, riñón, células de los capilares del endotelio cerebral y PBMCs. Se halla también en linfocitos CD4 y CD8 y se ha observado que su expresión aumenta cuando éstos son estimulados. Su presencia se ha detectado también en páncreas, pulmón, corazón, glándulas adrenales, testículos, útero, médula ósea, así como en otras células del sistema inmunitario: “Natural killer” y linfocitos B.

Se cree que la principal función de la P-gp es proteger al organismo frente a fármacos y tóxicos, dificultando su absorción, aumentando su eliminación del organismo a través de hígado y riñón, y dificultando su penetración en diversos compartimentos del organismo. Se ha observado en experimentación animal que la inhibición de la P-gp puede aumentar la toxicidad a nivel de sistema nervioso central (SNC) de algunos fármacos como ivermectina, domperidona, loperamida y ritonavir.

La P-gp presenta polimorfismo genético. Se han hallado polimorfismos en 27 posiciones del gen MDR-1 (ó ABCB1), que codifica por la P-gp. Muchos de estos polimorfismos se hallan relacionados entre sí. El más importante es el polimorfismo C/T en el exon 26 (C3435T). Se ha observado una correlación significativa entre este polimorfismo y la expresión de la P-gp. En un estudio, los pacientes homocigóticos T en la posición 3435 presentaron niveles plasmáticos de NFV menores en comparación con los homocigóticos C (Fellay J. 2002). Sin embargo, los estudios realizados hallan datos contradictorios. Mientras que unos autores indican que los individuos homocigóticos T en la posición 3435 presentan un mayor funcionalismo de la P-gp (Kim RB. 2001), otros autores demuestran el efecto contrario (Hoffmeyer S. 2000). Se cree que ello puede ser debido a la presencia de algún tipo de regulación a través de promotores, todavía no identificada, de la zona del gen donde se halla esta región polimórfica. Los individuos de raza africana presentan una menor frecuencia de genotipo T/T y una mayor frecuencia del genotipo C/C que los de raza caucásica.

Al igual que ocurre con los isoenzimas del citocromo P-450, el funcionalismo de la P-gp puede ser inhibido e inducido por una serie de compuestos (tabla 4).

Tabla 4.- Principales compuestos inhibidores (moduladores) de la expresión de la P-gp (Adaptado de Sankatsing SUC 2004).

Primer grupo	Segundo grupo	Tercer grupo
amiodarona	Dexverapamilo	GF120918
clomipramina	Emopamilo	LY-335979
ciclosporina	Gallopamilo	OC144-093
diltiazem	PSC 833	VX-710
felodipino	Ro11-2933	XR9051
isradipino		
nicardipina		
quinidina		
quinina		
trifluoperazina		
verapamilo		

Los compuestos del primer grupo son fármacos utilizados habitualmente y su capacidad inhibidora se manifiesta a dosis superiores a las terapéuticas. Difícilmente podrán utilizarse para inhibir la P-gp sin que manifiesten toxicidad. El segundo grupo son análogos a los del primer grupo en investigación, más potentes y menos tóxicos. Los del tercer grupo tiene acciones más específicas.

La actividad de la p-gp está íntimamente relacionada con la del CYP3A4, ya que ambos coinciden tanto en su ubicación, como en sustratos, inductores e inhibidores. Por ejemplo, la vinblastina es un sustrato de ambos, verapamilo y ketoconazol son inhibidores de ambos y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es inductor de ambos.

En relación con el VIH, se ha visto que la expresión de la P-gp aumenta en monocitos y células T infectadas por el virus. A pesar de ello, su funcionalismo está disminuido y se reduce aún más a medida que la enfermedad progresa.

Los ITIAN AZT, DDI y DDC no parece que tengan capacidad de inducir la expresión de la P-gp. Los ITINN, NVP y EFV, no son sustratos de la P-gp, pero sí pueden actuar como inductores. Es por ello que, teóricamente, en las combinaciones de TARV que incluyan ITINN e IP, el efecto inductor de los ITINN sobre la P-gp podría reducir los niveles plasmáticos e intracelulares de IP, aunque deberían realizarse estudios para verificar esta hipótesis. Todos los IP comercializados en la actualidad son sustratos de la P-gp, con una afinidad, de mayor a menor: RTV>NFV>APV>IDV>SQV. Por otro lado, IDV, SQV y NFV son inhibidores débiles de la P-gp, mientras que RTV es un inhibidor de potencia moderada. Sin embargo, el uso continuado de RTV induce la expresión de la P-gp. De forma similar a RTV, LPV actúa como inhibidor tras la exposición aguda y como inductor tras la exposición crónica (Vishnuvardhan D. 2003). La P-gp podría ser responsable de la menor penetración de los IP los "santuarios", como SNC y testículos, entre otros, así como de la elevada variabilidad intra e interindividual en sus concentraciones plasmáticas. Diversos experimentos en animales de experimentación han demostrado una mayor concentración plasmática de IP y mayor penetración en el SNC en ausencia de la expresión de la P-gp o en presencia de inhibidores potentes de la misma. *In vivo*, la adición de RTV a dosis bajas aumentó la $C_{mín}$ de IDV en fluido seminal y líquido cefalorraquídeo (LCR) (van Praag RM. 2000). El hecho de que los IP presenten diferente IC_{50} frente al VIH dependiendo de las diferentes líneas celulares, también podría explicarse por la presencia de transportadores celulares.

Por otro lado, a pesar de que la P-gp dificulta la acción de los IP, algunos estudios *in vitro* han demostrado que tanto la expresión como el funcionalismo de este

transportador en las células T reducen la infectividad y capacidad de replicación del VIH en las células. Se cree que el lugar de actuación es la fusión o entrada del virus en la célula: la expresión de la P-gp inhibe la fusión celular mediada por la gp 160 (Lee CG. 2000; Speck RR. 2002).

La inhibición de la P-gp para mejorar la farmacocinética de los IP es tentadora. Sin embargo, se desconoce si esta inhibición podría producir un acúmulo de tóxicos en las células del organismo, con sus consecuentes efectos perjudiciales. Por otro lado, si se confirma que la expresión este transportador en las células T reduce la capacidad de replicación del VIH, su bloqueo podría tener consecuencias negativas.

1.4.2- Otros transportadores.

Algunos transportadores de la familia de la proteína MDR (MRP), que pertenecen al grupo de transportadores de fármacos ABC (ATP-binding cassette), actúan como transportadores de los ITIAN e IP. Se citan a continuación algunos ejemplos (Sankatsing SUC 2004).

1.4.2.1- BRCP ("Breast cancer resistance protein"). Puede actuar como transportador de AZT, pero no parece que SQV, RTV e IDV sean sustratos suyos (Sankatsing SUC 2004).

1.4.2.2- OAT: OAT1 a 4 (Transportador de aniones orgánicos). Se encargan del transporte de aniones orgánicos de los capilares al interior de los túbulos renales. Parece que este sistema de transporte es el principal responsable de la eliminación renal de zidovudina, ya que se ha observado que la presencia de aniones orgánicos puede reducir la eliminación renal de zidovudina *in vivo*. Probenecid, que actúa como inhibidor del OAT, reduce la excreción renal de AZT,

aumentando sus concentraciones plasmáticas. Cidofovir, adefovir y tenofovir son también eliminados a través de OAT1. Un aumento de la actividad OAT1 aumenta la cantidad de fármaco en el interior de las células tubulares renales, aumentando p. ej. la nefrotoxicidad por cidofovir. Para evitar esta toxicidad, cidofovir se administra asociado a probenecid (Izzedine H 2005).

1.4.2.3- OCT: OCT1 a 3 (Transportador de cationes orgánicos). Se encargan del transporte de cationes orgánicos de los capilares al interior de los túbulos renales. Tanto lamivudina como trimetoprim son eliminados en el riñón a través del OCT. Se ha observado que en presencia de trimetoprim se reduce la eliminación renal de lamivudina, aunque habitualmente esta interacción no tiene consecuencias clínicas. Aunque OCT no parece jugar un papel importante en la eliminación de los IP, algunos IP (especialmente RTV ó SQV) podrían inhibir el transporte de algunos cationes orgánicos, dando lugar a interacciones (Izzedine H 2005).

1.4.2.4- MRP: MRP1 a 1 a 9 ("Multidrug resistance protein"), forma parte de la superfamilia de los transportadores ABC ("ATP-binding cassette"). A nivel renal, transportan sustancias desde el interior hacia el exterior de las células tubulares renales.

MRP1. *In vitro*, en un estudio las células que expresaban MRP1 presentaban menores concentraciones intracelulares de SQV y RTV en comparación con las que no expresaban este transportador. En cambio, en otro estudio MRP1 no actuó como transportador de SQV y RTV. La expresión de MRP1 tampoco influyó sobre las concentraciones intracelulares de NFV e IDV. Por otro lado, SQV y RTV inhibieron MRP1 (Sankatsing SUC 2004).

En un estudio, la sobreexpresión de MRP1 en células CEM aumentó 160 veces la replicación del VIH-1 (Speck RR. 2002).

MRP2. Transporta sustancias desde el interior de las células tubulares renales hacia la orina. *In vitro*, actuó como transportador de SQV, RTV e IDV (Huisman MT. 2002). También metotrexate, tenofovir, adefovir y cidofovir son sustratos de MRP2. Al parecer, los dos últimos son captados de los capilares al interior de las células renales a través del OAT1 y eliminados a la orina mediante MRP2 (Izzedine H 2005). Saquinavir y RTV actuaron como inhibidores potentes de MRP2 (Sankatsing SUC 2004).

MRP4. *In vitro*, las células que sobreexpresaban MRP4 mostraron reducción de eficacia antiviral de AZT, lamivudina y adefovir (Sankatsing SUC 2004, Izzedine H 2005).

MRP5. *In vitro*, su sobreexpresión produjo un aumento de la expulsión de adefovir hacia el exterior de las células (Sankatsing SUC 2004).

1.4.2.5- PEPT (Transportador de péptidos). Reabsorbe el valaciclovir evitando que se elimine a través de la orina (Izzedine H 2005).

1.4.2.6- OCTN2. La L-carnitina es una molécula clave para transportar los ácidos grasos a través de la membrana de la mitocondria. Diversos órganos, como el músculo esquelético, dependen de la oxidación de ácidos grasos para su funcionamiento. El transportador OCTN2 facilita el paso de sustancias a través de la membrana del músculo. El AZT produce miopatía por reducción del contenido muscular de L-carnitina. En un estudio *in vitro* en células C2C12, AZT inhibió el transportador de carnitina, reduciendo el crecimiento muscular. Suplementos de L-carnitina restauraron el crecimiento muscular normal (Georges B. 2003).

2- HIPÓTESIS

Los antirretrovirales son fármacos con un gran número de interacciones, especialmente de tipo farmacocinético, que en numerosas ocasiones pueden tener importancia clínica (Piscitelli SC 2001, Back D 2005, Tuset M 2005). El riesgo de interacciones aumenta a medida que la enfermedad progresa y los tratamientos se hacen más complejos por la aparición resistencias. A menudo asociaciones de inductores e inhibidores enzimáticos forman parte del mismo tratamiento antirretroviral, como sucede, p. ej. con tipranavir/ritonavir. Otras veces es la aparición de enfermedades oportunistas la que complica el escenario, como es el caso del tratamiento de la tuberculosis (CDC 2004) y otras enfermedades oportunistas. Son muchos los fármacos con elevado metabolismo hepático que pueden ver sus concentraciones plasmáticas modificadas por el uso de antirretrovirales. Un ejemplo importante son los inmunosupresores, ya que es cada vez mayor el número de pacientes con infección por VIH que reciben un trasplante de órgano sólido (Miró JM 2005). Otras veces son los fármacos utilizados para tratar la propia enfermedad de base del paciente los que pueden interaccionar con la terapia antirretroviral.

Muchas de las interacciones pueden prevenirse con una adecuada selección de los medicamentos. Para ello es fundamental una buena formación de los profesionales que trabajan con estos pacientes, así como disponer de herramientas de soporte que ofrezcan información rápida sobre interacciones (Back D 2005, Tuset M 2005).

A pesar de que el riesgo potencial es elevado, es de esperar que con una información adecuada sean pocas las interacciones de carácter grave que puedan llegar al paciente. Se ha planteado este estudio para confirmar la hipótesis de que sólo un pequeño porcentaje de las interacciones teóricas que podrían producirse tengan una repercusión clínica real.

Por otro lado, el uso de medicinas complementarias o alternativas es frecuente entre la población con infección por VIH. En un estudio realizado en Europa utilizando un cuestionario anónimo, se observó que en 1998-99 un 63% tomaban suplementos vitamínicos/minerales, un 20% productos de herboristería y 14% homeopatía (Colebunders R 2003).

El hecho de ser "productos naturales" puede producir una falsa sensación de seguridad entre los pacientes. Sin embargo, con algunos de ellos se han descrito interacciones importantes con los antirretrovirales: el *Hypericum* redujo un 57% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de indinavir (Piscitelli S 2000) y aumentó un 35% el aclaramiento plasmático de nevirapina (De Maat M 2001). Es probable que tenga el mismo efecto sobre otros antirretrovirales por su efecto inductor enzimático. Otros productos naturales como la equinácea no se recomiendan en pacientes con infección por VIH debido a su efecto inmunomodulador (Blumenthal M 2000, Fetrow CW 2001).

Por estos motivos, se ha querido evaluar el uso de medicinas alternativas y/o complementarias por el colectivo de pacientes con infección por VIH atendidos en el Hospital clínic y su posible repercusión sobre la terapia antirretroviral.

3- OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVOS PRINCIPALES

3.1.1- Determinar cuales son las principales interacciones que han tenido repercusión clínica, clasificadas como de grado 2 (amarillo: aumento de toxicidad, reducción de la eficacia o aumento de los requerimientos de monitorización) ó 3 (rojo: contraindicadas o no recomendadas) en el anexo 2 de:

3.1.1.1 - Antirretrovirales entre sí.

3.1.1.1.1 Determinar la incidencia real de interacciones con relevancia clínica (nº interacciones/100 pacientes-año de seguimiento).

3.1.1.2 - Antirretrovirales con otros fármacos.

3.1.1.2.1 - Determinar la incidencia de interacciones teóricas potenciales y con importancia clínica real en nuestra población (nº interacciones/100 pacientes-año de seguimiento).

3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.2.1- Describir los tipos de tratamientos empleados con mayor frecuencia en combinación con los antirretrovirales.

3.2.2- Describir las asociaciones con un mayor riesgo potencial halladas en el estudio.

3.2.3- Determinar el porcentaje de pacientes que han utilizado productos naturales.

3.2.4- Evaluar los posibles riesgos de interacción entre los productos naturales y el TARV.

4- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO (fig.3).

Estudio retrospectivo de una cohorte de 2140 pacientes con infección por el VIH, que recibían tratamiento antirretroviral en julio de 2004, para determinar las interacciones de los antirretrovirales entre sí y con otros fármacos o productos naturales que estuvieran recibiendo entre el 1/01/2003 y el 31/12/2004. Teniendo en cuenta que tanto las visitas médicas como al Servicio de Farmacia se realizan cada 4 meses, los pacientes se han seguido desde la primera visita posterior al 1/01/2003 hasta la última anterior al 31/12/2004 ó hasta la finalización del tratamiento antirretroviral o pérdida de seguimiento.

Se investigaron tanto las posibles interacciones teóricas como las que realmente tuvieron repercusión clínica y fueron documentadas en la base de datos informatizada de "Historias Clínicas de Sida".

4.1.1 Población estudiada y duración del estudio

Pacientes que en julio de 2004 se encontraban realizando tratamiento antirretroviral, atendidos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria (UFA) del Hospital Clínic de Barcelona. Debido a que en nuestro centro las dispensaciones se realizan por periodos de 4 meses, se han definido de modo arbitrario como pacientes activos en julio de 2004 todos aquéllos a los que se les hubieran dispensado antirretrovirales entre el 1/04/04 y el 31/10/2004.

4.1.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes que recibieran terapia antirretroviral para la indicación de tratamiento de la infección por VIH y que tuvieran alguna dispensación de antirretrovirales

registrada en la base de datos del Servicio de Farmacia (SMS 22.0) entre el 1/04/04 y el 31/10/2004.

4.1.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes a los que se les dispensaron antirretrovirales durante el citado periodo para la indicación de profilaxis de la infección por VIH.
- Pacientes que no dispusieran de información en la base de datos de "Historias clínicas de SIDA".

4.1.1.3 Duración del estudio

- Se investigaron tanto las posibles interacciones teóricas como las que realmente tuvieron repercusión clínica y fueron documentadas en la base de datos informatizada de "Historias Clínicas de Sida" entre el 1/01/2003 y el 31/12/2004.

4.1.2 Fases

4.1.2.1 Encuesta sobre medicación habitual del paciente, incluyendo tratamiento antirretroviral y otros fármacos o productos naturales. Esta información se ha obtenido a lo largo de las distintas visitas de los pacientes a la UFA, ya que forma parte del programa de atención farmacéutica que se realiza habitualmente en estos pacientes (anexo 1).

4.1.2.2 Búsqueda dirigida por palabras clave en la historia clínica informatizada, para detectar fármacos importantes desde el punto de vista de las interacciones que los pacientes que no hubieran podido ser entrevistados o se

hubieran olvidado de citar en el momento de la entrevista. Se han buscado las siguientes palabras

“acenoc” “sintr”	acenocumarol (Sintrom ®)
“ajo”	ajo
“amiod”	amiodarona
”astemiz”	astemizol
“buprop”	bupropión (Zyntabac®)
“ciclosp”	ciclosporina
“cisapr”	cisaprida
“claritro”	claritromicina
“daps”	dapsona
“equin”	equinácea
“fenit”	fenitoína
“fibr”	gemfibrozilo, fenofibrato, bezafibrato
“fluvas”	fluvastatina
“hyper””San Juan”	<i>Hypericum</i> o hierba de San Juan
“ketoc”	ketoconazol
“levotir”	levotiroxina
“lovas”	lovastatina
“metad”	metadona
“midaz”	midazolam
“omepr”	omeprazol
“pentam”	pentamidina
“pimo”	pimozida
“pirim”	pirimetamina
“pravas”	pravastatina
“ribav”	ribavirina
“rifab”	rifabutina
“rifam”	rifampicina
“silden””viagra”	sildenafil
“simvas”	simvastatina
“sirol”	sirolimus
“sulfa”	sulfadiazina
“tacrol”	tacrolimus
“tadal””cialis”	tadalafilo (Cialis®)
“terdenad”	terfenadina
“triaz”	triazolam
“valpr”	ácido valproico
“varden” “Levitr”	vardenafilo (Levitra®)

4.1.2.3 Evaluación teórica de posibles interacciones, clasificándolas en función de su posible importancia clínica en tres grupos, según la información recopilada en la guía de bolsillo de interacciones farmacológicas en HIV (anexo 2) y la Web www.interaccionesHIV.com:

- 1.- (color verde): interacción sin relevancia clínica.
- 2.- (color amarillo): potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)
- 3.- (color rojo): asociación contraindicada o no recomendada.

Las interacciones de los antirretrovirales entre sí se han obtenido de la revisión de los TARV empleados por los pacientes durante el periodo de estudio. Se han seleccionado las clasificadas dentro del grupo 3 (color rojo) en el anexo 2. No se han seleccionado las clasificadas dentro del grupo 2, ya que mayoritariamente consisten en ajustes de dosis recomendados y se ha considerado que las dosis de los antirretrovirales se han empleado ajustadas según las recomendaciones vigentes.

Las interacciones potenciales de los antirretrovirales con otros fármacos se han obtenido relacionando el tratamiento que tomaba el paciente con el TARV que recibía en ese momento. Se han seleccionado las clasificadas dentro de los grupos 2 (color amarillo) y 3 (color rojo) en el anexo 2 (fig.3).

4.1.2.4 Evaluación de las interacciones reales documentadas en la historia clínica informatizada.

Se han revisado las historias clínicas en la base de datos *Historias Clínicas de Sida* de los pacientes seleccionados anteriormente para determinar si la posible interacción teórica había tenido algún tipo de repercusión clínica que se hallara documentada en la citada base de datos.

A lo largo del texto, se han indicado como **casos** aquéllos en que las interacciones han tenido algún protagonismo; el resto se han indicado como **pacientes**, seguido del número del paciente en el estudio.

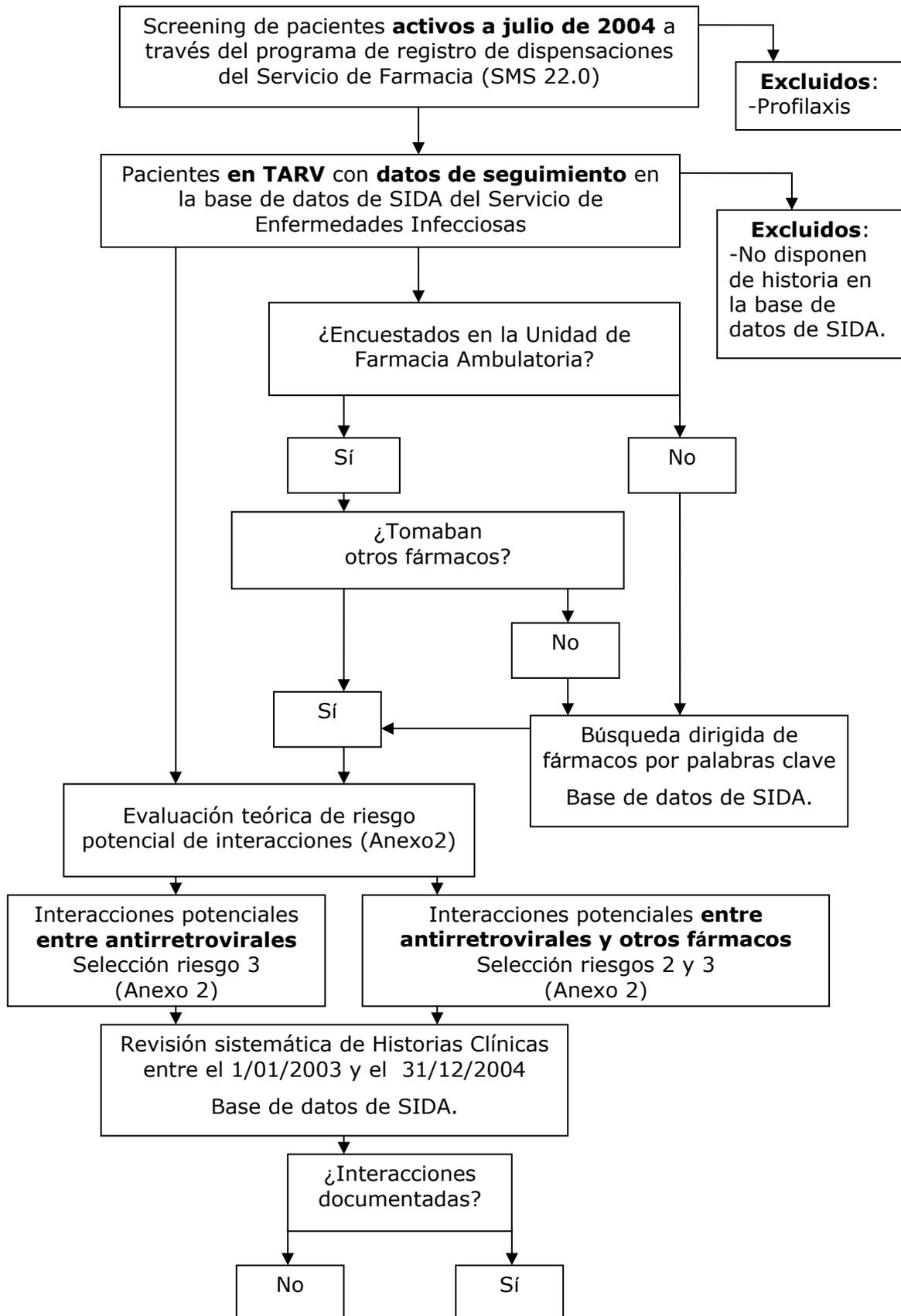


Fig. 3 – Diseño del estudio.

4.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Este estudio ha sido realizado en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona.

4.2.1 Unidad de Farmacia Ambulatoria (UFA).

La UFA se creó en el año 1992 a raíz de la aparición en España del real Decreto denominado "Prosereme V", que requería que algunos medicamentos fueran dispensados a pacientes ambulatorios desde los Servicios de Farmacia de Hospital. A partir de este momento se dispone una normativa para que estos Servicios adecuen sus instalaciones.

4.2.1.1 Estructura física. El espacio destinado a la UFA es un espacio diferenciado del Servicio de Farmacia, de unos 100 m², distribuidos en 3 puntos de atención al paciente, sala de espera, almacén y puestos de trabajo. En el área se dispensan todos los medicamentos de uso hospitalario ("H"), entre los que se encuentran los antirretrovirales. El área pretende diferenciar dos ambientes, entre los pacientes que solamente requieren dispensación de algún medicamento y aquellos que requieren información adicional, que serán atendidos por el farmacéutico en una entrevista personalizada. El área está adaptada para ofrecer a los pacientes atendidos un cierto grado de confidencialidad y bienestar.

4.1.1.2 Personal. En esta unidad trabajaban en el momento en el que se realizó el estudio cuatro farmacéuticos y tres auxiliares técnicos en farmacia, a tiempo parcial.

4.2.2 Programa de atención farmacéutica

Se dispone de un programa específico para la atención a pacientes con infección por VIH, debido a que la medicación que deben tomar en algunos casos es bastante compleja y se requiere una muy buena adherencia al tratamiento para que éste sea efectivo. En este programa, además de la dispensación, se realiza una entrevista individualizada, que se compone de diversas etapas (anexo 1). Una parte de este programa consiste en averiguar los medicamentos y otros productos naturales que el paciente toma conjuntamente con el tratamiento antirretroviral y evaluar los posibles riesgos. En caso de detectarse algún problema potencial, se contacta con el médico responsable y se informa al paciente.

4.2.3 Bases de datos y programas informáticos

4.2.3.1 Base de datos Historias Clínicas de Sida (anexo 3). Se trata de una base de datos en formato Microsoft Access, donde se registran las historias clínicas informatizadas de los pacientes atendidos en el Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas. Tienen acceso a ella todos los profesionales que atienden a estos pacientes de forma multidisciplinar: médicos, enfermeras, psicólogos y farmacéuticos, entre otros. Esta base de datos ha sido evaluada por el Comité Ético del Hospital y cumple con la normativa vigente respecto a bases de datos.

4.2.3.2 Base de datos de atención farmacéutica a pacientes con infección por VIH (anexo 4), donde se registra la información obtenida en las entrevistas: tratamiento realizado (incluyendo antirretrovirales, otros fármacos y productos naturales), reacciones adversas y adherencia.

4.2.3.3 Programa de dispensación de medicamentos del Servicio de Farmacia SMS versión 23.0 (anexo 5), aplicación informática destinada a registrar las dispensaciones de medicamentos. De origen norteamericano, es distribuida por la empresa SMS España. Se encuentra integrada en el sistema informático del HCP y los datos que contiene permanecen almacenados durante un periodo de 5 años.

4.2.3.4 Programa InfoWin®. Es el programa utilizado para elaborar las hojas de tratamiento individualizadas para los pacientes. InfoWin® está compuesto por una base de datos de medicamentos en la que figura la imagen escaneada del embalaje de la especialidad farmacéutica, el dibujo de la forma farmacéutica y un pequeño apartado de información sobre el medicamento. El programa permite editar por paciente dos hojas de información. La primera de ellas representa en forma gráfica el esquema horario de los medicamentos, dosis y número de tomas diarias, así como su relación con las comidas. La segunda hoja contiene una breve información, en un lenguaje muy sencillo, sobre cada medicamento, incluyendo su acción farmacológica, precauciones a tener en cuenta a la hora de tomarlo y reacciones adversas más frecuentes (anexo 6).

4.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Se ha realizado un análisis descriptivo de las combinaciones de TARV más utilizadas por los pacientes del estudio.

4.4- MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Se ha realizado un análisis descriptivo de los medicamentos más habitualmente utilizados en estos pacientes, en asociación al tratamiento antirretroviral.

4.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA REAL DE LAS MISMAS

Potenciales interacciones halladas: se describen aquellas interacciones teóricas, clasificadas en 2 y 3 (colores amarillo y rojo) en función de posible importancia clínica, según la guía de bolsillo de interacciones farmacológicas en HIV (Tuset M 2004) (anexo 2) y la Web www.interaccionesHIV.com (Tuset M 2005)

Relevancia clínica real: se describen las interacciones que se han hallado en la base de datos *Historias Clínicas de Sida*, de todas las teóricas potenciales encontradas, para confirmar la repercusión real de las interacciones en la práctica clínica.

4.5.1- Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real.

Se ha determinado el nº de pacientes que han padecido **interacciones con importancia clínica** por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

Se ha determinado el nº de pacientes que han padecido interacciones con importancia clínica de los **antirretrovirales entre sí** por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

Se ha determinado el nº de pacientes que han padecido interacciones con importancia clínica de los **antirretrovirales con otros fármacos** por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

4.5.2- Interacciones de los antirretrovirales entre sí

Se han revisado de forma sistemática las siguientes combinaciones contraindicadas o no recomendadas (es decir, clasificadas como 3 –color rojo-) porque pueden dar lugar a:

4.5.2.1- Ineficacia terapéutica

4.5.2.1.1- D4T-AZT

4.5.2.1.2- 3TC-DDC

4.5.2.1.3- DDI-TDF

4.5.2.1.4- ATV no potenciado –EFV

4.5.2.1.5- ATV no potenciado –TDF

4.5.2.1.6- SQV (no potenciado) -EFV

4.5.2.1.7- SQV (no potenciado) -NVP

4.5.2.1.8- LPV-FPV

4.5.2.1.9- LPV-APV

Para poder evaluar la posible repercusión sobre la eficacia terapéutica, se han seleccionado los pacientes que llevaran alguna de estas combinaciones como pauta de inicio de su TARV.

4.5.2.2- Aumento del riesgo de toxicidad

4.5.2.2.1- DDI-DDC

4.5.2.2.2- DDI-D4T

4.5.2.2.3- DDI-TDF

4.5.3- Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos

Se han revisado las combinaciones entre antirretrovirales y otros fármacos clasificadas como asociaciones contraindicadas o no recomendadas o bien que pudieran dar lugar a un aumento de la monitorización clínica debido a un incremento del riesgo de toxicidad o de ineficacia terapéutica, según la guía de bolsillo de interacciones farmacológicas en VIH (anexo 2).

4.5.3.1.- Asociaciones contraindicadas (Anexo 2–color rojo)

4.5.3.1.1- *Estatinas*

4.5.3.1.2- *Inhibidores de la bomba de protones (IBP)*

4.5.3.1.3- *Estrógenos*

4.5.3.1.4- *Derivados de la ergotamina*

4.5.3.1.5- *Ribavirina*

4.5.3.1.6- *Fármacos para la deshabituación del tabaco/enolismo*

4.5.3.2.- Asociaciones que requieren aumento de la monitorización

(Anexo 2–color amarillo)

4.5.3.2.1- *Inmunosupresores*

4.5.3.2.2- *Estatinas*

4.5.3.2.3- *Antivirales*

4.5.3.2.4- *Metadona*

4.5.3.2.5- *Antimicrobianos*

4.5.3.2.6- *Hormonas tiroideas*

4.5.3.2.7- *Anticonvulsivantes*

4.5.3.2.8- *Tuberculostáticos*

4.5.3.2.9- *Antigotosos*

4.6 PRODUCTOS NATURALES

Se ha realizado un análisis descriptivo de los productos naturales y medicinas alternativas más habitualmente utilizados en estos pacientes, en asociación al tratamiento antirretroviral.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos demográficos de la población estudiada, incluyendo: edad, sexo, grupo de riesgo, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH y desde el diagnóstico de SIDA, valores basales de CV y recuento de CD4, infección por VHC, número de medicamentos y de productos naturales/medicinas alternativas utilizados en combinación con el tratamiento antirretroviral.

5- RESULTADOS

5.1 POBLACIÓN ESTUDIADA

Se seleccionaron los pacientes que en julio de 2004 se encontraban realizando tratamiento antirretroviral, a partir de la base de datos de dispensaciones del Servicio de Farmacia (pacientes que hubieran acudido a la Unidad de Farmacia Ambulatoria entre el 1/04/04 y el 31/10/2004).

Acudieron 49 pacientes a los que se les dispensaron antirretrovirales como profilaxis post-exposición. Estos pacientes no se seleccionaron para el estudio.

Se seleccionaron los 2147 pacientes a los que se les dispensó TARV para terapia antirretroviral para la indicación de tratamiento de la infección por VIH. De ellos, se excluyeron 7 por no disponer de información en la historia clínica informatizada y se incluyeron los 2140 pacientes restantes (fig.5; pág. 85).

Se ha realizado el seguimiento de estos 2140 pacientes entre el 1/01/2003 y el 31/12/2004, evaluando las interacciones de los antirretrovirales entre sí y con otros fármacos o productos naturales que estuvieran recibiendo, a partir de la revisión de entrevistas realizadas y de la historia clínica informatizada. Se ha iniciado el seguimiento de cada paciente en la primera visita posterior al 1/01/2003 en que hubieran recibido TARV y se han seguido hasta la última visita anterior al 31/12/2004, contabilizándose el tiempo entre las visitas. De los 2140 pacientes, 108 tenían la última visita anterior al 1/07/2004, es decir, no acudieron a visitarse durante los últimos 6 meses del estudio (se ha incluido el tiempo de seguimiento de estos pacientes hasta la última visita). En total, se han seguido 3135 pacientes-año.

Datos demográficos de la población se recogen en la tabla 5. La media de edad fue de 43 años (entre 16 y 81), siendo un 74,2% de sexo masculino. Un 34,6% habían adquirido la infección por contagio homosexual, un 30,4% heterosexual y un 28,8% por adicción a drogas por vía parenteral. El resto de grupos de riesgo eran minoritarios. La media de tiempo transcurrido desde el contagio era de 10 años (entre 0 y 39 años). Un 31,1% tenían criterios de SIDA, habiendo transcurrido una media de 7 años desde el diagnóstico de SIDA (entre 0 y 8 años). Un 31,9% de la población presentaba coinfección por VIH y VHC. Los valores de recuento de CD4 y carga viral a Julio de 2004 eran, en media, de 485 ± 282 cél/mm³ y 49.164 ± 156.835 copias/mL. De los pacientes con datos evaluables, un 62,6% de los pacientes presentaban una CV <200 copias/mL y el 15,7% un recuento de CD4 <200 cél/mm³.

Tabla 5: datos demográficos de la población.

Parámetro	Nº pacientes	Media \pm DE	Rango
Edad	2140	43 \pm 9	16-81
Sexo			
Varón	1588 (74,2%)		
Hembra	552 (25,8%)		
Grupo de riesgo			
Homosexual	741 (34,6%)		
Heterosexual	650 (30,4%)		
ADVP	616 (28,8%)		
Otros	39 (1,8%)		
Desconocido	80 (3,7%)		
No hay datos	14 (0,7%)		
Tiempo desde el diagnóstico VIH (años)		10 \pm 5	0-39
Diagnóstico de SIDA	667 (31,1%)		
Tiempo desde el diagnóstico SIDA (años)		7 \pm 4	0-18
Infección por VHC			
Positivo	683 (31,9%)		
Negativo	1.162 (54,3%)		
Desconocido	295 (13,8%)		
Recuento de CD4 a julio 2004 ¹	2.036	485 \pm 282	0-1803
<200	337 (15,7%)		
200-500	921 (43,0%)		
>500	778 (36,4%)		
No hay datos	104 (4,9%)		

CV a julio 2004 ²	2.012	49.164 ± 156.835	19-1.000.000
<200	1340 (62,6%)		
<5.000	223 (10,4%)		
>5.000	449 (21,0%)		
No hay datos	128 (6,0%)		

¹ En caso de haber más de una determinación, se consideró el menor recuento de linfocitos CD4.

² En caso de haber más de una determinación, se consideró el mayor valor de CV.

5.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Los cambios en el TARV durante los 2 años de seguimiento fueron frecuentes (tabla 6). Sólo 1220/2140 pacientes recibieron el mismo TARV. El resto recibieron de 2 a 8 tratamientos diferentes.

Tabla 6.- Cambios de tratamiento durante el periodo de estudio.

Nº pacientes	Nº cambios de TARV	Nº TARV utilizados
1	8	8
4	6	24
15	5	75
67	4	268
194	3	582
639	2	1278
1220	1	1220
TOTAL: 2140 pacientes		3455 tratamientos

Los TARV empleados en un mayor número de pacientes (tabla 7) fueron las combinaciones de tres análogos de nucleósidos o de dos análogos con un no nucleósido: 3TC;ABA;AZT (N=263), 3TC;AZT;NVP (N=215), 3TC;AZT;EFV (N=176), 3TC;NVP;TDF (n=154), 3TC;EFV;TDF (135), 3TC;D4T;NVP (N=109). Durante el periodo de estudio iniciaron TARV 593 pacientes. Entre las pautas de TARV empleadas como inicio de tratamiento, las más habituales fueron las de 2 análogos junto con un no nucleósido (tabla 8).

Tabla 7.- Tratamientos empleados con mayor frecuencia.

Combinación TARV	Nº pacientes*
3TC;ABA;AZT;	263
3TC;AZT;NVP;	215
3TC;AZT;EFV;	176
3TC;NVP;TDF;	154
3TC;EFV;TDF;	135
3TC;D4T;NVP;	109
DDI;LPV/r;TDF;	99
DDI;EFV;TDF;	98
3TC;D4T;EFV;	84
3TC;LPV/r;TDF;	69
DDI;NVP;TDF;	54
3TC;AZT;NFV;	47
D4T;DDI;NVP;	44
3TC;AZT;LPV/r;	41
3TC;D4T;LPV/r;	38
3TC;DDI;TDF;	38
D4T;DDI;EFV;	37
3TC;D4T;NFV;	35
DDI;LPV/r;	31
LPV/r;	30
3TC;ABA;NVP;	29
3TC;ABA;AZT;LPV/r;	27
3TC;ATV;RTV;TDF;	27
D4T;DDI;LPV/r;	26
ATV;DDI;RTV;TDF;	26
3TC;DDI;EFV;	25
3TC;ABA;AZT;EFV;	25
3TC;ABA;D4T;	24
ABA;EFV;TDF;	24
3TC;D4T;DDI;	23
3TC;DDI;LPV/r;	21
3TC;AZT;IDV;RTV;	21
3TC;ABA;EFV;	21
3TC;ATV;AZT;	20
ABA;LPV/r;TDF;	20
Otras combinaciones	1339

*Total: 3455 ya que cada paciente puede haber recibido diferentes combinaciones.

Tabla 8. – Combinaciones utilizadas con mayor frecuencia entre los pacientes que iniciaron TARV:

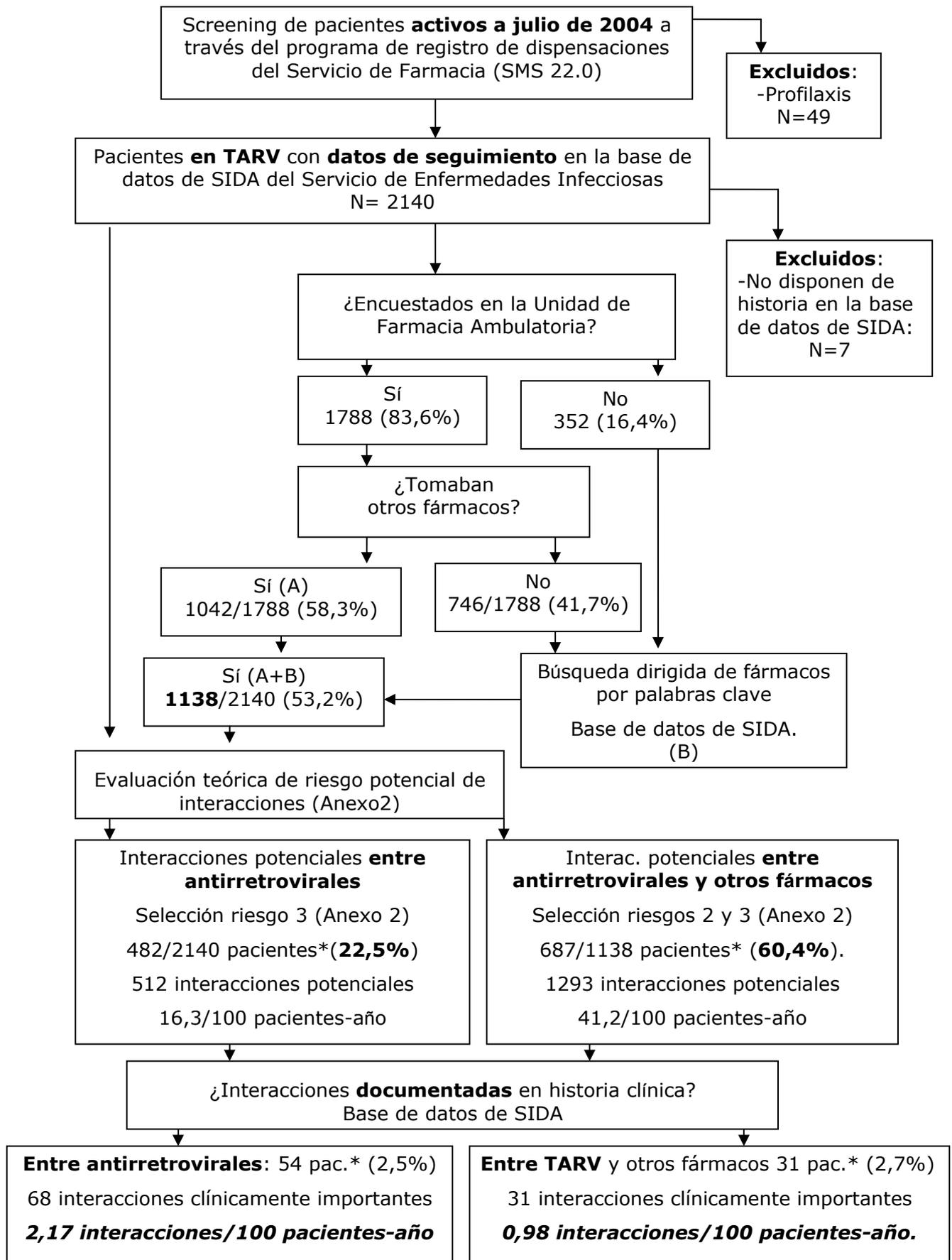
Tipo	Combinación TARV	Nº pacientes
NN	3TC;AZT;EFV;	91
NN	3TC;AZT;NVP;	42
NN	3TC;EFV;TDF;	36
NN	3TC;D4T;EFV;	25
NN	3TC;ABA;AZT;EFV;	18
NN	D4T;DDI;NVP;	17
NN	ABA;EFV;TDF;	15
NN	D4T;DDI;EFV;	14
NN	DDI;EFV;TDF;	14
NN	3TC;D4T;NVP;	14
NN	3TC;ABA;EFV;	10
AN	3TC;ABA;AZT;	23
IP	3TC;AZT;LPV/r;	20
IP	3TC;ABA;AZT;LPV/r;	19
IP	3TC;AZT;NFV;	18
IP	3TC;LPV/r;TDF;	16
IP	DDI;LPV/r;TDF;	15
IP	3TC;D4T;LPV/r;	10
	Otras combinaciones	176
	Total inicios	593

AN:análogos de nucleósidos; NN: no nucleósidos; IP: inh de la proteasa.

5.4- MEDICACIÓN CONCOMITANTE

La fig.5 muestra el esquema seguido para la obtención de información. De los 2140 pacientes incluidos en el estudio, se entrevistaron 1788 (83,6%), de los cuales un 58,3% indicaron que tomaban otros fármacos. Otros 352 (16,4%) no pudieron ser entrevistados por no acudir directamente el paciente a recoger su tratamiento antirretroviral o no ser atendidos directamente por el farmacéutico. Tras la revisión de las historias clínicas por palabras clave, un 53,2% de los pacientes incluidos en el estudio tomaban algún tipo de tratamiento adicional al TARV.

La fig.6 muestra los grupos terapéuticos empleados con mayor frecuencia en combinación con el TARV y la tabla 9 los fármacos más habitualmente utilizados dentro de cada grupo terapéutico. Los grupos más consumidos (>100 pacientes) fueron los antibióticos para la profilaxis de enfermedades oportunistas (cotrimoxazol), hipolipemiantes (gemfibrozilo, pravastatina), benzodiazepinas (loracepam), analgésicos (paracetamol), opiáceos (metadona) y antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina.



*Cada paciente puede haber presentado más de una interacción

Fig.5- Diseño del estudio y resultados.

Fig. 6 - Grupos terapéuticos empleados con mayor frecuencia en combinación con el TARV.

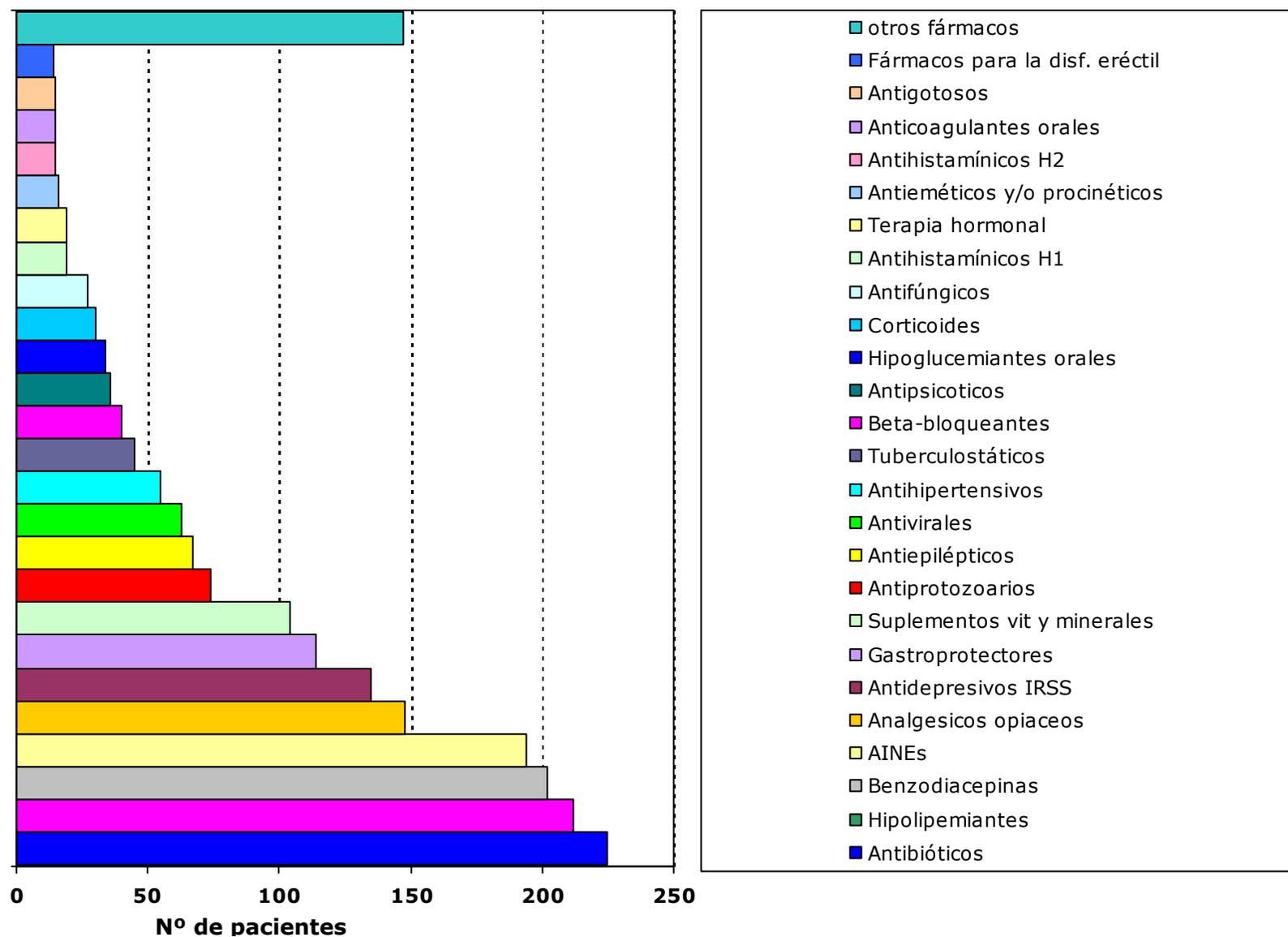


Tabla 9.- Medicación utilizada por los pacientes en combinación con el TARV, por grupo terapéutico.

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
AINEs	ac acetilsalicílico	59
	ibuprofeno	33
	diclofenaco	8
	naproxeno	5
	indometacina	3
	AINEs-sin especificar	2
	aceclofenaco	1
Analgésicos	paracetamol	103
Analgésicos opiáceos	metadona	143
	dextropropoxifeno	2
	fentanilo	2
	morfina	1
	paracetamol+codeína	1
Antagonistas del calcio	amlodipino	15
	nifedipino	2
	diltiazem	1
Antiácidos	antiácidos	7
	almagato	6
Antiadenoma prostático	finasterida	4
Antiagregantes plaquetarios	triflusal	1
Antiarrítmicos	amiodarona	2
	flecainida	1
Antibióticos	cotrimoxazol	188
	dapsona	19
	azitromicina	5
	ciprofloxacino	5
	claritromicina	5
	clindamicina	5
	levofloxacino	3
	ofloxacino	2
	trimetoprim	2
	aminoglucósidos	1
	sulfadiazina	1
	espiramicina	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Anticoagulantes orales	acenocumarol/warfarina	15
	etinilestradiol	4
	etinilestradiol+gestodeno	1
	estradiol+noretisterona	1
	norgestrel	1
Anticonvulsivantes	clonazepam	26
	valproico, ácido	23
	gabapentina	13
	fenitoína	7
	oxcarbazepina	4
	carbamacepina	3
	topiramato	2
	levetiracetam	2
	fenobarbital	1
	lamotrigina	1
Antidepresivos	mirtazapina	34
	citalopram	25
	venlafaxina	25
	paroxetina	13
	fluoxetina	11
	amitriptilina	11
	sertralina	6
	trazodona	4
	escitalopram	3
	fluvoxamina	
	reboxetina	1
	imipramina	1
	litio, carbonato	1
Antidiarreicos	loperamida	11
Antieméticos y/o procinéticos	metoclopramida	14
	domperidona	2
Antiespasmódicos	detrusitol	1
	dicloverina+metocalcona+proca	1
	ina	
Antiflatulentos	dimeticona	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Antifúngicos	fluconazol	24
	nistatina	1
	terbinafina	1
	anfotericina B	1
	voriconazol	1
Antigotosos	alopurinol	15
Antihelmínticos	albendazol	1
Antihipertensivos	enalaprilo	13
	espironolactona	7
	valsartan	6
	hidroclorotiazida	5
	furosemida	5
	doxazosina	4
	losartán	2
	irbesartan	2
	carvedilol	2
	captoprilo	1
	lisinopril+hidroclorotiazida	1
	candesartán	1
	amilorida+hidroclorotiazida	1
	nitrendipina	1
	eprosartán	1
Antihistamínicos H1	cetirizina	12
	difenhidramina	3
	ebastina	2
	hidroxizina	2
	doxilamina	1
Antihistamínicos H2	ranitidina	15
Antiinflamatorios intestinales	mesalazina	1
Antimigrañosos	dihidroergotamina	5
	zolmitriptán	1
	sumatriptán	1
Antiparasitarios	mebendazol	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Antiparkinsonianos	levodopa/carbidopa	1
Antiprotozoarios	pentamidina	41
	pirimetamina	30
	sulfadiazina	5
	atovaquona	4
	metronidazol	3
	mefloquina	1
	quinina	1
Antipsicóticos	olanzapina	18
	risperidona	11
	haloperidol	6
	perfenazina	2
	levomepromazina	2
	sulpirida	1
	tietilperazina	1
Anti-psoriásicos	acitretina	1
Antivaricosos	diosmina	2
	hidrosmina	1
Antivertiginosos	betahistina	1
Antivirales	ribavirina	44
	interferón alfa-2b pegilado	13
	interferón alfa-2b	11
	famciclovir	9
	aciclovir	4
	interferón alfa-2a pegilado	4
	ganciclovir	3
	entecavir	2
	foscarnet	1
B-bloqueantes	atenolol	18
	propranolol	13
	bisoprolol	8
	labetalol	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Benzodiacepinas	lorazepam	120
	alprazolam	39
	diacepam	22
	clorazepato dipotásico	16
	lormetazepam	7
	bromazepam	4
	tetrazepam	3
	flurazepam	2
	clobazam	1
	flunitrazepam	1
	halazepam	1
Bifosfonatos	alendrónico, ácido	3
	risedrónico, ácido	1
Bloqueantes alfa-adrenérgicos	alfuzosina	1
Broncodilatadores	ipratropio, bromuro	2
	salbutamol	2
	salmeterol	1
	terbutalina	1
Corticoides	prednisona	24
	dexametasona	4
	deflazacort	1
	hidrocortisona	1
Deshabitación tabaco	bupropión	7
	nicotina chicle o parche	1
Digitálicos	digoxina	2
Disfunción eréctil	sildenafil	10
	vardenafilo	3
	apomorfina	2
Disuasivos alcohólicos	disulfiram	3
Enzimas pancreáticas	pancreatina	2
	(amilasa+lipasa+proteasa)	
Eritropoietina	darbeopetina alfa	1
Estimulantes del apetito	megestrol	1
	ciproheptadina	1
	pizotifeno	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Factores de la coagulación	factor antihemofílico	2
Factores estimulantes de colonias	filgrastim	1
Gastroprotectores	omeprazol	109
	pantoprazol	5
Hipertensión pulmonar	bosentán	3
	sitaxsentán	1
Hipoglucemiantes orales	metformina	26
	glibenclamida	8
	repaglinida	1
	gliclazida	1
Hipolipemiantes	gemfibrozilo	100
	pravastatina	96
	atorvastatina	32
	fenofibrato	14
	simvastatina	8
	bezafibrato	2
Hormonas tiroideas	levotiroxina	11
Inmunoestimulantes	glicofosfopeptical	1
Inmunosupresores	ciclosporina	4
	micofenolato	2
	tacrolimus	1
Insulina	insulina	6
Interleukina	interleukina II	2
Laxantes	mucílago (plantago ovata)	2
	plantago major	2
	lactulosa	1
	lactitol	1
	sen, extracto asociado	1
Mucolíticos	acetilcisteína	3
	carbocisteína	1
Otros ansiolíticos/hipnóticos	zolpidem	10
	clometiazol	1
Psicoestimulantes	metilfenidato	1

Grupo farmacológico	Fármaco	Nº pacientes
Suplementos vit y minerales	folínico, ácido	39
	hierro II, sulfato	14
	vitamina b12-b6-b1	13
	ascórbico, ácido	12
	calcio asociado	7
	calcio, glubionato	7
	fólico, ácido	6
	carnitina	6
	piridoxina	4
	tocoferol	4
	vitamina a+e	4
	hierro ii, lactato	2
	potasio ascorbato	2
	cianocobalamina	1
	hierro, gluconato	1
	complejo vitaminas b y c	1
colecalfiferol	1	
Terapia hormonal	testosterona	7
	terapia hormonal	6
	estradiol	2
	tibolona	1
	nandrolona	1
	estanozolol	1
	ciproterona	1
	tamoxifeno	1
Toxina botulínica	toxina botulínica tipo a	1
Tuberculostáticos	isoniacida	35
	rifampicina	19
	etambutol	14
	rifabutina	13
	pirazinamida	9
	cicloserina	1
	clofazimina	1
	estreptomina	1
	protionamida	1
Vasodilatadores periféricos	pentoxifilina	1

Tabla 10.- Medicamentos utilizados por un mayor número de pacientes.

Fármaco	Grupo terapéutico	Nº de Pacientes
cotrimoxazol	Antibióticos	188
metadona	Analgésicos opiáceos	143
lorazepam	Benzodiazepinas	120
omeprazol	Gastroprotectores	109
paracetamol	Analgésicos	103
gemfibrozilo	Hipolipemiantes	100
pravastatina	Hipolipemiantes	96
ác acetilsalicílico	AINEs	59
ribavirina	Antivirales	44
pentamidina	Antiprotozoarios	41
folínico, ácido	Suplementos vit y minerales	39
alprazolam	Benzodiazepinas	39
isoniacida	Tuberculostáticos	35
mirtazapina	Antidepresivos tricíclicos y afines	34
ibuprofeno	AINEs	33
atorvastatina	Hipolipemiantes	33
pirimetamina	Antiprotozoarios	30
metformina	Hipoglucemiantes orales	26
clonazepam	Anticonvulsivantes	26
venlafaxina	Antidepresivos IRSS y NA	25
citalopram	Antidepresivos IRSS	25
fluconazol	Antifúngicos	24
prednisona	Corticoides	24
valproico, ácido	Anticonvulsivantes	23
diacepam	Benzodiazepinas	23
dapsona	Antibióticos	19
rifampicina	Tuberculostáticos	19
olanzapina	Antipsicóticos	18
atenolol	B-bloqueantes	18
clorazepato dipotásico	Benzodiazepinas	16
ranitidina	Antihistamínicos H2	15
amlodipino	Antagonistas del calcio	15
alopurinol	Antigotosos	15
acenocumarol/warfarina	Anticoagulantes orales	15

5.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS MISMAS.

5.5.1 Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real

Los 2140 pacientes han originado un total de 3135 pacientes-año de seguimiento.

Entre antirretrovirales

Durante el periodo de estudio se han recogido un total de 512 interacciones potenciales entre antirretrovirales (30 por reducción de eficacia y 482 por aumento de toxicidad), lo que supone una incidencia de 16,3 potenciales interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

De las mismas, 68 han tenido una **relevancia clínica** real: **2,17/100 pacientes-año de seguimiento.**

Estas interacciones han afectado a 54 **pacientes (2,5%).**

Entre antirretrovirales y otros fármacos

Durante el periodo de estudio se han recogido un total de 1293 interacciones potenciales entre antirretrovirales y otros fármacos, (1263 eran de grado 2 y 30 de grado 3), lo que supone una incidencia de 41,2 potenciales interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

De las mismas, 31 han tenido **una relevancia clínica** real: **0,98/100 pacientes-año de seguimiento.**

Estas interacciones han afectado a 31 **pacientes (2,7%** de los que habían tomado otros fármacos).

5.5.2- Interacciones de los antirretrovirales entre sí

Se han revisado las siguientes combinaciones contraindicadas o no recomendadas porque pueden dar lugar a:

5.5.2.1- Ineficacia terapéutica

5.5.2.1.1- D4T-AZT:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación, ya sea como terapia de inicio o cualquier otra.

5.5.2.1.2- 3TC-DDC:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación formando parte de ninguna terapia de inicio. Tan sólo una paciente lo tomó como 6º TARV:

Nº Paciente	Nº orden TARV	Combinación TARV	Inicio	Fin
115	5	DDC;NFV;NVP;	01/02/1998	22/05/1998
115	6	3TC;DDC;NFV;	22/05/1998	13/01/2004
115	7	3TC;EFV;TDF;	13/01/2004	22/01/2004
115	8	3TC;DDC;NFV;	22/01/2004	

A pesar de que se le intentó cambiar el TARV, la paciente prefería 3TC;DDC;NFV; y lo continuaba tomando. A continuación puede observarse la evolución de la CV y CD4 a lo largo del tiempo.

Fecha	CV	CD4
5/06/2003	<200	558
24/03/2004	<200	454
8/07/2004	<200	592
24/11/2004	<200	496
26/04/2005	<200	410

5.5.2.1.3- DDI-TDF:

Tabla 11.- Pacientes que recibieron DDI/TDF como parte de su 1º TARV.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1º TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
Pacientes en los cuales la combinación ha sido eficaz (N=11)									
1063	F 44 ADVP	CV: 56.900 CD4: 360	DDI;TDF;LPV/r;	22/10/03	continúa	Último control: 14/12/04: CV: <200 CD4: 552			Buena eficacia viroológica e inmunológica hasta el último control.
1380	M 37 ADVP	CV: no determinada CD4: 35	DDI;TDF;LPV/r;	03/02/03	continúa	Fecha	CV	CD4	Buena eficacia viroológica e inmunológica. Buena eficacia viroológica e inmunológica, aunque el paciente sólo toma 3 cáps/día de Kaletra® (peso:68kg).
						21/05/03	<200		
						31/08/04	<200	199	
1488	M 42 HET	CV: 500.000 CD4: 120	DDI;TDF;LPV/r;	15/01/03	continúa	Fecha	CV	CD4	
						26/08/03	<200		
						22/09/04	<200	688	
1615	M 47 HET	CV: 62.600 CD4: 318	DDI;TDF;LPV/r;EFV; seguido de DDI;TDF;EFV; (Ensayo clínico)	20/01/04	continúa	Fecha	CV	CD4	Eficacia virológica (salvo discreto <i>blip</i>) e inmunológica).
						19/08/04	<20	656	
						9/11/04	<200	585	
						21/02/05	247	417	
1680	F 28 HET	CV: 279.000 CD4: 47	DDI;TDF;LPV/r;	28/07/03	continúa	18/05/05	<20	741	
						3/03/05: CD4 455; CV <200 (indetectable desde el día 19/11/03)			Buena eficacia viroológica e inmunológica.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1° TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
						Fecha	CV	CD4	
1704	F 25 HET	CV: 627.000 CD4: 210	DDI;TDF;LPV/r;EFV; seguido de DDI;TDF;EFV; (Ensayo clínico)	18/11/03	continúa	18/3/05: CD4 338; CV <200 (indetectable desde el día 19/02/04).			Buena eficacia viroológica e inmunológica.
1888	M 48 HMS	CV: 1.000.000 CD4:67	DDI;TDF;LPV/r; DDI;TDF;ATV/RTV;	27/01/03	8/02/05 diarrea x LPV continúa	Fecha 19/01/04 21/07/04 18/01/05	CV <200 <200 <200	CD4 368 543	Buena eficacia virológica e inmunológica con ambos TARV incluyendo DDI/TDF.
2096	M 44 HMS	CV: 177.000 CD4: 322	DDI;TDF;LPV/r;EFV; seguido de DDI;TDF;EFV; (Ensayo clínico)	26/01/04	14/08/04	16/11/04: CD4 398; CV<200 (indetectable desde el día 3/08/04).			Buena eficacia viroológica e inmunológica.
1668	M 72 HMS	CV: 249.000 CD4: 192 (7,2%)	DDI;TDF;NVP;	19/11/03	continúa	31/03/05: CD4 266; CV <200 (indetectable desde el día 20/02/04)			Buena eficacia viroológica e inmunológica.
1618	F 35 HET	CV: 122000 CD4: 316	DDI;TDF;EFV;	29/09/03	continúa	19/4/05:CD4 513 CV <200 (indetectable desde el día 30/12/03).			Buena eficacia viroológica e inmunológica.
1676	F 51 DES	CV: 262.000 CD4: 92	DDI;TDF;EFV; DDI;TDF;LPV/r;	09/10/03	31/10/03 erupción x EFV continúa	17/02/05: CD4 282; CV <200 (indetectable desde el día 11/12/03)			Buena eficacia viroológica e inmunológica.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1° TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
Pacientes en los cuales la combinación ha fracasado (N=9)									
284	M 40 HMS	CV: 105.000 CD4: 124 (15,3%)	DDI;LPV/r;TDF;	13/01/03	18/4/05 linfopenia	Fecha 25/08/03 6/08/04 13/12/04 4/04/05	CV <200 <200 <20 <20	CD4 332 158 147	Cambio TARV por linfopenia (infección intercurrente/interac- ción DDI/TDF).
1621	M 41 HMS	CV: 265.000 CD4: 38	DDI;LPV/r;TDF;	06/03/03	24/02/05 mejorar eficacia inmunoló gica	Fecha 6/05/03 18/08/03 22/12/03 24/05/04 30/09/04 16/02/05	CV 1210 <200 55 <20 <20 45	CD4 92 121 179 279 229 222	Fracaso inmunológico: se sustituye DDI por 3TC.
1600	M 29 HMS	CV: >1M CD4: 202	DDI;EFV;TDF;	20/02/03	05/09/03 fracaso	5/9/03: CV 700.000 cambia el tratamiento en base a genotipo: 190Q,V75M, 74I,K65R	CD4 170	170	Fracaso virológico.
1847	M 72 HMS	CV: 635.000 CD4: 86	DDI;EFV;TDF;	20/02/03	30/10/03 fracaso viroológico	Fecha 16/06/03 14/10/03	CV 22.300 77.400	CD4 222 246	Fracaso virológico.
2092	M 52 HET	CV:>1.000.00 0 CD4: 126	DDI;EFV;TDF;	03/03/03	19/09/03 fracaso viroológico	19/9/03 CD4 108; CV 1.000.000 (no llegó a ser nunca indetectable). Genotipado: RT: K65R, K101E, G190S PR: V77I			Fracaso virológico.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1° TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento	Comentarios
1389	M 27 HET	CV: 341.000 CD4: 312 (22%)	DDI;NVP;TDF; 3TC/DDI/TDF	27/01/03	24/02/03 (reac alérgica a NVP).	3/11/03: CV: 9.710 CD4: 642(30,4%) Genotipado: M184,K65,G333.	Fracaso virológico.
1609	M 43 HMS	CV: 257.000 CD4: 244	DDI;NVP;TDF;	18/02/03	19/01/04 fracaso	16/10/03: CD4 21,5% CV 3800 (confirmada). Genotipo: RT : 65,103,181 PRT 10, 36, 63	Fracaso virológico.
720	M 66 HMS	CV: 139.000 CD4: 474	3TC;DDI;TDF;	13/02/03	18/03/05 fracaso viroológico	Fecha CV CD4 6/05/04 228 542 22/09/04 236 785 5/11/04 433 579 1/03/05 948 561	Fracaso virológico.
1042	M 43 HMS	CV: 30 a 50000 CD4: 300-350 (20%)	3TC;DDI;TDF;	29/01/03	15/06/03 fracaso viroológico	Fecha CV CD4 7/09/04 2220 400 10/01/05 18.000 525 Genotipado: TR: M184I PR: V77I, I93L	Fracaso virológico. Nunca llegó a alcanzar CV indetectable. Sin embargo, se le mantenía el TARV para evitar interacciones con los psicofármacos y porque la CV se había mantenido estable.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1º TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
Pacientes en los cuales la posible repercusión de la interacción DDI/TDF no se ha podido evaluar (N=10).									
1508	M 30 ADVP	CV:460.000 CD4: 205	DDI;EFV;TDF;	21/04/04	continúa	Fecha 5/05/04 22/06/04 29/09/04 26/01/05 27/04/05	CV 677 <200 <200 <200 401.000	CD4 279 330 345 462 235	Interacción no valorable (sospecha de mala adherencia- enolismo al final del periodo-). Interacción no valorable por cambio de tratamiento (aumento de enzimas pancreáticas. amilasa 528 UI/L; lipasa 137 UI/L).
1596	M 66 HMS	CV: 1.000.000 CD4: 73	DDI;EFV;TDF;	24/01/03	09/06/04 aumento enz pancreá- ticas	9/6/04 CD4: 400 CV: <20			Interacción no valorable: se le cambió el TARV como prevención de la posible interacción DDI/TDF.
1597	M 38 HMS	CV: 170.000 CD4: 97	DDI;EFV;TDF;	20/03/03	26/05/04 prevención de la posible interacción	26/5/04:CD4 481; CV <200 (indetectable desde el día 15/5/03).			Interacción no valorable: el 26/05/05 se sustituye DDI por FTC por la presencia de lipoatrofia periférica.
1831	M 36 HMS	CV: 253.000 CD4: 126	DDI;EFV;TDF;	27/02/03	26/05/05 lipoatrofia periférica	5/05/05: CD4 812; CV <200 (indetectable desde el día 28/08/03).			Interacción no valorable: el 26/05/05 se sustituye DDI por FTC por la presencia de lipoatrofia periférica.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm³) basales	1° TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
1965	M 42 HMS	CV:146.000 CD4: 216	DDI;EFV;TDF;	13/01/04	11/01/05 toxicidad x EFV y prevención de la posible interacción	21/12/04: CD4 368; CV <200 (indetectable desde el día 28/04/04)			Interacción no valorable: el día 11/01/05 se cambia el TARV por toxicidad neurológica por EFV y como prevención de la posible interacción DDI/TDF.
1751	M 29 HMS	CV: 325.000 CD4: 163	DDI;LPV/r;TDF;	10/05/04	13/01/05 prevención de la posible interacción	20/11/04:CD4 257; CV<200 (indetectable desde el día 17/07/04).			Interacción no valorable: se le cambió el TARV como prevención de la posible interacción DDI/TDF.
1799	M 51 HET	CV: 423.000 CD4: 114	DDI;TDF;LPV/r	03/02/03	20/10/04 toxicidad renal por TDF	Fecha	CV	CD4	Interacción no valorable por cambio de tratamiento (aumento de creatinina 1,5 mg/dL).
						22/10/03	46	385	
						22/06/04	<20	412	
1965	M 42 HMS	CV:146.000 CD4: 216	DDI;EFV;TDF;	13/01/04	11/01/05 toxicidad x EFV y prevención de la posible interacción	21/12/04: CD4 368; CV <200 (indetectable desde el día 28/04/04)			Interacción no valorable: el día 11/01/05 se cambia el TARV por toxicidad neurológica por EFV y como prevención de la posible interacción DDI/TDF.

Pac.	Sexo Edad Grupo riesgo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) basales	1° TARV	Fecha Inicio	Fecha Fin y Motivo	CV (copias/mL) CD4 (cél/mm ³) Al finalizar el tratamiento ó el seguimiento			Comentarios
1807	M 44 ADVP	CV: 1130 CD4: 193	DDI;LPV/r;TDF;	01/12/03	10/05/05 (Ensayo clínico)	14/04/05: CD4 206; CV <200 (indetectable desde el día 24/12/03)			Interacción no valorable: el día 10/05/05 se suspenden DDI/TDF (entrada en protocolo de retirada de nucleósidos).
1598	M 75 HMS	CV: 2.670 CD4: 225 (15%)	3TC;DDI;TDF;	13/01/03	17/2/05 toxicidad renal por TDF	Fecha	CV	CD4	Interacción no valorable por cambio de tratamiento (aumento de creatinina 1,7 mg/dL).
						3/06/03	<200		
						4/06/04	<200	364	
						27/01/05	<20	473	

Abreviaturas: **sexo:** F: femenino/ M: masculino; **grupo de riesgo:** ADVP: adicción a drogas por vía parenteral/ DES: desconocido/ HET: heterosexual/ HMS: homosexual; **genotipo:** mutaciones a nivel del gen de TR: transcriptasa inversa/ PR: proteasa.

Se ha observado un elevado porcentaje de fracasos terapéuticos. De los 30 pacientes que recibieron esta combinación como TARV de inicio, 9/30 (30%) presentaron fracaso virológico. De los restantes, la combinación fue eficaz en 11 (36,6%) y no se pudo evaluar en otros 10 (33,3%). La mayoría de los pacientes que presentaron fracaso virológico, recibieron como tercer fármaco un ITIAN (3/9) ó un ITINN (4/9), mientras que los 2 restantes recibieron LPV/r.

5.5.2.1.4- ATV no potenciado –EFV:

Tabla 12.- Pacientes que recibieron atazanavir no potenciado junto con efavirenz.

Combinación TARV	Nº orden TARV	Nº Paciente	Inicio	Fin
ATV;EFV;TDF;	4	1830	18/03/2003	05/06/2003
	Ensayo clínico. Presentó toxicidad neurológica por EFV y posteriormente exantema por NVP. El 1/10/2003 se cambia el TARV a DDI;TDF;ATV;RTV.			
ATV;EFV;	9	943	14/07/2003	08/09/2003
	Ensayo clínico. Con la pauta anterior la eficacia virológica en inmunológica eran buenas; sin embargo, dada la mala tolerancia digestiva (diarreas), se le sustituyó por ATV;EFV. El 21/5/2003: CD4 estables (410; 24.9%); CV 44.600. El fenotipo virtual confirma la resistencia de los ITINN y la no resistencia de IP. DDI, DDC y TDV son sensibles. Se cambia a DDI;NFV;TDF.			

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación formando parte de ninguna terapia de inicio y los dos pacientes anteriores lo llevaron tan solo durante unos meses.

5.5.2.1.5- ATV no potenciado –TDF:

Tabla 13.- Pacientes que recibieron atazanavir no potenciado junto con tenofovir.

Combinación TARV	Nº Paciente	Nº orden TARV	Inicio	Fin
ATV;DDI;TDF;	135	6	04/03/2003	
ATV;DDI;TDF;	139	10	24/02/2003	
3TC;ATV;TDF;	169	5	27/09/2004	
ATV;AZT;TDF;	296	8	21/10/2004	
ATV;AZT;TDF;	367	8	05/06/2003	29/10/2003
ATV;DDI;TDF;	411	12	02/11/2004	
ATV;DDI;TDF;	538	5	29/10/2003	04/02/2004
ATV;DDI;TDF;	549	5	30/05/2003	25/11/2003
ATV;DDI;TDF;	568	8	27/02/2003	23/06/2003
ATV;DDI;TDF;	589	11	19/06/2003	
ATV;DDI;TDF;	730	12	26/03/2003	22/10/2003
ATV;DDI;TDF;	837	9	22/09/2004	
ATV;DDI;TDF;	854	6	20/03/2003	
ATV;DDI;TDF;	916	6	21/03/2003	14/05/2004
ATV;DDI;TDF;	925	4	5/02/2003	23/07/2003
ATV;AZT;TDF;	959	7	09/05/2003	
3TC;ATV;T20;TDF;	1122	15	26/02/2003	09/07/2003
ATV;DDI;TDF;	1156	5	08/11/2002	21/07/2004
ATV;DDI;TDF;	1248	5	14/04/2003	
ATV;DDI;TDF;	1293	10	18/02/2003	25/06/2003
3TC;ATV;DDI;TDF;	1293	11	25/06/2003	30/06/2003
ATV;DDI;TDF;	1301	3	27/04/2003	28/05/2003
ATV;DDI;TDF;	1336	5	30/06/2003	
ATV;AZT;TDF;	1403	7	17/03/2004	
3TC;ATV;TDF;	1409	7	19/03/2003	30/11/2004
3TC;ATV;TDF;	1466	7	18/11/2002	21/06/2004
3TC;ATV;DDI;TDF;	1491	5	29/10/2004	
ABA;ATV;TDF;	1527	9	26/05/2003	28/11/2003
ABA;ATV;DDI;TDF;	1563	11	30/03/2004	
ATV;AZT;TDF;	1586	11	08/07/2003	09/10/2003

Combinación TARV	Nº Paciente	Nº orden TARV	Inicio	Fin
ATV;AZT;TDF;	1586	13	18/03/2004	
ATV;FTC;TDF;	1654	2	17/11/2004	
ATV;EFV;TDF;	1830	4	14/07/2003	08/09/2003
ATV;NVP;TDF;	1830	5	08/09/2003	20/09/2003
ATV;DDI;TDF;	1967	6	31/07/2003	07/08/2003
3TC;ATV;TDF;	2026	4	20/09/2004	

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación formando parte de ninguna terapia de inicio.

5.5.2.1.6- SQV (no potenciado) –EFV:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación formando parte de ninguna terapia de inicio

5.5.2.1.7- SQV (no potenciado) –NVP:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación, ya sea como terapia de inicio o cualquier otra.

5.5.2.1.8- LPV-FPV:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación, ya sea como terapia de inicio o cualquier otra.

5.5.2.1.9- LPV-APV:

Tabla 15.- Pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir junto con amprenavir.

Combinación TARV	Nº Paciente	Nº orden TARV	Inicio	Fin
3TC;APV;LPV/r;	598	11	19/02/2002	31/03/2003
APV;DDI;LPV/r;	783	6	06/11/2002	08/01/2004
APV;DDI;LPV/r;TDF;	783	7	01/08/2004	
APV;LPV/r;TDF;	816	10	18/04/2002	14/06/2004

Combinación TARV	Nº Paciente	Nº orden TARV	Inicio	Fin
APV;DDI;LPV/r;	1113	6	19/06/2002	
APV;DDI;LPV/r;	1171	3	07/06/2002	
APV;DDI;LPV/r;	1354	5	28/06/2002	28/07/2003
3TC;APV;DDI;LPV/r;TDF;	1697	10	01/05/2003	14/11/2003
APV;DDI;LPV/r;	1935	8	21/03/2003	10/06/2003
ABA;APV;DDI;LPV/r;	1988	8	30/10/2002	06/05/2003

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación como terapia de inicio.

5.5.2.2- Aumento del riesgo de toxicidad

5.5.2.2.1-DDI-DDC:

No se han hallado pacientes que llevaran esta combinación, ya sea como terapia de inicio o cualquier otra.

5.5.2.2.2- DDI-D4T:

Durante el periodo de estudio han recibido por lo menos una combinación incluyendo DDI-D4T 212 pacientes.

Tabla 16.- Combinaciones de TARV incluyendo DDI/D4T utilizadas con mayor frecuencia.

Combinación TARV	Nº pacientes que las han recibido
D4T;DDI;NVP;	43
D4T;DDI;EFV;	37
D4T;DDI;LPV/r;	26
3TC;D4T;DDI;	22
D4T;DDI;NFV;	18
D4T;DDI;TDF;	15
ABA;D4T;DDI;	9
D4T;DDI;IDV;RTV;	9
D4T;DDI;SQV;	5
D4T;DDI;	5
3TC;ABA;D4T;DDI;	4
ABA;D4T;DDI;TDF;	3
ABA;D4T;DDI;EFV;	3
APV;D4T;DDI;RTV;	3
3TC;D4T;DDI;TDF;	3
ABA;D4T;DDI;LPV/r;	3
D4T;DDI;RTV;SQV;	3
D4T;DDI;IDV;	3
ATV;D4T;DDI;RTV;	3
ATV;D4T;DDI;	2
D4T;DDI;NVP;TDF;	2
Otras combinaciones	1

Tabla 17. - Detalle de los casos que han presentado toxicidad durante el periodo de estudio mientras recibían la combinación DDI/D4T.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
183	1	D4T;DDI;NVP;	10/06/1999	07/02/2003
<p>11/10/2002: LPA periférica progresiva en el último año, de predominio en glúteos y EEII con algo de obesidad central, pecho.</p> <p>7/2/2003: Infección VIH: buen control, dado el problema de LPA se cambia el TARV a 3TC;TDF;NVP.</p> <p>24/10/2003 Discreta mejoría de la LPA y ganancia de 2 Kg de peso.</p>				
228	1	D4T;DDI;NFV;	20/10/2000	27/07/2004
<p>27/7/2004: Infección VIH: fracaso virológico de bajo nivel, junto con la toxicidad de la pauta que estaba tomando (LPA importante). Se cambió el TARV a D4T;3TC;NVP.</p>				
355	1	D4T;DDI;NVP;	29/07/1999	23/11/2004
<p>22/07/2003: LPA de unos 2 años de evolución estable.</p> <p>23/11/2004: Buena tolerancia y adherencia. Infección por VIH bien controlada: CV<20, CD4: 553. Se comentó de nuevo el tema de la potencial toxicidad de la combinación de ITIAN que estaba tomando y se decidió cambiar a 3TC;NVP;TDF.</p>				
359	1	3TC;D4T;NFV;NVP;	07/07/1999	17/07/1999
	2	3TC;D4T;NFV;	17/07/1999	07/01/2000
	3	D4T;DDI;EFV;	07/01/2000	20/01/2000
	4	ABA;D4T;DDI;	20/01/2000	29/04/2002
	5	ABA;D4T;DDI;	29/04/2002	09/01/2003
	6	ABA;D4T;DDI;TDF;	09/01/2003	07/10/2003
	7	3TC;ABA;D4T;TDF;	07/10/2003	21/05/2004
	8	LPV/r;	21/05/2004	
<p>20/01/2004: presentaba cuadro reactivo importante secundario a LPA grave. Se remitió a Psiquiatría para valoración y a Cir. Plástica para valoración de implantes.</p>				

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
365	1	3TC;D4T;NFV;	18/09/1998	29/03/2001
	2	D4T;DDI;NVP;	29/03/2001	20/01/2003
<p>19/09/2002: Aquejaba LPA de extremidades y lipoacúmulo central. 21/01/2003: CV <200 CD4 522 (resto normal). Manifestaba su deseo de gestación. Lipoatrofia periférica. Se sustituyó D4T por TDF.</p>				
381	1	D4T;DDI;NVP;	07/10/1999	22/05/2003
<p>22/05/2003: LPA: se observaba progresión de los cambios de LD mixta. Dado el problema, el paciente deseaba cambiar de TARV. Se le prescribió 3TC;TDF;NVP. 23/10/2003: refería regresión de la lipoatrofia en los últimos 3 meses. 24/2/2004: explicaba que al suspender el tratamiento anterior había recuperado grasa subcutánea, con mejoría a nivel de muslo, glúteos y cara.</p>				
382	1	D4T;DDI;NVP;	08/10/1999	17/12/2003
<p>17/12/2003: Consultaba por lipodistrofia moderada. Se sustituyó el D4T por tenofovir.</p>				
434	1	D4T;DDI;NFV;	16/05/2000	31/03/2003
<p>31/3/2003: LPD: clínicamente refería notar obesidad a nivel central, sin LPA periférica. CD4 604 CV<20. El paciente continuaba siendo muy partidario de la suspensión de la medicación y, tras comentar ventajas e inconvenientes finalmente se decidió suspenderla. El 25/11/2003 se reinició el TARV con la pauta TDF;DDI;EFV.</p>				
480	1	D4T;DDI;NFV;	27/01/2000	01/09/2003
<p>16/06/2003: Pendiente de intervención de cirugía estética de relleno facial por la LPA. CD4: 762 y CV<20 copias. 1/09/2003:LPA periférica (próximo implante). Se simplificó el TARV a Trizivir®.</p>				

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
486	1	D4T;DDI;NFV;	30/05/2000	25/03/2003
<p>25/03/2003: Clínicamente refería LPA periférica (EEII y EESS). CD4 152 CV 52. Dados lo problemas de LPA y la diarrea secundaria a NFV, se modificó el TARV a AZT;3TC;NVP.</p>				
589	1	AZT;	15/10/1992	30/05/1994
	2	DDI;	30/05/1994	15/03/1995
	3	AZT;	15/03/1995	16/05/1996
	4	DDC;	16/05/1996	10/08/1996
	5	DDC;IDV;	10/08/1996	10/12/1996
	6	3TC;D4T;IDV;	10/12/1996	27/12/1999
	7	3TC;AZT;NVP;	27/12/1999	25/04/2000
	8	D4T;DDI;IDV;RTV;	16/03/2000	22/04/2002
	9	D4T;DDI;IDV;	25/04/2000	16/03/2000
	10	ABA;D4T;DDI;	22/04/2002	19/06/2003
<p>19/06/2003: refería clínica sugestiva de PNP leve. Se recetó vitamina B6 a dosis altas y se sustituyó el TARV por ATV;DDI;TDF. 19/09/2003: no tuvo necesidad de tomar B6, ya que la clínica de PNP se resolvió.</p>				
638	1	AZT;	15/07/1990	15/09/1991
	2	DDI;	15/09/1991	15/07/1993
	3	AZT;	15/07/1993	19/08/1994
	4	DDC;	19/08/1994	09/06/1995
	5	AZT;DDI;	09/06/1995	03/12/1996
	6	AZT;DDI;SQV;	03/12/1996	03/03/1999
	7	3TC;D4T;NVP;	03/03/1999	19/07/2001
	8	3TC;AZT;NVP;	19/07/2001	26/12/2001
	9	3TC;AZT;NVP;	26/12/2001	28/01/2002
	10	3TC;D4T;NVP;	28/01/2002	07/06/2002
	11	D4T;DDI;LPV/r;	07/06/2002	07/11/2003

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
638		23/05/2002: Clínicamente persistía astenia importante, que ya refería desde hacía más de un año (había mejorado tras la finalización de IFN/RBV), con pérdida de unos 5 kg y sin pérdida de apetito. No tenía dolor abdominal, ni vómitos. Se observaba una elevación de amilasas (amilasa 581 UI/L, con lipasa normal) sin clínica ni alteración ecográfica en páncreas (AST/ALT/GGT 35/31/98, lactato normal :7 mg/dL, creatinina 0.9 mg/dL). CD4 352 (21,9%) CV<200. Se dejó el mismo tratamiento, pendiente de evolución. 21/2/2003: si bien la elevación del enz pancreáticas era una constante, con valores de alrededor de 400-500 UI/l para las amilasas y >100 UI/L para las lipasas ya desde 1991, el 21/2/2003 se alcanzaron valores de amilasa: 1021 UI/L y lipasa: 197 UI/L. 7/11/2003: amilasa/lipasa 655/362, CD4 17,2%, CV<200. Infección VIH estable. A pesar de que la elevación de enzimas pancreáticos no se acompañaba de clínica, se decidió retirar el DDI y sustituirlo por TDF. Tras el cambio, se observó una reducción progresiva hasta el día 5/07/2005: amilasa 212 UI/L, lipasa 88 UI/L.		
640	1	AZT;DDI;	15/06/1994	15/12/1994
	2	D4T;RTV;	15/11/1996	20/05/1997
	3	3TC;D4T;IDV;	20/05/1997	01/06/1999
	4	D4T;NFV;NVP;	01/06/1999	02/07/1999
	5	3TC;AZT;NFV;	08/07/1999	07/12/1999
	6	AZT;DDC;SQV;	07/12/1999	24/05/2000
	7	AZT;DDC;RTV;SAS;	24/05/2000	03/01/2002
	8	ABA;D4T;DDI;	03/01/2002	16/01/2002
	9	D4T;DDI;TDF;	26/02/2002	12/05/2003
	10	3TC;D4T;DDI;TDF;	12/05/2003	
		20/11/2003: Infección por VIH estable: CD4 18,7%, CV 2080. El paciente estaba muy preocupado por los cambios de lipoatrofia facial agudizada en los últimos meses. Solicitó cambio de TARV pero era difícil dado su estudio de resistencia, intolerancia previa a abacavir y poca disponibilidad para entrar en un protocolo de ensayo. Se decidió disminuir la dosis de D4T. 26/3/2004: continuaba preocupado por los cambios de lipoatrofia (no podía ser sometido a cirugía reparadora facial por falta de grasa).		

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
883	1	3TC;D4T;IDV;RTV;	21/08/1997	01/12/2000
	2	3TC;ABA;D4T;	01/12/2000	29/12/2000
	3	3TC;D4T;EFV;	29/12/2000	19/04/2001
	4	3TC;D4T;IDV;RTV;	19/04/2001	20/06/2001
	5	D4T;DDI;IDV;	21/06/2001	12/06/2001
	6	3TC;AZT;IDV;NVP;	05/03/2002	18/03/2002
	7	3TC;DDI;LPV/r;	18/03/2002	01/08/2002
	8	D4T;TDF;	14/09/2002	13/01/2003
	9	D4T;DDI;TDF;	13/01/2003	28/05/2003

Paciente que había estado recibiendo su 9ª pauta de TARV con D4T/DDI/TDF desde el 3/01/2003. El 20/05/2003, cuatro meses después, refería cuadro de náuseas, vómitos y diarreas de 3-4 días de evolución. Una determinación de **ácido láctico** mostraba valores elevados: **40 mg/dL** (v.n. 5-22 mg/dL). Se le suspendió el TARV, reiniciándolo posteriormente con DDI/TDF/EFV.

983	1	AZT;DDC;	13/06/1996	27/12/1996
	2	3TC;D4T;	27/12/1996	30/07/1997
	3	D4T;DDI;IDV;	30/07/1997	27/12/1997
	4	3TC;D4T;DDI;	15/05/1998	12/05/2003

Paciente en TARV con 3TC/D4T/DDI desde el 15/05/1998, que inició tratamiento para el VHC el 8/4/2003 con interferón/ribavirina (Pegintron® 150 mcg/sem y ribavirina 1200mg/día). En el control del 25/04/2003 refería síndrome gripal intenso tras el pinchazo de interferón con fiebre, malestar general, anorexia, **pérdida de 4kg** y sensación de inestabilidad cefálica con náuseas. En la analítica destacaba Hb 115 g/L (v.n.:120-170 g/L) , plaquetas $93 \times 10^9/L$ y **lactato** de 24 mg/dL. Se disminuyó la RBV a 1000 mg c/24h. El 12/5/2003 presentaba mejoría del estado general y disminución de las molestias digestivas. Peso estable de 76Kg. El ácido láctico había aumentado a 32 mg/dL y la Hb era de 101 g/L. Se redujo la RBV a 600 mg/día y se modificó la pauta de TARV evitando DDI y D4T. Se le recomendó 3TC/TDF/NVP.

En visita del 11/06/2003 explicaba haber dejado el TARV los 10 días posteriores a la visita anterior con clara mejoría del estado general y del

cuadro abdominal. Toleraba bien la nueva pauta de TARV en combinación con IFN/RBV, tenía buen apetito y se encontraba mejor de ánimo. El lactato se había normalizado (18 mg/dL) y la Hb había aumentado a 116 g/L, por lo que la RBV se aumentó a 800 mg/día.

998	1	AZT;	02/05/1995	14/01/1997
	2	3TC;D4T;IDV;	14/01/1997	20/12/2000
	3	3TC;D4T;EFV;	21/12/2000	07/02/2001
	4	3TC;D4T;NVP;	07/02/2001	15/05/2001
	5	ATV;D4T;DDI;	28/03/2003	

20/02/2004: refería haber aumentado 6 Kg de peso y que la **lipoatrofia** de la cara había mejorado tras la retirada del último TARV.

1040	1	AZT;DDC;	03/10/1993	28/10/1997
	2	3TC;D4T;IDV;	28/10/1997	24/11/1999
	3	3TC;D4T;EFV;	24/11/1999	07/04/2000
	4	3TC;D4T;NVP;	07/04/2000	14/11/2000
	5	DDI;NFV;	14/11/2000	19/09/2002
	6	D4T;DDI;NFV	19/09/2002	25/06/2003
	7	DDI;NFV;TDF;	25/06/2003	

Paciente que inició tratamiento para el VHC (genotipo 3, RNA 616000. Estadio 1) el día 19/09/2002: interferón pegilado alfa-2b 100mcg/semana y ribavirina 800mg/día. Estable de su infección por VIH (CD4 28,1%, CV < 200), realizaba TARV con DDI;D4T;NFV. Peso 57Kg. El día 23/01/2003 tenía una Hb 103 g/L, **lactato 24** mg/dL. El 24/2/2003 se sentía muy cansada, desanimada y con poco apetito. Su peso se había reducido a 51Kg. Había presentado un cuadro de gastroenteritis aguda la semana anterior. En la analítica destacaba: GOT/GPT/GGT 54/37/20 UI/L, **aumento de enzimas pancreáticas** amilasa/lipasa 492/598 UI/L. El día 15/03/03 finalizó el tratamiento para el VHC y el RNA del VHC se negativizó. El 23/03/2003 su estado general había mejorado, si bien pesaba sólo 47 kg. El 25/06/2003 (3 meses tras finalizar IFN/RBV), las enzimas pancreáticas seguían aumentadas (amilasa/lipasa 463/287 UI/L), estaba preocupada por los **cambios corporales** y le costaba engordar (53Kg). Por ello, manifestó su voluntad de modificar la pauta de TARV y se decidió cambiar a DDI;TDF;NFV. El 12/09/2003 las enzimas pancreáticas se habían normalizado.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1074	1	3TC;IDV;	01/02/1998	26/03/1998
	2	3TC;D4T;RTV;	26/03/1998	10/01/2002
	3	D4T;DDI;NVP;	10/01/2002	17/03/2004

4/9/2002: **PNP: mínimas molestias** que se controlaba con vit B.

8/01/2003: la PNP a nivel de EEII se mantenía estable. La tolerancia y adherencia al TARV era buena: CD4 273 (12,1%) CV 239.

El 17/3/2004 se cambió el TARV por fracaso virológico.

1142	1	D4T;DDI;EFV;	11/03/2001	21/06/2004
------	---	--------------	------------	------------

7/6/2004: clínicamente refería depresión, pérdida de peso, y cambios compatibles con **LPA en la cara** unilateral.

21/06/2004: explicaba sensación de cansancio los últimos tres meses. Última analítica: CD4: CV<200, lactato 30 mg/dL (resto normal). Se cambió el tratamiento por la presencia de **hiperlactatemia sintomática**.

1198	1	D4T;DDI;NFV;	25/11/1998	07/05/2001
	2	D4T;DDI;NVP;	07/05/2001	10/09/2004

2/06/2003: presentaba clínica incipiente de **PNP**. Estable desde el punto de vista de lipoatrofia. Buena tolerancia y adherencia. CD4 819, CV 3200. Genotipo: RT 62,75,103,181,190 PRT 46, 63. Tras comentar las opciones, se decidió mantener el mismo tratamiento.

3/06/2004: CD4 336 (28%) CV 2570. Dado el empeoramiento de la PNP y la persistencia de CV detectable, se decidió cambiar el TARV a 3TC;TDF;ATV/r.

1258	1	AZT;DDC;	21/07/1995	04/12/1997
	2	3TC;D4T;IDV;	04/12/1997	14/04/1998
	3	D4T;NFV;NVP;	15/04/1998	24/03/1999
	4	3TC;D4T;NVP;	24/03/1999	17/07/2000
	5	D4T;DDI;IDV;RTV;	17/07/2000	12/03/2001
	6	D4T;DDI;LPV/r;	06/06/2001	01/09/2004

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1258		Paciente que en visita de control el 12/08/2004 presentaba lesiones cutáneas en extremidades inferiores y parestesias. El electromiograma indicaba polineuropatía mixta con predominio de afectación de fibra pequeña, sugiriendo polineuropatía tóxica, secundaria a fármacos . El paciente estaba recibiendo TARV con DDI+D4T desde el año 2000 (D4T/DDI/IDV/RTV del 17/07/2000 al 12/03/2001 y D4T/DDI/LPV/r desde el 6/6/2001). Además había iniciado isoniazida (Cemidon® 300 mg/24h) 15 días antes por una tuberculosis pulmonar.		
1306	1	D4T;DDI;NVP;	08/07/1999	09/01/2004
		<p>9/01/2004: paciente en tratamiento antirretroviral con D4T;DDI;NVP, asociado a interferón/ribavirina los últimos 3 meses. En el control del tercer mes post-inicio de IFN/RBV la paciente refería encontrarse anímicamente muy decaída, requiriendo tomar antidepresivos (citalopram). Presentaba astenia marcada, anorexia intensa (peso 45Kg) y sensación nauseosa con vómitos diarios y sensación de hinchazón abdominal, así como dolor a nivel de epigastrio que había mejorado con omeprazol. La analítica mostraba: GOT/GPT/GGT 152/93/1699, FALC 1134, BI 3,3 / directa 1,2), lipasa 848 UI/L (amilasa normal), Na 131, K 3,2, Hb 11, plaquetas 67000, tiempo protrombina 78%, albúmina 35 g/L. Se suspendió tanto el TARV como IFN/RBV.</p> <p>La paciente precisó ingreso hospitalario por pancreatitis (del 13/01/04 al 9/02/2004), que se atribuyó a toxicidad por fármacos. Se realizó CPRE para descartar litiasis (negativa) y TAC de control que objetivó lesión compatible con angioma hepático a nivel de lóbulo hepático izquierdo. Al alta la paciente presentaba amilasa de 404 UI/L y lipasa de 824 UI/L. Presentó asimismo una descompensación icterico-ascítico-edematosa de su hepatopatía de base causada por la pancreatitis, que mejoró con diuréticos. Al alta presentaba una función hepática: tiempo de protrombina 82%, BI 3'6 (directa 2'2), albúmina 35g/L, No ascitis. ASAT/ALAT 145/87 UI/L, FALC 1672 UI/L y GGT 747 UI/L.</p> <p>El 5/04/2004 reinició TARV con AZT;3TC;NFV.</p>		

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1308	1	AZT;	15/06/1993	15/07/1994
	2	D4T;DDI;IDV;	25/07/1997	11/01/2001
	3	3TC;D4T;DDI;	11/01/2001	10/09/2004

10/09/2004: en visita de control, refería adelgazamiento y pronunciación de **lipoatrofia** (por lo demás estable), así como una tendencia creciente de hipertrigliceridemia e **hiperlactatemia** (23 mg/dL en mayo/2004). Tras valorar la situación, se modificó el TARV a TDF;3TC;EFV. Unos días más tarde, se cambió EFV por NVP debido a toxicidad neurológica.

El 14/04/2005 refería estabilización de los cambios corporales y se remitió a cirugía estética.

1319	1	3TC;D4T;DDI;	12/11/1997	03/04/2003
	2	3TC;DDI;NVP;	03/03/2004	

2/09/2003: refería notar en los últimos 5-6 meses **lipoatrofia facial incipiente** con algo de lipoacúmulo central. Infección por VIH estable: CD4 894, CV 24. Tras comentar las opciones, se decidió mantener el mismo tratamiento.

3/03/2004: presentaba lipoatrofia y acúmulo dorsocervical evidentes (programado para intervención por Cir. Plástica), además de una cierta **hipoestesia plantar**, triglicéridos y colesterol aumentados pero estables, CD4 770, CV 173. Se modificó D4T por NVP.

1328	1	D4T;DDI;IDV;	15/07/1997	22/06/1999
	2	D4T;DDI;NVP;	22/06/1999	06/02/2003

6/02/2003: presentaba **lipoatrofia moderada** de cara, extremidades y nalgas, sin lipoacúmulo. Se le suspendió el TARV (protocolo de paradas estructuradas). El TARV se reinició el 11/11/2003, modificando D4T por TDF, ya que el paciente deseaba una pauta de una vez al día.

1403	1	D4T;DDI;EFV;	23/04/2002	23/04/2002
	2	D4T;DDI;NVP;	24/04/2002	13/05/2002
	3	D4T;DDI;LPV/r;	13/05/2002	04/08/2003

1403 4/8/2003: Clínica de **LPD mixta** de evolución bastante rápida desde mayo. Buena tolerancia y adherencia. CD4 427, CV<200. Dado el problema de LPD y al no haber presentado ningún fracaso a regimenes previos, se modificó el TARV a TDF+3TC.

1535	1	D4T;DDI;IDV;	19/12/1997	30/11/1999
	2	3TC;D4T;DDI;	30/11/1999	28/02/2003

Paciente que realizaba TARV con DDI/D4T desde el 19/12/1997. El 28/02/2003 refería haber abandonado el DDI por **parestesias en los pies**, que habían mejorado desde entonces. Había adelgazado y presentaba lipoatrofia en las extremidades. Se le cambió el TARV a 3TC;TDF;EFV.

1543	1	D4T;DDI;NVP;	12/07/1999	24/01/2003
------	---	--------------	------------	------------

24/01/2003: Clínicamente asintomática. Refería **lipoatrofia** de predominio en extremidades inferiores aunque no muy importante. CD4 598 (20,7%), CV<200. Se modificó el TARV a AZT;3TC;NVP.

1591	1	AZT;DDC;IDV;	13/01/1997	28/05/1998
	2	3TC;D4T;NFV;	28/05/1998	15/02/2000
	3	D4T;DDI;NVP;	15/02/2000	08/11/2000
	4	D4T;DDI;SAS;	08/11/2000	20/11/2002
	5	D4T;DDI;RTV;SQV;	20/11/2002	15/09/2003
	6	DDI;LPV/r;TDF;	15/09/2003	

28/04/1997: TARV con AZT + DDC + indinavir. Infección por MAI en tratamiento con etambutol, ciprofloxacino y claritromicina. T4: 57 (2.3%). Refería parestesias tolerables en los pies. Se le recomendó tratamiento con vitamina B6.

16/09/1998: control. Buen cumplimiento. T4 (6,5%) 126, CV 1774. Continuaba con el tratamiento para MAI. Presentaba síntomas de **polineuropatía periférica** relativamente bien tolerados.

27/08/1999: CD4 323 CV 3310. Clínica de PNP estable.

28/07/2000: refería parestesias en calcetín e hiperestesia a la exploración.

7/07/2002: clínica estable de PNP. CD4 1076(15,9%), CV 587. Episodio de varicela el mes anterior.

5/05/2004: el paciente refería astenia de larga evolución, agudizada en los últimos meses (posteriormente diagnosticado de linfoma de Hodgkin). Peso 48,9Kg. Anímicamente algo decaído. Buena adherencia al tratamiento. Se quejaba de parestesias a nivel infrarrotuliano (antecedentes de PNP) y disestesias. Se reinstauró tratamiento con Hidroxil B®.

1644	1	3TC;EFV;TDF;	04/11/2002	14/11/2002
	2	3TC;DDI;TDF;	14/11/2002	07/03/2003
	3	D4T;DDI;TDF;	07/03/2003	23/09/2004

15/12/2003: la analítica mostraba un **lactato**: 43 mg/dL (asintomático).

26/09/2004: Control. Hacía meses que no se visitaba, explicaba que tomaba bien la medicación pero no la toleraba bien: clínica de **PNP** activa que podía atribuirse a DDI y D4T. No hipertrigliceridemia. Cambios corporales leves consistentes con **LPA periférica**. Al no haber evidencia de fracaso en el pasado, se pautó Viread® + Trizivir®.

1649	1	DDI;	06/06/1995	06/06/1997
	2	3TC;AZT;IDV;	06/06/1997	27/05/1999
	3	D4T;DDI;NFV;NVP;	27/05/1999	09/10/1999
	4	D4T;DDI;EFV;NFV;	09/10/1999	07/07/2000
	5	D4T;DDI;EFV;	07/07/2000	9/2004

En septiembre 2004 ingresó en otro centro por un cuadro de acidosis láctica secundaria al TARV con DDI+D4T, que se resolvió al suspender el TARV.

1706	1	3TC;AZT;	15/01/1998	15/01/1999
	2	D4T;DDI;NFV;	15/01/1999	28/01/2004

26/07/2003: Lipoatrofia facial leve.

28/01/2004: Control. Tolerancia y adherencia correctas. **Lipoatrofia** facial y en glúteos. CD4 717, CV 20. Se sustituyó el D4T por TDF.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1844	1	D4T;DDI;EFV;	04/07/2002	03/02/2003

3/02/2003: Control. Adherencia correcta. El paciente refería **lipoatrofia**, a pesar de que ésta no se observó en la exploración física. CV <200, CD4 223 (resto normal). Se sustituyó D4T por TDF.

1967	1	3TC;D4T;	03/04/1997	28/01/1998
	2	3TC;D4T;IDV;	28/01/1998	02/02/1998
	3	3TC;D4T;SQV;	02/02/1998	11/11/1998
	4	3TC;D4T;NVP;	11/11/1998	26/03/2003
	5	D4T;DDI;TDF;	26/03/2003	31/07/2003

Paciente en TARV con D4T/DDI/TDF desde el 26/03/2003 (había estado recibiendo D4T desde el inicio de su TARV el 3/04/1997, en diferentes combinaciones). Cuatro meses después, el 31/07/2003 presentaba clínica de astenia intensa, pérdida de apetito y de peso, por lo que se sustituyó D4T por ATV (DDI/TDF/ATV). A pesar del cambio, al cabo de una semana persistía la clínica, con pérdida adicional de 1kg de peso. La analítica mostraba **hiperlactatemia** (38 mg/dL; v.n. 5-22 mg/dL). Se suspendió el TARV y se le prescribió carnitina, vitamina B1 y B2 de 4 a 6 semanas. Un mes y medio después el lactado se había normalizado y la clínica había mejorado, aunque persistía el cansancio. Se reinició TARV con TDF y LPV/r.

1969	1	D4T;DDI;NVP;	01/06/1999	28/05/2003
------	---	--------------	------------	------------

Paciente que recibía TARV con D4T;DDI;NVP desde el 01/06/1999 con buen control virológico. El 28/05/2003 se observó discreto **aumento de lipasas** en la analítica, por lo que se decidió modificar el TARV a 3TC;AZT;NVP.

2063	1	D4T;DDI;NVP;	17/09/1999	28/02/2003
------	---	--------------	------------	------------

15/10/2002: refería clínica de PNP en aumento. Buena tolerancia y adherencia. Se planteó valorar cambio a AZT/3TC debido a la **PNP**, aunque finalmente se continuó con el mismo tratamiento.

28/02/2003: CD4 344, CV<20. Finalmente el D4T se sustituyó por TDF.

De los 212 pacientes que recibieron la combinación DDI-D4T, 37 (17%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el periodo de estudio:

- 21 casos de lipodistrofia (9,9%).
- 9 casos de neuropatía periférica (4,2%).
- 3 casos (1,4%) de aumento de las enzimas pancreáticas y un caso (0,5%) de ingreso hospitalario por pancreatitis.
- 3 casos de hiperlactatemia asintomática (1,4%).
- 5 casos de hiperlactatemia sintomática (2,4 %).

Cuatro pacientes presentaron más de un síntoma: dos de ellos LPA+ aum. ác. láctico, uno LPA + PNP y el último LPA+aum.lactato + aum.enz.pancreáticas.

5.5.2.2.3-DDI-TDF:

Durante el periodo de estudio han recibido por lo menos una combinación incluyendo DDI-TDF 370 pacientes.

Tabla 18.- Combinaciones de TARV incluyendo DDI/TDF utilizadas con mayor frecuencia.

Combinación TARV	Nº pacientes que las han recibido
DDI;LPV/r;TDF;	98
DDI;EFV;TDF;	98
DDI;NVP;TDF;	54
3TC;DDI;TDF;	38
ATV;DDI;RTV;TDF;	26
ATV;DDI;TDF;	18
ABA;DDI;TDF;	17
D4T;DDI;TDF;	15
DDI;NFV;TDF;	14
3TC;ABA;DDI;TDF;	7
DDI;LPV/r;RTV;TDF;	6
3TC;DDI;EFV;TDF;	5
APV;DDI;RTV;TDF;	5

Combinación TARV	Nº pacientes que las han recibido
DDI;TDF;	5
DDI;EFV;LPV/r;TDF;	4
DDI;IDV;RTV;TDF;	4
ABA;DDI;LPV/r;TDF;	4
3TC;ATV;DDI;RTV;TDF;	3
3TC;ABA;AZT;DDI;TDF;	3
AZT;DDI;TDF;	3
ABA;D4T;DDI;TDF;	3
3TC;D4T;DDI;TDF;	3
3TC;DDI;NVP;TDF;	2
3TC;DDI;LPV/r;TDF;	3
DDI;RTV;SQV;TDF;	2
3TC;ATV;DDI;TDF;	2
3TC;APV;DDI;RTV;TDF;	2
3TC;DDI;T20;TDF;	2
ATV;DDI;RTV;T20;TDF;	2
D4T;DDI;NVP;TDF;	2
3TC;ABA;AZT;DDI;LPV/r;TDF;	2
Resto de combinaciones	1

Tabla 19.- Detalle de los casos que han presentado toxicidad mientras recibían la combinación DDI/TDF.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
125	1	3TC;D4T;EFV;	29/11/1999	24/02/2000
	2	3TC;D4T;EFV;	24/02/2000	26/05/2000
	3	AZT;DDI;NVP;	26/05/2000	04/03/2003
	4	DDI;TDF;NVP;	04/03/2003	25/07/2003
	5	DDI;LPV/r;TDF;	25/07/2003	
<p>15/04/2004: Control. Tomaba el TARV de forma irregular (cumplimiento de 85%) y toleraba la medicación. CV 19, CD4 301. Clínicamente refería pérdida de peso desde hacía un año (peso 83Kg), con lipodistrofia de predominio facial.</p> <p>Tomaba complejos polivitamínicos para la astenia.</p>				
359	1	3TC;D4T;NFV;NVP;	07/07/1999	17/07/1999
	2	3TC;D4T;NFV;	17/07/1999	07/01/2000
	3	D4T;DDI;EFV;	07/01/2000	20/01/2000
	4	ABA;D4T;DDI;	20/01/2000	29/04/2002
	5	ABA;D4T;DDI;	29/04/2002	09/01/2003
	6	ABA;D4T;DDI;TDF;	09/01/2003	07/10/2003
	7	3TC;ABA;D4T;TDF;	07/10/2003	21/05/2004
	8	LPV/r;	21/05/2004	

20/01/2004: presentaba cuadro reactivo importante secundario a **LPA grave**. Se remitió a Psiquiatría para valoración y a Cir. plástica para valoración de implantes.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
516	1	3TC;AZT;	15/06/1997	15/06/1998
	2	D4T;DDI;IDV;	09/12/1998	15/03/2002
	3	DDI;LPV/r;TDF;	05/08/2003	23/06/2004

Paciente diagnosticado de un seminoma testicular: orquiectomía + quimioterapia (del 1/08/2003 al 15/10/2003: esquema: CDDP días 1-5 +etopósido días 1-5), seguida de radioterapia. Durante este tiempo dejó de tomar el TARV. El médico se planteaba continuar o no con DDI (3ª pauta de TARV:TDF/DDI/LPV/r) según la presencia de parestesias. Tras finalizar la QT tenía 220 CD4 y CV >100.000 copias/mL, por lo que se le recomendó reiniciar el TARV cuanto antes. A los 15 días, la CV había disminuido a 768 copias/mL (CD4: 243/mm³). El paciente era seguido por psiquiatría por depresión/alteración de la conducta con episodios de auto y heteroagresividad, en tratamiento con gabapentina y venlafaxina. El 01/04/2004, se le cambió gabapentina por topiramato debido a que presentaba un **grado importante de parestesias**. El 23/06/2004 se le sustituyó DDI por AZT (CV:199 copias/mL; CD4:222 cél/mm³).

568	1	3TC;D4T;IDV;	01/05/1997	01/09/1998
	2	3TC;D4T;NVP;	01/09/1998	29/04/1999
	3	3TC;AZT;NFV;NVP;	29/04/1999	29/10/1999
	4	D4T;EFV;	29/10/1999	02/10/2000
	5	APV;D4T;DDI;RTV;	27/07/2001	24/04/2002
	6	3TC;ABA;AZT;	24/02/2002	27/02/2003
	7	ATV;DDI;TDF;	27/02/2003	23/06/2003
	8	DDI;LPV/r;RTV;TDF;	23/06/2003	13/05/2004
	9	DDI;LPV/r;TDF;	13/05/2004	17/08/2004

13/05/2004: buena adherencia al TARV. CD4 181 (11%), CV 137.

Clínicamente refería encontrarse globalmente bien, aunque presentaba molestias gastrointestinales que mejoraban con omeprazol. Aumento del perímetro abdominal que se acompañaba de **lipoatrofia** periférica.

Hipertrigliceridemia (TG 683 mg/dL). Se suspendió RTV.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
602	1	AZT;	01/03/1992	15/04/1997
	2	3TC;AZT;IDV;	15/04/1997	31/05/2001
	3	3TC;ABA;AZT;	31/05/2001	11/04/2003
	4	DDI;EFV;TDF;	11/04/2003	

10/11/2003: paciente coinfectado por VIH y VHC. Tomaba y toleraba perfectamente la medicación, persistía enolismo. Se encontraba mucho mejor de estado general, asintomático. CD4 219, CV <200. Infección por VHC: los valores de transaminasas habían disminuido progresivamente, y ya estaban sólo en 65 (AST) y 22 (ALT). **Aumento de enzimas pancreáticas** (amilasa 562 UI/L; lipasa 306 UI/L), sin clínica de pancreatitis, que podría deberse a la interacción de DDI y tenofovir. Se avisó al paciente que en caso de presentar diarrea, vómitos o dolor abdominal, dejara el tratamiento y consultara inmediatamente.

8/03/2004: toleraba bien la medicación. CD4 en aumento (11.1%), CV <200. Enolismo. Creatinina 1.4 mg/dL, amilasa 558 UI/L, lipasa 219 UI/L.

Las enzimas pancreáticas se normalizaron progresivamente a pesar de mantener el mismo TARV: el día 21/6/2004: amilasa 218 UI/L; lipasa 197 UI/L y el día 4/10/2004: lipasa de 131 UI/L.

640	1	AZT;DDI;	15/06/1994	15/12/1994
	2	D4T;RTV;	15/11/1996	20/05/1997
	3	3TC;D4T;IDV;	20/05/1997	01/06/1999
	4	D4T;NFV;NVP;	01/06/1999	02/07/1999
	5	3TC;AZT;NFV;	08/07/1999	07/12/1999
	6	AZT;DDC;SQV;	07/12/1999	24/05/2000
	7	AZT;DDC;RTV;SAS;	24/05/2000	03/01/2002
	8	ABA;D4T;DDI;	03/01/2002	16/01/2002
	9	D4T;DDI;TDF;	26/02/2002	12/05/2003
	10	3TC;D4T;DDI;TDF;	12/05/2003	

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
640		20/11/2003: Infección por VIH estable: CD4 18,7%, CV 2080. El paciente estaba muy preocupado por los cambios de lipoatrofia facial agudizada en los últimos meses. Solicitó cambio de TARV pero era difícil dado su estudio de resistencia, intolerancia previa a abacavir y poca disponibilidad para entrar en un protocolo de ensayo. Se decidió disminuir la dosis de D4T y ver la evolución.		
		26/3/2004: continuaba preocupado por los cambios de lipoatrofia y la delgadez (no podía ser sometido a cirugía reparadora facial por falta de grasa).		
650	1	AZT;DDI;	26/10/1992	01/06/1998
	2	3TC;D4T;IDV;	08/01/1999	19/01/2000
	3	3TC;ABA;D4T;	19/01/2000	01/02/2000
	4	3TC;D4T;NFV;	01/02/2000	13/02/2003
	5	DDI;EFV;TDF;	13/02/2003	07/03/2003
		07/03/2003: paciente coinfectado por VIH y VHC. Presentaba problemas graves de agresividad por efavirenz y aumento de enzimas pancreáticas y vómitos con el DDI. Se cambió el TARV por: 3TC;LPV/r;TDF.		
		Evolución de las enzimas pancreáticas:		
		28/01/2003: amilasa 316 UI/L; lipasa 91 UI/L.		
		27/02/2003: amilasa 582 UI/L; lipasa 357 UI/L.		
		19/06/2003: amilasa 413 UI/L; lipasa 226 UI/L.		
		23/10/2003: amilasa 383 UI/L; lipasa 161 UI/L.		
		23/03/2004: amilasa 342 UI/L; lipasa 42 UI/L.		
725	1	AZT;	28/06/1991	09/05/1994
	2	DDC;	09/05/1994	15/05/1997
	3	3TC;D4T;SQV;	15/05/1997	01/06/2002
	4	ABA;EFV;TDF;	13/08/2002	15/10/2002
	5	ABA;DDI;TDF;	15/10/2002	16/08/2004

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
725		16/08/2004: Control. Clínicamente refería astenia, sin otras incidencias. CD4 406, CV 23. Presentaba buena tolerancia y adherencia al TARV. Sin embargo, la analítica mostraba: AST/ALT/GGT 77/80/122 UI/L, FALC 393 UI/L, así como un aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa 175 UI/L; lipasa 214 UI/L). Dada la alteración de la bioquímica pancreática y el antecedente de pseudoquiste pancreático, se modificó el DDI por D4T.		
745	1	AZT;	01/01/1994	18/12/1997
	2	3TC;D4T;IDV;	18/12/1997	01/07/1998
	3	3TC;D4T;NFV;	01/07/1998	13/02/2001
	4	ABA;AZT;DDI;	13/02/2001	02/06/2003
	5	DDI;NVP;TDF;	12/06/2003	27/01/2004
		13/10/2003: presentaba clínica leve de PNP . Buena tolerancia y adherencia. CD4 292, CV 39500. El 27/1/2004 se cambió el TARV por fracaso virológico.		
787	1	3TC;AZT;	17/05/1995	24/11/1997
	2	D4T;DDI;IDV;	24/11/1997	16/03/1998
	3	D4T;DDI;SQV;	16/03/1998	20/07/1999
	4	D4T;DDI;RTV;SQV;	20/07/1999	26/07/1999
	5	D4T;DDI;SQV;	26/07/1999	03/07/2001
	6	3TC;ABA;AZT;	03/07/2001	25/09/2002
	7	DDI;EFV;TDF;	25/09/2002	29/10/2004
		16/06/2003: Control. CD4 27,4%, CV <200. Buen estado general. Había estado de baja dos meses por problemas depresivos. Se notaba cambios importantes de lipoacúmulo a nivel cervical y lipoatrofia en EEII.		
806	1	AZT;DDC;	27/02/1997	08/05/2002
	2	3TC;DDI;NVP;	23/04/2003	30/05/2003
	3	DDI;EFV;TDF;	22/05/2003	10/09/2003
		03/07/2003: tomaba bien el TARV. CD4 35,5%, CV 652. Presentó mareos los primeros días. Se notaba cambios de lipoatrofia a nivel facial.		

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
840	1	AZT;DDI;	27/02/1996	10/03/1997
	2	3TC;D4T;RTV;	10/03/1997	25/06/1999
	3	3TC;D4T;NFV;	25/06/1999	02/09/2002
	4	DDI;EFV;TDF;	02/09/2002	26/05/2003

26/05/2003: empezaba nuevo TARV (DDI;LPV/r;TDF;TMC125). CD4: 554 y CV: 13127. Presentaba signos de **lipodistrofia** en extremidades y nalgas.

28/04/2004: sin cambios clínicos. CD4: 788 y CV<50 copias. Manifestaba su deseo de corregir la lipoatrofia facial, por lo que se le remitió a cir. plástica.

883	1	3TC;D4T;IDV;RTV;	21/08/1997	01/12/2000
	2	3TC;ABA;D4T;	01/12/2000	29/12/2000
	3	3TC;D4T;EFV;	29/12/2000	19/04/2001
	4	3TC;D4T;IDV;RTV;	19/04/2001	20/06/2001
	5	D4T;DDI;IDV;	21/06/2001	12/06/2001
	6	3TC;AZT;IDV;NVP;	05/03/2002	18/03/2002
	7	3TC;DDI;LPV/r;	18/03/2002	01/08/2002
	8	D4T;TDF;	14/09/2002	13/01/2003
	9	D4T;DDI;TDF;	13/01/2003	28/05/2003

Paciente que había estado recibiendo su 9ª pauta de TARV con D4T/DDI/TDF desde el 13/01/2003. El 20/05/2003, cuatro meses después, refería cuadro de náuseas, vómitos y diarreas de 3-4 días de evolución. Una determinación de **ácido láctico** mostraba valores elevados: **40 mg/dL** (v.n. 5-22 mg/dL). Se le suspendió el TARV, reiniciándolo posteriormente con DDI/TDF/EFV.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
979	1	AZT;	20/06/1994	12/11/1996
	2	D4T;SQV;	12/11/1996	10/06/1997
	3	3TC;AZT;IDV;	10/06/1997	03/04/1998
	4	3TC;D4T;IDV;	18/08/1998	20/04/1999
	5	3TC;D4T;NFV;	20/04/1999	28/03/2000
	6	D4T;DDI;NVP;	28/03/2000	07/08/2001
	7	ABA;D4T;NVP;	07/08/2001	15/10/2001
	8	D4T;NVP;TDF;	07/11/2001	13/11/2002
	9	3TC;DDI;EFV;TDF;	13/11/2002	13/05/2003

Presentó una **elevación de las enzimas pancreáticas** que mejoró tras la suspensión de DDI.

Evolución de las enzimas pancreáticas:

	Día	Amilasa	Lipasa	Cr (mg/dL)
	29/04/2002	-	162	1,5
	02/09/2002	473	167	1,6
Inicio DDI/TDF	13/11/2002			
DDI/TDF	21/01/2003	-	161	1,5
DDI/TDF	28/04/2003	-	874	1,7
DDI/TDF	09/05/2003	-	874	1,7
Fin DDI/TDF	13/05/2003			
	29/05/2003	1247	870	1,5
	19/06/2003	730	621	1,6
	04/08/2003	-	239	1,8

19/08/2003: buena tolerancia y adherencia al nuevo TARV. CD4 474, CV 59200 (discreto aumento). En la analítica destacaba lipasa 239 UI/L. La ecografía abdominal mostraba un hígado normal sin calcificaciones pancreáticas. Valorando las distintas opciones de tratamiento en función del genotipo, se decidió mantener el mismo TARV.

Este paciente había presentado ya anteriormente pancreatitis que se atribuyó a DDI que recibió del 28/3/2000 al 7/8/2001, con vómitos y elevación de enzimas pancreáticas (amilasas 1200 UI/L y lipasas 1200 UI/L). Refería enolismo moderado.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1349	1	3TC;D4T;IDV;	30/07/1997	09/12/2002
	2	DDI;EFV;TDF;	09/12/2002	16/04/2004

Paciente que presentaba el 16/04/2004 un **aumento asintomático de las enzimas pancreáticas** (amilasa 448 UI/L, lipasa 498 UI/L) probablemente en relación con hipertrigliceridemia (TG 415 mg/dL), aunque también había estado recibiendo DDI/TDF/EFV desde el 09/12/2002 hasta el 24/3/1004, fecha en que se suspendió por nefrotoxicidad. También se suspendió el gemfibrozilo, que se reinició en abril 2004. A los 2 meses, presentaba unos TG de 249 mg/dL y las enz. pancreáticas se habían normalizado. Es probable una contribución del TARV tanto directamente como indirectamente a través de un aumento de los TG. Presencia de **lipodistrofia**.

1451	1	3TC;ABA;NFV;	23/01/2002	08/10/2002
	2	3TC;NVP;TDF;	08/10/2002	22/11/2002
	3	3TC;DDI;TDF;	22/11/2002	

1/07/2003: Clínica incipiente de **PNP**. CV 4160. Se continuó con el mismo tratamiento y se solicitó genotipado (Mala adherencia).

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1516	1	3TC;D4T;IDV;	30/04/1997	15/03/1998
	2	3TC;AZT;IDV;	15/03/1998	22/02/2001
	3	3TC;AZT;IDV;RTV;	22/02/2001	12/06/2003
	4	DDI;NVP;TDF;	12/06/2003	

1/07/2004: CD4 (13,7%): 232, CV: < 200. amilasa/lipasa: 334/256 UI/L (no dolor abdominal). A pesar de la buena respuesta virológica-inmunológica, las **enzimas pancreáticas iban aumentando**. Se le propuso al paciente un cambio de medicación pero prefería mantener el mismo TARV dado que la tolerancia era buena.

29/11/2004: sin cambios. T4 (12,5%): 180, CV: < 20. Analítica: amilasa/lipasa: 130/235 UI/L (no dolor abdominal). El paciente insistía en mantener el tratamiento por la comodidad para la adherencia.

20/04/2005: sin cambios clínicos. CD4: 250 y CV<20 copias. Analítica: lipasa 132 UI/L. Mismo tratamiento.

Evolución de las enzimas pancreáticas

Día	Amilasa (UI/L)	Lipasa (UI/L)	Cr (mg/dL)
04/12/2002	-	174	1,2
10/03/2003	-	132	1,1
03/09/2003	139	165	1,3
13/01/2004	516	647	1,1
14/06/2004	334	256	1,2
10/11/2004	130	235	1,2
04/04/2005	91	132	1,0

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1644	1	3TC;EFV;TDF;	04/11/2002	14/11/2002
	2	3TC;DDI;TDF;	14/11/2002	07/03/2003
	3	D4T;DDI;TDF;	07/03/2003	23/09/2004

15/12/2003: la analítica mostraba un **lactato**: 43 mg/dL (asintomático).

26/09/2004: Control. Hacía meses que no se visitaba, explicaba que tomaba bien la medicación pero no la toleraba bien: clínica de **PNP** activa que podía atribuirse a DDI y D4T. No hipertrigliceridemia. Cambios corporales leves consistentes con **LPA periférica**. Al no haber evidencia de fracaso en el pasado, se pautó Viread® + Trizivir®.

1664	1	DDI;LPV/r;TDF;	08/08/2002	03/07/2003
	2	DDI;FPV;RTV;TDF;	04/06/2004	

30/03/2004: Infección VIH estable: CD4 28,1%, CV<200. Buen estado general. Tomaba y toleraba bien el tratamiento, aunque estaba preocupada por los cambios de **lipoatrofia facial**. Se realizó interconsulta a cir. plástica.

1823	1	3TC;AZT;	15/07/1997	24/01/2003
	2	3TC;DDI;EFV;TDF;	24/01/2003	22/05/2004

23/04/2004: Control. Buena tolerancia y adherencia. CV 43400, CD4 195. Clínicamente refería discreta mejoría de **parestesias** a nivel de cara externa de tobillo y EII, sin afectación motora. Realizaba tratamiento con vitamina B. **Lipoatrofia** global sin lipoacúmulo.

6/05/2004: Genotipo: 67, 100, 103, 184, 215, 219. IP libre (63, 77). De momento el paciente prefería no cambiar de TARV.

8/06/2004: suspendió de forma voluntaria TARV el 22 de mayo, notando una mejoría importante desde el punto de vista de la PNP. Tras las opciones de TARV comentadas, se decidió prescribir Kaletra® en monoterapia.

27/08/2004: se realizó electromiograma que indicaba presencia de neuropatía periférica axonopática asimétrica de grado mínimo o leve.

Nº Pac	Nº orden TARV	Combinaciones de TARV empleadas hasta la actual	Inicio	Fin
1830	1	AZT;DDI;	15/04/1995	15/07/1996
	2	AZT;DDI;IDV;	15/07/1996	15/07/2002
	3	3TC;DDI;TDF;	15/07/2002	14/07/2003
	4	ATV;EFV;TDF;	14/07/2003	08/09/2003
	5	ATV;NVP;TDF;	08/09/2003	20/09/2003
	6	ATV;DDI;RTV;TDF;	01/10/2003	

13/01/2004: Clínicamente estable. Tomaba y toleraba la medicación. Refería **lipodistrofia facial** que le acomplejaba. Se solicitó interconsulta a cir. plástica.

1940	1	AZT;DDI;	03/11/1994	16/10/1995
	2	D4T;IDV;	09/11/1995	14/11/1996
	3	D4T;RTV;	14/11/1996	08/05/1997
	4	3TC;D4T;RTV;	08/05/1997	23/07/1997
	5	3TC;D4T;SQV;	23/07/1997	03/06/1998
	6	D4T;NFV;NVP;	03/06/1998	25/06/1999
	7	ABA;D4T;DDI;EFV;	25/06/1999	04/02/2000
	8	3TC;ABA;DDI;EFV;	04/02/2000	29/12/2000
	9	ABA;DDI;LPV/r	29/12/2000	18/07/2002
	10	3TC;ABA;AZT;DDI;LPV/r;TDF;	18/07/2002	

22/07/2004: Clínicamente asintomático. Tomaba y toleraba la medicación, con buen control del VIH. Se solicitó interconsulta a cirugía plástica por la presencia de **lipodistrofia de predominio facial**.

De los 370 pacientes que recibieron la combinación DDI-TDF, 22 (5,9%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el periodo de estudio:

- 13 casos de lipodistrofia (3,5%).
- 4 casos de neuropatía periférica (1,1%).
- 6 casos (1,6 %) de aumento de las enzimas pancreáticas.

- 1 caso de hiperlactatemia sintomática (0,3%).
- 1 caso de hiperlactatemia sintomática (0,3%).

Tres pacientes presentaron más de un síntoma: hiperlactatemia + LPA, parestesias + LPA y aum. enz. pancreáticas + LPA.

No se han estimado directamente relacionados con la combinación DDI/TDF los casos de lipodistrofia, así como los de neuropatía periférica en pacientes que hubieran recibido previamente otros TARV asociados con este tipo de toxicidad. Tampoco se han considerado los pacientes 602 y 1516, tal como se comentará en el apartado discusión (pág 195).

5.5.3- Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos.

Tabla 20.- Potenciales interacciones halladas: asociaciones clasificadas como contraindicadas o no recomendadas.

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Paciente
Anticonceptivos orales	estradiol+noretisterona	lopinavir	245
	etinilestradiol	nevirapina	856
	etinilestradiol	nevirapina	863
	etinilestradiol	nevirapina	1758
	estradiol	nevirapina	365
Antimigrañosos	dihidroergotamina	efavirenz	858
	dihidroergotamina	nelfinavir	1518
Antivirales	ribavirina	didanosina	498
	ribavirina	didanosina	531
	ribavirina	didanosina	735
	ribavirina	didanosina	767
	ribavirina	didanosina	983
	ribavirina	didanosina	1040
	ribavirina	didanosina	1141
	ribavirina	didanosina	1306
Deshabitua ción tabaco	bupropión	ritonavir	1672
Disuasivos alcohólicos	disulfiram	ritonavir	1210
Gastroprotectores	omeprazol	atazanavir	139
	omeprazol	atazanavir	689
	omeprazol	atazanavir	734
	omeprazol	atazanavir	795
	omeprazol	atazanavir	883
	omeprazol	atazanavir	1364
	omeprazol	atazanavir	1962
	pantoprazol	atazanavir	249
Hipolipemiantes	simvastatina	atazanavir	139
	simvastatina	indinavir/ritonavir	201
	simvastatina	Indinavir/ritonavir	734

5.5.3.1- Asociaciones contraindicadas o no recomendadas

Se han documentado 30 asociaciones contraindicadas en 28 pacientes. Dos de los pacientes recibieron un IP potenciado junto con simvastatina.

5.5.3.1.1- Asociaciones contraindicadas con estatinas:

Tabla 21.- Asociaciones contraindicadas con estatinas.

Fármaco	TARV	Paciente
simvastatina	atazanavir	139
simvastatina	indinavir/ritonavir	201
simvastatina	Indinavir/ritonavir	734

Como puede observarse, tres pacientes recibieron simvastatina en algún momento en combinación con inhibidores de la proteasa. Sin embargo, no se observó toxicidad muscular, a pesar de que alguno de ellos recibió adicionalmente fibratos.

5.5.3.1.2- Asociaciones contraindicadas con inhibidores de la bomba de protones.

Tabla 22.- Asociaciones contraindicadas con inhibidores de la bomba de protones.

Fármaco	TARV	Pacientes
omeprazol	atazanavir	139, 689, 734, 795, 883, 1364 y 1962
pantoprazol	atazanavir	249

Estos fármacos son muy utilizados por estos pacientes. Ocho pacientes han utilizado algún inhibidor de la bomba de protones en combinación con atazanavir. Esta asociación está contraindicada por riesgo de fracaso virológico.

Sin embargo, como puede observarse en la tabla 23, todos los pacientes habían fracasado previamente a múltiples TARV, por lo que es muy difícil valorar una posible interacción de este tipo.

Tabla 23.- Pacientes que recibieron atazanavir junto con inhibidores de la bomba de protones.

Nº de Paciente	Nº orden TARV	Combinación TARV	Inicio	Fin
139	1	AZT;DDI;	15/05/1995	15/11/1996
139	2	AZT;DDI;RTV;	15/11/1996	15/03/1997
139	3	AZT;DDI;SQV;	15/03/1997	15/06/1997
139	4	3TC;D4T;IDV;	15/06/1997	15/10/1997
139	5	3TC;D4T;NVP;	15/10/1997	20/03/1999
139	6	D4T;DDI;EFV;	21/05/1999	17/02/2000
139	7	D4T;DDI;NFV;	17/02/2000	08/06/2000
139	8	3TC;ABA;D4T;DDI;	08/06/2000	27/11/2002
139	9	DDI;LPV/r;TDF;	27/11/2002	24/02/2003
139	10	ATV;DDI;TDF;	24/02/2003	
689		Diversos TARV incluyendo AZT, DDI, 3TC, D4T, NFV, IDV, EFV, SQV, RTV y NVP. Mala adherencia.	1994	29/07/2004
689	n	3TC;ATV;AZT;	29/07/2004	
734	1	AZT;	19/12/1994	29/11/1995
734	2	AZT;DDI;	29/11/1995	07/02/1997
734	3	3TC;D4T;IDV;	07/02/1997	17/06/1998
734	4	3TC;IDV;NVP;	17/06/1998	14/10/1998
734	5	AZT;IDV;NVP;	14/10/1998	28/06/2000
734	6	AZT;IDV;NVP;RTV;	28/06/2000	10/11/2004
734	7	ABA;ATV;D4T;RTV;	10/11/2004	
795	1	3TC;AZT;IDV;	14/03/1995	03/08/1998
795	2	D4T;NFV;NVP;	03/08/1998	15/11/1999
795	3	D4T;EFV;SAS;	15/11/1999	18/01/2001
795	4	ABA;AZT;LPV/r;RTV	18/01/2001	24/10/2001
795	5	APV;DDI;RTV;TDF;	24/10/2001	04/04/2002
795	6	3TC;APV;DDI;LPV/r;	04/04/2002	16/07/2002
795	7	3TC;ABA;APV;AZT;DDI;LPV/r;	16/07/2002	18/11/2002
795	8	DDI;LPV/r;RTV;TDF;	18/11/2002	24/03/2003
795	9	ATV;DDI;SQV;T20;	24/03/2003	22/08/2003
795	10	ATV;DDI;RTV;T20;TDF;	22/08/2003	07/07/2004

Nº de Paciente	Nº orden TARV	Combinación TARV	Inicio	Fin
795	11	D4T;LPV/r;T20;	23/08/2004	13/10/2004
795	12	3TC;D4T;RTV;T20;TPV;	13/10/2004	
883	1	3TC;D4T;IDV;RTV;	21/08/1997	01/12/2000
883	2	3TC;ABA;D4T;	01/12/2000	29/12/2000
883	3	3TC;D4T;EFV;	29/12/2000	19/04/2001
883	4	3TC;D4T;IDV;RTV;	19/04/2001	20/06/2001
883	5	D4T;DDI;IDV;	21/06/2001	12/06/2001
883	6	3TC;AZT;IDV;NVP;	05/03/2002	18/03/2002
883	7	3TC;DDI;LPV/r;	18/03/2002	01/08/2002
883	8	D4T;TDF;	14/09/2002	13/01/2003
883	9	D4T;DDI;TDF;	13/01/2003	28/05/2003
883	10	DDI;EFV;TDF;	29/05/2003	16/09/2003
883	11	ATV;D4T;RTV;TDF;	16/09/2003	
1364	1	AZT;DDI;	09/01/1996	04/11/1996
1364	2	AZT;DDI;IDV;	05/11/1996	16/02/1998
1364	3	3TC;D4T;IDV;	17/02/1998	31/12/2000
1364	5	DDI;LPV/r;TDF;	22/07/2002	02/09/2002
1364	6	APV;DDI;RTV;TDF;	09/09/2002	04/12/2003
1364	7	ATV;DDI;RTV;TDF;	04/12/2003	
1962	1	AZT;	01/11/1993	01/09/1994
1962	2	AZT;DDC;	01/09/1994	01/05/1997
1962	3	3TC;D4T;IDV;	01/05/1997	21/06/1999
1962	4	3TC;D4T;NVP;	21/06/1999	03/12/1999
1962	5	3TC;AZT;EFV;	03/12/1999	30/04/2002
1962	7	3TC;ATV;AZT;	24/12/2003	
249	1	AZT;	15/01/1990	15/01/1994
249	2	AZT;DDI;	15/01/1994	15/01/1996
249	3	3TC;AZT;IDV;	15/01/1996	15/01/1998
249	4	3TC;D4T;SQV;	15/01/1998	15/01/2000
249	5	3TC;AZT;NFV;	15/01/2000	19/01/2001
249	6	D4T;DDI;NVP;	19/01/2001	15/03/2001
249	7	ABA;D4T;LPV/r;	18/12/2001	25/12/2001
249	8	DDI;NVP;TDF;	04/10/2002	22/01/2004
249	9	ATV;DDI;RTV;TDF;	22/01/2004	

Paciente 689 – fracaso virológico en paciente poco adherente al TARV. Durante el tratamiento conjunto con atazanavir+omeprazol la CV se mantuvo alrededor de 10.000 copias/mL. El paciente tenía un virus resistente, tras diversos TARV con mala adherencia.

Paciente 883 – posible fracaso virológico con la asociación de atazanavir + Omeprazol:

Paciente que empezó su 11ª combinación de TARV: D4T/TDF/ATV/RTV el 27/04/2004. El 26/05/2005 consultó por náuseas que se iniciaron a las 2 semanas de empezar el TARV, asociadas a dos episodios de vómitos en la última semana, sin epigastralgias, junto con dolor en la parte baja del abdomen. Debido a estas molestias, lo tomó conjuntamente con omeprazol. El 26/08/2004 presentaba fracaso virológico con CV 33.900 copias/mL (recuento de CD4: 450 células/mm³). Posteriormente, estas molestias fueron atribuidas a citalopram, fármaco que se había iniciado también en las últimas semanas.

Paciente 1364– asociación de ATV con omeprazol sin indicios de fracaso virológico:

Evolución de la carga viral y linfocitos CD4:

Fecha	CV (copias/mL)	CD4 (cél/mm ³)	TARV
7/11/03	27	341	APV;DDI;RTV;TDF;
13/01/04	19	336	ATV;DDI;RTV;TDF;
25/05/04	19	434	ATV;DDI;RTV;TDF;
9/09/04	199	300	ATV;DDI;RTV;TDF;
1/12/04	19	256	ATV;DDI;RTV;TDF;
25/01/05	19	377	ATV;DDI;RTV;TDF;
29/03/05	3110	189	*

*Se había interrumpido el TARV a voluntad de la paciente por diversos, entre ellos la intolerancia digestiva.

4/12/2003: la paciente presentaba problemas de toxicidad gastrointestinal por IP y hepatotoxicidad por NVP. Hepatopatía crónica VHC. El día 25/11/2003 se le cambió el TARV por problemas de adherencia (elevado número de comprimidos) e intolerancia en forma de diarrea (APV/RTV/DDI/TDF). CD4 341 (17%), CV de 27 copias/mL. Se sustituyó APV/RTV por ATV/RTV 300/100 mg c/24h. En la visita del 26/01/2004 refería haber suspendido provisionalmente el TARV del 4 al 12 de enero por intolerancia digestiva (problema que presentaba periódicamente). El día 14 lo reinició con omeprazol con mejor tolerancia. La exploración física mostraba ligero dolor en hipocondrio derecho y la analítica de control una moderada hepatitis colestásica (GOT/GPT/GGT/FA 217/133/234/359 UI/L), con Bi normal. CV-VIH<20 copias/mL (se adjuntan análisis). Se orientó como una alteración de la función hepática probablemente causada por el TARV en una paciente con factores de riesgo debidos a la co-infección por el VHC. En la visita del 11/02/2005 refería haber dejado de nuevo el temporalmente el TARV por intolerancia digestiva y lo había retomado la última semana. CD4 16,8%, CV<20. Solicitaba realizar una parada estructurada de tratamiento.

Paciente 1962 – asociación de ATV con omeprazol sin indicios de fracaso virológico:

Paciente que inició su 7ª pauta de TARV: 3TC/AZT/ATV el 24/12/2003. Presentaba molestias digestivas, por lo que lo estuvo tomando en combinación con omeprazol, por lo menos desde febrero hasta octubre de 2004. Sin embargo, la CV permaneció indetectable a lo largo de todos los controles.

Paciente 139 – asociación de ATV con omeprazol con repercusión difícil de establecer.

Evolución de la carga viral y linfocitos CD4:

Fecha	CV (copias/mL)	CD4 (cél/mm ³)	TARV
7/02/03	49	309	DDI;LPV/r;TDF;
8/04/03	199	332	ATV;DDI;TDF;
16/06/03	199	300	ATV;DDI;TDF;
17/09/03	199	372	ATV;DDI;TDF;
2/10/03	81	300	ATV;DDI;TDF;
15/12/03	199	372	ATV;DDI;TDF;
11/05/04	199	313	ATV;DDI;TDF;
13/08/04	199	354	ATV;DDI;TDF;
22/12/04	652	264	ATV;DDI;TDF;
5/04/05	259	307	ATV;DDI;TDF;

07/02/2003: tolerancia y adherencia correctas. Refería sensación de peso retroesternal constante, de intensidad leve, que no relacionaba con esfuerzos ni con movimientos respiratorios. Sensación de hormigueo en plantas y en palmas tras el inicio del último TARV (DDI/TDF/LPV/r, desde 27/11/02). Dislipemia con Col 266 mg/dL, LDL 92 mg/dL, Triglicéridos 577 mg/dL, glucosa 122 mg/dL. En tratamiento con pravastatina/simvastatina. Presencia de lipodistrofia. Cardiopatía isquémica crónica, con doble by-pass. Se solicitó atazanavir como uso compasivo para minimizar la dislipemia. El 24/02/2003 se inició ATV;DDI;TDF (ATV 400 mg/día; DDI 250 mg/día; TDF 300 mg/día). En la visita del 01/07/2003 refería buena tolerancia y adherencia. El 02/10/2003 la analítica mostraba: Col 292 mg/dL y triglicéridos normales.

En la visita del 24/2/2003 refería estar tomando omeprazol, junto con el resto de medicación (simvastatina, bisoprolol, ac. acetilsalicílico). Se desconoce durante cuanto tiempo lo estuvo tomando.

Paciente 249 – asociación de ATV con omeprazol con repercusión difícil de establecer.

Evolución de la carga viral y linfocitos CD4:

Fecha	CV (copias/mL)	CD4 (cél/mm ³)	TARV
14/01/04	41800	209	DDI;NVP;TDF;
14/07/04	39500	220	ATV;DDI;RTV;TDF;*
19/08/04	41100	146	ATV;DDI;RTV;TDF;*
30/11/04	19	207	ATV;DDI;RTV;TDF;*
13/03/05	19	412	ATV;DDI;RTV;TDF;*

*ATV/RTV 300/100 mg; DDI 200 mg; TDF 300 mg una vez al día.

El 22/01/04, tras estudio de resistencias, se decidió cambiar el TARV a ATV;DDI;RTV;TDF. La paciente no volvió a visitarse hasta el 30/07/2004 por problemas familiares. Sólo se tomó la medicación durante 3 meses y fue bien tolerada. El 19/08/04 se reinició el TARV. En esta visita, la paciente refería tomar pantoprazol, aunque se desconoce hasta cuando lo estuvo tomando.

Paciente 734 – asociación de ATV con omeprazol con repercusión difícil de establecer.

Evolución de la carga viral y linfocitos CD4:

Fecha	CV (copias/mL)	CD4 (cél/mm ³)	TARV
21/10/04	40	535	AZT;IDV;NVP;RTV;
10/11/04			Inicia ABA;ATV;D4T;RTV;
18/02/05	13600	560	*

*Había dejado el TARV

10/11/2004: Clínicamente refería astenia que atribuía a su cardiopatía isquémica (fumador activo). Había presentado episodios de angor con esfuerzo importante en los últimos meses con algún consumo de Cafinitrina®. Buena tolerancia y adherencia. En la analítica destacaba TG 510 mg/dL, AST/ALT/GGT 79/76/1516 U/L, CD4 535, CV 40 copias/mL. Refería estar en tratamiento desde hacía tiempo

con simvastatina. Infección por VHC. Tras estudio de resistencias (PRT naïve, RT con mutaciones 41,210,103 y 215 con un cambio C, probablemente transicional), se modificó el TARV a ATV;RTV;D4T;ABA y se sustituyó simvastatina por pravastatina. En la visita del 07/03/2005 refería haber presentado un cuadro de gastroenteritis en relación a una trasgresión dietética (durante este tiempo no tomó el TARV). Analítica: T4 (20,1%) 560, CV: 13600 copias/mL.

En la visita del 10/11/2004 refería estar tomando omeprazol, aunque se desconoce durante cuanto tiempo lo estuvo tomando.

Paciente 795 – asociación de ATV con omeprazol con repercusión difícil de establecer.

Evolución de la carga viral y linfocitos CD4:

Fecha	CV (copias/mL)	CD4 (cél/mm ³)	TARV
23/01/03	320.000	43	DDI;LPV/r;RTV;TDF;
23/06/03	698.000	94	ATV;DDI;SAQ;T20;
29/08/03	808.000	61	ATV;DDI;SAQ;T20;
27/11/03	967.000	44	ATV;DDI;RTV;T20;TDF;
01/03/04	1.000.000	30	ATV;DDI;RTV;T20;TDF;
13/10/04	216.000	36	D4T;LPV/r;T20;

En la visita del 21/5/2004 refería estar tomando omeprazol, aunque se desconoce hasta cuando lo estuvo tomando. Ya a principios del 2003 refería molestias digestivas. Se le realizó una fibrogastroscoopia que mostró esofagitis leve, sin hernia de hiato. Se le prescribió omeprazol 20 mg c/12h.

El 29/08/2003, tras estudio de resistencias, se cambió el TARV a ATV;DDI;RTV;T20;TDF. El estudio mostró resistencia a todos los fármacos, por lo que se le incluyó en el ensayo clínico de suero hiperinmune.

En Agosto del 2004 ingresó por fiebre e insuficiencia renal, por lo que se suspendió TDF. Se modificó el TARV a D4T;LPV/r;T20.

5.5.3.1.3- Asociaciones contraindicadas con estrógenos

Tabla 24.- Pacientes que recibieron asociaciones contraindicadas con estrógenos

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Grupo TARV	Paciente
Anticonceptivos orales	estradiol+noretisterona	lopinavir	IP	245
Anticonceptivos orales	etinilestradiol	nevirapina	ITINN	856
Anticonceptivos orales	etinilestradiol	nevirapina	ITINN	863
Anticonceptivos orales	etinilestradiol	nevirapina	ITINN	1758
Terapia hormonal	estradiol	nevirapina	ITINN	365

No se ha observado evidencia de interacción con importancia clínica en ninguna de estas pacientes.

5.5.3.1.4- Asociaciones contraindicadas con antimigrañosos derivados de la ergotamina

Tabla 25.- Pacientes que recibieron asociaciones contraindicadas con derivados de la ergotamina.

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Grupo TARV	Paciente
Antimigrañosos	dihidroergotamina	efavirenz	ITINN	858
Antimigrañosos	dihidroergotamina	nelfinavir	IP	1518

Caso 1518 – toxicidad tetrazepam y ergotamínicos en paciente tratado con nelfinavir

Paciente diagnosticado de encefalopatía por VIH por prueba de imagen (RM craneal) compatible, que en los controles había seguido sin grandes cambios en la extensión ni en la impresión diagnóstica. El 1/4/2003 acudió a urgencias por empeoramiento del deterioro cognitivo, con sensación de mareo, embotamiento, cefalea, inestabilidad, discurso incoherente, falta de concentración y enlentecimiento psicomotor de 3 días de evolución. Los días previos,

aproximadamente 22-25 de marzo, refería ingesta de ergotamínicos (4 comp en 2 días) y 1 comp de tetrazepam dos noches seguidas. El paciente requirió ingreso hospitalario. En la exploración no se evidenciaba nueva focalidad neurológica ni otros signos tales como fiebre o proceso asociado. Presentaba buena respuesta al TARV con DDI/TDF/NFV, con recuento de CD4 superior a 500 cél/mm³ y CV indetectable. Se realizó punción lumbar sin hallazgos a destacar. El TAC craneal tampoco mostró hallazgos de interés. A lo largo del ingreso presentó mejoría clínica con disminución del enlentecimiento psicomotriz. Al alta se le insistió en evitar el consumo de benzodiazepinas y ergotamínicos.

5.5.3.1.5- Asociaciones no recomendadas con ribavirina:

Tabla 26.- Pacientes que recibieron asociaciones no recomendadas con ribavirina.

Fármaco	TARV	Paciente
ribavirina	didanosina	498
ribavirina	didanosina	531
ribavirina	didanosina	735
ribavirina	didanosina	767
ribavirina	didanosina	983
ribavirina	didanosina	1040
ribavirina	didanosina	1141
ribavirina	didanosina	1306

La mitad de los pacientes que recibieron esta asociación presentaron algún tipo de toxicidad.

Caso 735 – hiperlactatemia sintomática relacionada con la asociación de DDI con ribavirina:

Paciente coinfectado por VIH y VHC, en TARV incluyendo DDI (Protocolo DINAM) desde mayo 2003 hasta octubre 2003. Había estado recibiendo D4T desde septiembre de 1999, fármaco que continuaba tomando en marzo del 2005. El

12/05/2003 inició tratamiento para el VHC con peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina (RBV) 1200 mg/día. En la visita de control el 31/10/2003 se le suspendió el tratamiento con IFN/RBV por plaquetopenia (38000 cél/mm^3) (a pesar de dosis matizada de Pegasys® 135 mcg/semana) e hiperlactatemia sintomática (28 mg/dL; v.n: 5-22 mg/dL) y se añadieron vitaminas. Se modificó el TARV suspendiendo el DDI. Quince días después, presentaba mejoría de las molestias digestivas, con menor intensidad de las diarreas y de los vómitos aunque persistía la sensación de saciedad y en alguna ocasión náuseas. Posteriormente se resolvió la sintomatología.

Caso 983 - pérdida de peso y aumento del lactato con la combinación de ribavirina y DDI/D4T: paciente en TARV con 3TC/D4T/DDI desde el 15/05/1998, que inició tratamiento para el VHC el 8/4/2003 con interferón/ribavirina (Pegintron® 150 mcg/sem y ribavirina 1200 mg/día). En el control del 25/04/2003 refería mala tolerancia al tratamiento con síndrome gripal intenso tras el pinchazo de interferón con fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de 4 kg y sensación de inestabilidad cefálica con náuseas. En la analítica destacaba Hb 11,5 mg/dL, plaquetas $93 \times 10^9/L$ y lactato de 24 mg/dL. Se disminuyó la RBV a 1000 mg c/24h. El 12/5/2003 presentaba mejoría del estado general y disminución de las molestias digestivas, aunque persistía la sensación nauseosa. Peso estable de 76Kg. El ácido láctico había aumentado a 32 mg/dL y la Hb era de 101 g/L. Se redujo la RBV a 600 mg/día y se modificó la pauta de TARV evitando DDI y D4T. Se le recomendó 3TC/TDF/NVP. En visita del 11/06/2003 explicaba haber dejado el TARV los 10 días posteriores a la visita anterior con clara mejoría del estado general y del cuadro abdominal. Toleraba bien la nueva pauta de TARV en combinación con IFN/RBV, tenía buen apetito y se encontraba mejor de ánimo. El lactato se había normalizado (18 mg/dL) y la Hb había aumentado a 116 g/L, por lo que la RBV se aumentó a 800 mg/día.

Caso 1040 – aumento de enzimas pancreáticas, lactato y lipoatrofia con la asociación de DDI + D4T + ribavirina:

Paciente que inició tratamiento para el VHC (genotipo 3, RNA 616000, estadio 1) el día 19/09/2002: interferón pegilado alfa-2b 100 mcg/semana y ribavirina 800 mg/día. Estable de su infección por VIH (CD4 28,1%, CV < 200), realizaba TARV con DDI;D4T;NFV. Peso 57Kg. El día 23/01/2003 tenía una Hb 103 g/L, lactato 24 mg/dL. El 24/2/2003 se sentía muy cansada, desanimada y con poco apetito. Su peso se había reducido a 51Kg. Había presentado un cuadro de gastroenteritis aguda la semana anterior. En la analítica destacaba: GOT/GPT/GGT 54/37/20 UI/L, aumento de enzimas pancreáticas amilasa/lipasa 492/598 UI/L. El día 15/03/03 finalizó el tratamiento para el VHC y el RNA del VHC se negativizó. El 23/03/2003 su estado general había mejorado, si bien pesaba sólo 47 kg. El 25/06/2003 (3 meses tras finalizar IFN/RBV) se encontraba estable de su infección por VIH (CD4 33,3%). Las enzimas pancreáticas seguían aumentadas (amilasa/lipasa 463/287 UI/L), estaba preocupada por los cambios corporales y le costaba engordar (53Kg). Por ello, la paciente manifestó su voluntad de modificar la pauta de TARV y se decidió cambiar a DDI;TDF;NFV.

Caso 1306 - ingreso hospitalario por pancreatitis en paciente tratada con la asociación de DDI + D4T + ribavirina:

9/01/2004: paciente en tratamiento antirretroviral con DDI;D4T;NVP, asociado a interferón/ribavirina los últimos 3 meses. En el control del tercer mes post-inicio de IFN/RBV la paciente refería encontrarse anímicamente muy decaída, requiriendo tomar antidepresivos (citalopram). Presentaba astenia marcada, anorexia intensa (peso 45Kg) y sensación nauseosa con vómitos diarios y sensación de hinchazón abdominal, así como dolor a nivel de epigastrio que había mejorado con omeprazol. La analítica mostraba: GOT/GPT/GGT 152/93/1699 U/L, FALC 1134 U/L, BI 3,3 mg/dL / directa 1,2 mg/dL, lipasa 848 UI/L (amilasa normal), Na 131 mEq/L, K 3,2 mEq/L, Hb 11 mg/dL, plaquetas $67 \times 10^9/L$, tiempo protrombina 78%, albúmina 35

g/L. Se suspendió tanto el TARV como IFN/RBV.

La paciente precisó **ingreso hospitalario por pancreatitis** (del 13/01/04 al 9/02/2004), que se atribuyó a toxicidad por fármacos. Se realizó CPRE para descartar litiasis (negativa) y TAC de control que objetivó lesión compatible con angioma hepático a nivel de lóbulo hepático izquierdo. Al alta la paciente presentaba amilasa de 404 UI/L y lipasa de 824 UI/L. Presentó asimismo una descompensación icterico-ascítico-edematosa de su hepatopatía de base causada por la pancreatitis, que mejoró con diuréticos. Al alta presentaba una función hepática: tiempo de protrombina 82%, BI 3'6 (directa 2'2) mg/dL, albúmina 35 g/L, Sin ascitis. ASAT/ALAT 145/87 U/L, FALC 1672 U/L y GGT 747 U/L. El 5/04/2004 reinició TARV con AZT;3TC;NFV.

5.5.3.1.6- Asociaciones no recomendadas con fármacos para deshabitación del tabaco/enolismo:

Tabla 27.- Pacientes que recibieron asociaciones no recomendadas con fármacos para deshabitación del tabaco/enolismo.

Fármaco	TARV	Paciente
bupropión	ritonavir	1672
disulfiram	ritonavir	1210

No se han observado incidencias en estos pacientes. Cabe destacar que los tres pacientes recibían el ritonavir como potenciador farmacocinético a dosis bajas (100 mg c/12h-24h).

5.5.3.2- Interacciones que pueden justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica

Tabla 28.- Potenciales interacciones halladas: asociaciones clasificadas como: "potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis , monitorización farmacocinética o clínica (eficacia o toxicidad)". Se presentan asociadas por grupo terapéutico, indicando en número de pacientes que han utilizado la combinación.

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
AINEs	paracetamol	zidovudina	37
	ibuprofeno	zidovudina	15
	ibuprofeno	ritonavir	7
	naproxeno	zidovudina	5
	diclofenaco	ritonavir	4
	indometacina	ritonavir	2
	Total:
Analgésicos opiáceos	metadona	lopinavir	56
	metadona	abacavir	43
	metadona	zidovudina	37
	metadona	ritonavir	21
	metadona	efavirenz	17
	metadona	nelfinavir	15
	metadona	nevirapina	8
	metadona	atazanavir	6
	paracetamol+codeína	zidovudina	1
	dextropropoxifeno	indinavir	1
	fentanilo	lopinavir	1
	fentanilo	nevirapina	1
	Total:
Antagonistas del calcio	amlodipino	nevirapina	6
	amlodipino	efavirenz	3
	amlodipino	lopinavir	3
	amlodipino	ritonavir	2
	amlodipino	atazanavir	2
	diltiazem	atazanavir	1
	nifedipino	ritonavir	1
	diltiazem	ritonavir	1
	nifedipino	nevirapina	1
	Total:

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Antiácidos	almagato	atazanavir	1
	almagato	zalcitabina	1
	antiácidos	estavudina	1
Total:	3
Antiadenoma prostático/Alopecia androgénica	finasterida	indinavir	1
	finasterida	nelfinavir	1
Total:	2
Antiarrítmicos	flecainida	efavirenz	1
	amiodarona	nevirapina	1
	amiodarona	efavirenz	1
Total:	3
Antibióticos	cotrimoxazol	lamivudina	119
	cotrimoxazol	zidovudina	62
	dapsona	didanosina	10
	dapsona	zidovudina	5
	dapsona	estavudina	4
	claritromicina	ritonavir	3
	claritromicina	lopinavir	3
	claritromicina	atazanavir	1
	levofloxacino	didanosina	1
	trimetoprim	lamivudina	1
	aminoglucósidos	tenofovir	1
	dapsona	amprenavir	1
Total:	211
Anticoagulantes orales	acenocumarol/warfarina	efavirenz	4
	acenocumarol/warfarina	lopinavir	3
	acenocumarol/warfarina	nelfinavir	1
	acenocumarol/warfarina	ritonavir	1
	acenocumarol/warfarina	atazanavir	1
Total:	10
Anticonceptivos orales	norgestrel	nevirapina	1
	etinilestradiol	efavirenz	1
Total:	2

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Anticonvulsivantes	valproico, ácido	zidovudina	8
	clonazepam	nevirapina	7
	clonazepam	ritonavir	6
	valproico, ácido	didanosina	5
	clonazepam	efavirenz	5
	fenitoína	lopinavir	4
	clonazepam	lopinavir	4
	clonazepam	indinavir	4
	clonazepam	saquinavir-CGD	3
	fenitoína	nevirapina	2
	valproico, ácido	ritonavir	2
	gabapentina	efavirenz	2
	oxcarbazepina	ritonavir	2
	oxcarbazepina	nevirapina	2
	valproico, ácido	nelfinavir	2
	fenitoína	ritonavir	2
	clonazepam	nelfinavir	2
	carbamacepina	ritonavir	2
	fenitoína	zidovudina	2
	fenobarbital	lopinavir	1
	carbamacepina	nelfinavir	1
	fenitoína	nelfinavir	1
	oxcarbazepina	saquinavir	1
fenitoína	efavirenz	1	
carbamacepina	nevirapina	1	
Total:	72
Antidepresivos IRSS	fluoxetina	nevirapina	4
	sertralina	nevirapina	3
	sertralina	lopinavir	2
	fluoxetina	ritonavir	2
	paroxetina	lopinavir	2
	fluoxetina	nelfinavir	1
	paroxetina	ritonavir	1
	sertralina	ritonavir	1
Total:	16

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Antidepresivos IRSS y NA	venlafaxina	ritonavir	8
	venlafaxina	lopinavir	5
	venlafaxina	indinavir	3
	venlafaxina	atazanavir	2
	venlafaxina	efavirenz	1
Total:	19
Antidepresivos tricíclicos	amitriptilina	nevirapina	5
	amitriptilina	efavirenz	3
	amitriptilina	lopinavir	2
	amitriptilina	ritonavir	1
	imipramina	ritonavir	1
Total:	12
Antidepresivos tricíclicos y afines	mirtazapina	lopinavir	11
	mirtazapina	nevirapina	7
	mirtazapina	ritonavir	7
	mirtazapina	indinavir	4
	mirtazapina	efavirenz	4
	trazodona	efavirenz	2
	mirtazapina	nelfinavir	2
	mirtazapina	saquinavir-CGD	1
	trazodona	lopinavir	1
	trazodona	nelfinavir	1
Total:	40
Total antidepresivos:	87
Antidiarreicos	loperamida	ritonavir	5
	loperamida	lopinavir	2
Total:	7
Antifúngicos	fluconazol	zidovudina	5
	fluconazol	nevirapina	4
	voriconazol	efavirenz	1
	voriconazol	lopinavir	1
	voriconazol	saquinavir-CGD	1
	anfotericina B	zidovudina	1
Total:	13
Antigotosos	alopurinol	didanosina	9
Total:	9

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Antihipertensivos	carvedilol	lopinavir	1
	carvedilol	nevirapina	1
	doxazosina	ritonavir	1
	amilorida+hidroclorotiazida	zidovudina	1
Total:	4
Antimigrañosos	dihidroergotamina	nevirapina	1
Total:	1
Antiprotozoarios	pirimetamina	zidovudina	11
	sulfadiazina	zidovudina	4
	pirimetamina	ritonavir	4
	metronidazol	lopinavir	2
	atovaquona	lopinavir	2
	sulfadiazina	lamivudina	2
	metronidazol	didanosina	1
	atovaquona	nelfinavir	1
Total:	27
Antipsicóticos	olanzapina	ritonavir	7
	olanzapina	nevirapina	6
	olanzapina	lopinavir	4
	risperidona	lopinavir	4
	haloperidol	nevirapina	2
	haloperidol	ritonavir	2
	olanzapina	nelfinavir	2
	olanzapina	indinavir	2
	haloperidol	indinavir	1
	risperidona	ritonavir	1
	haloperidol	saquinavir-CGD	1
	haloperidol	nelfinavir	1
	haloperidol	lopinavir	1
Total:	34
Antivirales	ribavirina	zidovudina	15
	ribavirina	estavudina	13
	interferón alfa-2b	zidovudina	9
	interferón alfa-2b pegilado	zidovudina	6
	interferón alfa-2a pegilado	zidovudina	2
	ganciclovir	lamivudina	2
	ganciclovir	didanosina	2

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Antivirales (cont.)	foscarnet	lamivudina	1
	ganciclovir	zidovudina	1
Total:	51
B-bloqueantes	propranolol	didanosina	6
	bisoprolol	nevirapina	2
	propranolol	ritonavir	2
	bisoprolol	atazanavir	1
	bisoprolol	lopinavir	1
Total:	12
Benzodiacepinas	lorazepam	lopinavir	22
	alprazolam	efavirenz	13
	lorazepam	ritonavir	12
	alprazolam	nevirapina	8
	clorazepato dipotásico	nevirapina	7
	alprazolam	ritonavir	6
	alprazolam	lopinavir	5
	alprazolam	nelfinavir	4
	lorazepam	nelfinavir	4
	diacepam	efavirenz	4
	diacepam	lopinavir	2
	tetrazepam	nevirapina	2
	diacepam	nelfinavir	2
	clorazepato dipotásico	nelfinavir	2
	clorazepato dipotásico	efavirenz	2
	clorazepato dipotásico	saquinavir-CGD	1
	flurazepam	amprenavir	1
	flurazepam	efavirenz	1
	halazepam	efavirenz	1
	bromazepam	ritonavir	1
	bromazepam	nevirapina	1
	bromazepam	lopinavir	1
	tetrazepam	nelfinavir	1
	bromazepam	fosamprenavir	1
diacepam	atazanavir	1	
Total:	105

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Corticoides	prednisona	efavirenz	13
	prednisona	nevirapina	4
	prednisona	lopinavir	4
	dexametasona	lopinavir	2
	dexametasona	nevirapina	2
	dexametasona	ritonavir	1
	prednisona	atazanavir	1
	dexametasona	nelfinavir	1
	prednisona	nelfinavir	1
	dexametasona	efavirenz	1
Total:	30
Deshabitación tabaco	bupropión	nevirapina	4
	bupropión	lopinavir	1
Total:	5
Digitálicos	digoxina	didanosina	1
	digoxina	lopinavir	1
Total:	2
Disfunción eréctil	sildenafil	lopinavir	4
	vardeñafilo	nevirapina	2
	sildenafil	ritonavir	2
	vardeñafilo	lopinavir	2
	sildenafil	atazanavir	1
	sildenafil	efavirenz	1
	sildenafil	nelfinavir	1
	sildenafil	nevirapina	1
	vardeñafilo	nelfinavir	1
	sildenafil	amprenavir	1
Total:	16
Disuasivos alcohólicos	disulfiram	abacavir	1
	disulfiram	lopinavir	1
Total:	2
Gastroprotectores	omeprazol	ritonavir	21
	omeprazol	indinavir	4
Total:	25
Hipoglucemiantes orales	glibenclamida	efavirenz	3
	glibenclamida	lopinavir	1
	gliclazida	efavirenz	1
Total:	5

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Hipolipemiantes	pravastatina	efavirenz	26
	gemfibrozilo	lopinavir	21
	pravastatina	ritonavir	14
	gemfibrozilo	ritonavir	13
	atorvastatina	nevirapina	10
	pravastatina	indinavir	7
	pravastatina	nelfinavir	7
	atorvastatina	efavirenz	6
	atorvastatina	lopinavir	6
	simvastatina	nevirapina	3
	simvastatina	efavirenz	2
	atorvastatina	atazanavir	2
	pravastatina	saquinavir-CGD	2
	pravastatina	amprenavir	1
	gemfibrozilo	nelfinavir	1
	bezafibrato	lopinavir	1
	atorvastatina	saquinavir-CGD	1
	atorvastatina	nelfinavir	1
	atorvastatina	indinavir	1
	atorvastatina	fosamprenavir	1
atorvastatina	amprenavir	1	
gemfibrozilo	lopinavir	1	
Total:	128
Hormonas tiroideas	levotiroxina	lopinavir	3
	levotiroxina	atazanavir	2
	levotiroxina	ritonavir	2
	levotiroxina	saquinavir-CGD	1
	levotiroxina	fosamprenavir	1
Total:	9
Inmunosupresores	ciclosporina	efavirenz	3
	ciclosporina	nevirapina	2
	ciclosporina	lopinavir	1
	ciclosporina	tenofovir	1
	micofenolato	lopinavir	1
	tacrolimus	efavirenz	1
	tacrolimus	lopinavir	1
Total:	10

Grupo terapéutico	Fármaco	TARV	Nº pacientes
Otros	zolpidem	ritonavir	4
ansiolíticos/hipnóticos	zolpidem	efavirenz	2
	zolpidem	nevirapina	2
	zolpidem	lopinavir	1
	Total:	9
Psicoestimulantes	metilfenidato	nevirapina	1
Total:	1	
Terapia hormonal	testosterona	lopinavir	4
	terapia hormonal	nevirapina	2
	terapia hormonal	efavirenz	2
	testosterona	efavirenz	2
	terapia hormonal	lopinavir	1
	nandrolona	lopinavir	1
	estradiol	nelfinavir	1
	testosterona	nevirapina	1
Total:	14	
Tuberculostáticos	rifampicina	efavirenz	15
	isoniacida	abacavir	9
	rifabutina	lopinavir	8
	etambutol	didanosina	5
	isoniacida	didanosina	4
	rifampicina	didanosina	3
	isoniacida	estavudina	3
	rifabutina	ritonavir	2
	rifampicina	nevirapina	2
	rifabutina	amprenavir	1
	rifabutina	atazanavir	1
	rifabutina	indinavir	1
	rifabutina	nelfinavir	1
	cicloserina	efavirenz	1
	protionamida	efavirenz	1
	Total:	57

5.5.3.2.1- Inmunosupresores

Han recibido este tipo de fármacos cuatro pacientes, de los cuales tres eran transplantados (casos 529, 634, 1649) y el último (671) tomaba ciclosporina por un cuadro de aplasia medular y no presentó incidencias.

Tabla 29.- Pacientes que tomaron inmunosupresores en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Grupo TARV	Número de Pacientes	Pacientes
ciclosporina	efavirenz	ITINN	3	529, 634, 1649
ciclosporina	lopinavir	IP	1	634
ciclosporina	nevirapina	ITINN	2	529, 671
ciclosporina	tenofovir	ITIANt	1	634
micofenolato	lopinavir	IP	1	634
tacrolimus	efavirenz	ITINN	1	634
tacrolimus	lopinavir	IP	1	634

Caso 634 - toxicidad por ciclosporina en paciente tratado con LPV/r y EFV:

Paciente coinfectada por VIH y VHC, sometida a un transplante ortotópico de hígado (TOH) el 23/03/2003. Tras el TOH, se reinició su TARV habitual: DDI/TDF/EFV. El manejo de los inmunodepresores fue difícil requiriéndose dosis altas de ciclosporina para obtener unos niveles correctos. Al alta, la paciente recibía prednisona 20 mg c/24h y ciclosporina 800 mg c/24h.

El 14/04/2003 se le redujo la dosis de ciclosporina a 500 mg c/24h por presentar dolor de cabeza y niveles elevados de ciclosporina (2080 ng/mL: v.n. entre 50-350 ng/mL). Posteriormente los niveles de CyA fueron adecuados. Sin embargo, la paciente presentaba persistencia de su dolor de cabeza e intolerancia digestiva a EFV con sensación de náuseas y dolor epigástrico. De hecho, la paciente refería haber dejado el TARV los últimos 4 días. Se decidió suspender el TARV el 04/08/2003 con sospecha de toxicidad mitocondrial. Se le pautó carnitina, vit B1 y B6. El 8/9/2003 la clínica había mejorado de forma espectacular y los niveles de

CyA permanecían correctos. El día 20/10/2003 se reinició el TARV con EFV y LPV/r (4 cápsulas cada 12 horas). Diez días más tarde, se observaba sobredosificación por ciclosporina con empeoramiento de la función renal. Se suspendió y se sustituyó por micofenolato 1000 mg c/12h y tacrolimus. Debido al tratamiento con LPV/r, la dosis de tacrolimus se ajustó a 0,5 mg semanales.

Caso 529 - niveles bajos de ciclosporina en paciente tratado con EFV/NVP:

Paciente afecto de cirrosis hepática por VHC que ingresó el 13/1/2003 para realizar de forma electiva un TOH. Se inició terapia inmunodepresora con metilprednisolona y ciclosporina (CyA). El día 16 post-TOH se inició TARV con 3TC/ABA/EFV y a los 10 días se sustituyó EFV por NVP por sintomatología depresiva. El informe médico indica la dificultad para la obtención de niveles adecuados de CyA debido a la interacción con EFV y NVP. Al alta presentaba unos niveles de CyA de 218 ng/mL (v.n. 50-350 ng/mL) con 100 mg c/12h.

Caso 1649 - niveles bajos de ciclosporina en paciente tratado con EFV:

Se trata de un paciente de 42 años afecto de cirrosis hepática por VHC y enolismo (inactivo los últimos 2 años), al que se le realizó un transplante de hígado el 18/11/2003. La infección por VIH se había diagnosticado en 1995 y recibía tratamiento con D4T, DDI y EFV, presentando en el momento del transplante una carga viral indetectable y un recuento de CD4 >500 células/mm³. Se realizó inmunosupresión con ciclosporina y prednisona. A partir del día 19 post-transplante, se introdujo el TARV habitual, realizándose niveles diarios de ciclosporina y ajustando la dosis. Al alta, los niveles eran de 149 ng/mL (v.n. 50-350 ng/mL) con una dosis de 150 mg c/12h, por lo que ésta se aumentó a 200 mg c/12h. Dos días después del alta, los niveles continuaban bajos, por lo que la dosis se aumentó a 300 mg c/12h (ver tabla 30).

En diciembre de 2003 ingresó en otro centro por un hematoma intracraneal. Tomaba CyA 600 mg/día y los niveles eran elevados (429 ng/mL), por lo que se

redujo la dosis a 400 mg/día. El cuadro se orientó como de probable origen hipertensivo, dados los factores de riesgo (inmunodepresión por VIH y TOH). La arteriografía cerebral fue normal, no observándose anomalías vasculares ni formaciones aneurismáticas. Presentó buena evolución, persistiendo hemiparesia izquierda.

En septiembre 2004 ingresó nuevamente en otro centro por un cuadro de acidosis láctica secundaria al TARV con DDI+D4T, que se resolvió al suspender el TARV. Tras la suspensión del TARV, la dosis de CyA tuvo que reducirse de 400 a 100 mg/día.

Tabla 30.- Terapia recibida, función renal y evolución de las dosis y niveles de ciclosporina a lo largo del tiempo del caso 1649.

	Noviembre 2003												Diciembre 2004											
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
TOH																								
creatinina (mg/dL)	0,8	1	0,8	1,2	1,6	0,8	0,9	0,8	0,7	0,6	0,6	0,9		0,7		1		1,3		1,3		1,1		
prednis. (mg/día)	200	160	120	80	40	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
CyA (mg/día)			800	800		200		600			1200		1100	900	800	800	800	600	200	200	250	350	400	600
Niveles CyA				200			143		112				472	944		212		1024	439	188	152	149	155	128
micofenol. g/día)		2	2	2		1	1	1	1	2	2	2	2	2	1									
cefepime (g/día)	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4										
teicoplan. (mg/día)	800	800	800	800	400	400	400	400	400	400	400	400	400	400										
fluconazol (mg/día)				100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100										
nistatina															nist									
ciproflo. (mg/día)				800	800	800	800	800	800	800	800	800	800	800										
efavirenz (mg/día)																			600	600	600	600	600	600
estavud. (mg/día)																			60	60	60	60	60	60
didanos. (mg/día)																			400	400	400	400	400	400

5.5.3.2.2- Estatinas

Tabla 31.- Pacientes que tomaron estatinas en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Número de Pacientes
atorvastatina	amprenavir	1
	atazanavir	2
	efavirenz	6
	fosamprenavir	1
	indinavir	1
	lopinavir	6
	nelfinavir	1
	nevirapina	10
	saquinavir-CGD	1
bezafibrato	lopinavir	1
gemfibrozilo	lopinavir	1
	lopinavir	21
	nelfinavir	1
	ritonavir	13
pravastatina	amprenavir	1
	efavirenz	26
	indinavir	7
	nelfinavir	7
	ritonavir	14
	saquinavir-CGD	2
simvastatina	efavirenz	2
	nevirapina	3

Caso 224 - mialgias asociadas a atorvastatina en paciente tratado con LPV/r:

Paciente en TARV con DDI/LPV/r desde el 13/09/2002, que el 11/02/2004 inició tratamiento con atorvastatina 20 mg c/24h por hipercolesterolemia (colesterol total 316 mg/dL; LDL 206 mg/dL). A los 15 días acudió de forma imprevista por presentar mialgias y cansancio de una semana de evolución después de iniciar

atorvastatina, de forma que había dejado de tomarlos los últimos 3 días. Se le cambió por pravastatina 10 mg c/24h, que fue bien tolerada.

5.5.3.2.3- Antivirales

Tabla 32.- Pacientes que tomaron antivirales en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Número de Pacientes
foscarnet	lamivudina	1
ganciclovir	didanosina	2
ganciclovir	lamivudina	2
ganciclovir	zidovudina	1
interferón alfa-2a pegilado	zidovudina	2
interferón alfa-2b	zidovudina	9
interferón alfa-2b pegilado	zidovudina	6
ribavirina	zidovudina	15
ribavirina	estavudina	13

Caso 1480 – aumento de enzimas pancreáticas con la asociación de D4T

+ribavirina:

Paciente coinfectado por VIH y VHC, en TARV con 3TC/D4T/TDF desde el 22/10/2002, que inició tratamiento para el VHC con Pegasys® y RBV 1000 mg c/24h el día 24/04/2003. En la visita de control un mes post-inicio, se apreciaba en la analítica un aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa 1024 UI/L -v.n.:60-400-; lipasa 1281 UI/L -v.n.: 13-60-), con lactato normal (19 mg/dL). A pesar de que esta elevación era asintomática, se decidió sustituir el D4T por ABA y disminuir la dosis de RBV a 400 mg c/24h.

Caso 71 anemia relacionada con la asociación de AZT e

interferón/ribavirina: Paciente de 40 años que había iniciado TARV con Trizivir® el 28/02/1998. El 28/01/2003 inició tratamiento para su infección por VHC

(genotipo 1a, RNA 850.000; biopsia: estadio 2/4, actividad 5/8) con Pegintron® (interferón pegilado) 100 mcg/semana y Rebetol® (ribavirina) 800 mg/día. Su peso era de 65 kg. Presentaba un buen control de su infección por VIH con CV indetectable y recuento de linfocitos CD4 de 611 células/mm³. En la visita de control del 17/03/2003 refería síndrome gripal moderado tras el pinchazo de interferón, junto con astenia y anorexia y pérdida de 3 kg de peso. La analítica mostraba una Hb de 108 g/L (v.n.:120-170 g/L) y un recuento de plaquetas de 93 x10⁹/L, por lo que se redujo la dosis de ribavirina a 600 mg/día. Posteriormente requirió reducción de la dosis de interferón por plaquetopenia (45 x10⁹/L) y la Hb permaneció estable alrededor de 120 g/L, lo que permitió volver a la dosis de 800 mg/día de ribavirina. Al final del tratamiento pesaba 60 kg y el RNA del VHC se había negativizado. Durante el tratamiento requirió antidepresivos (citalopram), por su alteración del estado de ánimo, que dejó al completar el tratamiento con IFN/RBV.

Caso 137 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

paciente con coinfección por VIH y VHC (genotipo 3, estadio 0) que el 02/07/2004 inició tratamiento con Pegintron® 100 mcg/semana y RBV 1000 mg/día. Su peso inicial era de 73 kg. En TARV con Trizivir® desde el 14/03/2002. El 20/07/2004, a los 15 días de haber iniciado el tratamiento con IFN/RBV, mencionaba síndrome gripal moderado tras los dos primeros pinchazos, así como astenia. En la analítica se objetivaba un descenso de la Hb de 4 g/100 mL (de 165 a 127 g/L; v.n.:120-170 g/L) sin clara repercusión clínica, por lo se mantuvo la misma dosis de RBV y se le citó en 15 días. A lo largo del tratamiento la Hb se mantuvo estable con cifras de alrededor de 120 g/L y adelgazó 3 kg, que recuperó posteriormente. El RNA del VHC era negativo al finalizar el tratamiento (junio 2005).

Caso 469 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

Paciente coinfectado por VIH y VHC (genotipo 1, estadio 1), que recibía TARV con Trizivir® desde el 02/11/2001. El 19/06/2003 inició tratamiento para la infección por el VHC con Pegasys® (interferón pegilado) 180 mcg/semana y Copegus® (RBV) 1600 mg/día. Su peso era de 85 kg y sus cifras de Hb de 145 g/L. En el control a los 15 días mencionaba síndrome gripal intenso tras el primer pinchazo con fiebre, artromialgias y astenia. En la analítica destacaba una Hb de 85 g/L (v.n.:120-170 g/L), por lo que se suspendió la RBV y se solicitó un nuevo control analítico a los 15 días. El 24/07/2004 presentaba astenia moderada y había adelgazado 3 kg. La Hb había aumentado a 118 g/L, por lo que se reinició RBV 600 mg/día. A lo largo del tratamiento, las cifras de Hb oscilaron entre 110 y 120 g/L y las dosis de RBV entre 600 y 800 mg/día. El RNA del VHC se negativizó. Al final del tratamiento, la Hb volvió a sus cifras habituales (142 g/L).

Caso 751 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

Caso 751: paciente coinfectado por VIH y VHC (genotipo 3, estadio 4) en TARV con 3TC/AZT/EFV desde el 26/07/2000. El 14/03/2003 inició tratamiento para el VHC con Intron® 3MUI/3 veces por semana y RBV 1200 mg c/24h. Presentaba una cifra de Hb de 143 g/L y un peso al inicio de 80 kg. En visita de control post-inicio el 24/03/2003, se apreciaba en la analítica una reducción de 4 mg/dL en la cifra de Hb: 107 g/L (v.n.:120-170 g/L), con un lactato de 24 mg/dL (v.n.: 5-22 mg/dL). Dado el descenso de Hb y la clínica del paciente, se le redujo a la mitad la dosis de la RBV. El 2/04/2003 la Hb era de 99 g/L y el lactato se había normalizado (15 mg/dL). A lo largo del seguimiento la Hb se mantuvo entre 100 y 120 g/L y la dosis de RBV fue de 600 mg/día. El paciente llegó a adelgazar 8 kg, que recuperó una vez finalizado el tratamiento. El RNA del VHC se negativizó y al finalizar el tratamiento con IFN/RBV la Hb volvió sus valores habituales (153 g/L el 18/03/2004).

Caso 875 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

paciente coinfectado por VIH y VHC (genotipo 4, estadio 2) en TARV con 3TC;AZT;NVP; desde el 26/02/2001. El 13/08/2004 inició tratamiento para el VHC con Pegasys® 180 mcg/semana y RBV 1000 mg c/24h. Su peso habitual era de 65 kg. En el control a los 15 días refería que la primera dosis de IFN había sido bien tolerada pero con astenia. Cuatro días antes de la visita había presentado un cuadro de náuseas y vómitos, con diarrea sin productos patológicos. En la analítica destacaba una Hb de 100 g/L, Hto 30% con 800 neutrófilos/mm³. En el control al mes del inicio, presentaba astenia marcada, con Hb 94 g/L 2700 leucocitos/mm³ y 1400 neutrófilos/mm³. Había dejado de tomar varias dosis de RBV por intolerancia digestiva. Se redujo la dosis de RBV a 600 mg c/24h y se inició citalopram por la sintomatología depresiva. Un mes después, la Hb era de 107 g/L, por lo que se volvió a subir la dosis de RBV. Sin embargo, la paciente abandonó la RBV a las 8 semanas por intolerancia. Finalizó de forma precoz el tratamiento con IFN a las 18 semanas por problemas de tolerancia (astenia y depresión) y no logró negativizar la CV del VHC. Al finalizar el tratamiento había perdido 7 kg de peso. La CV del VIH se mantuvo indetectable, con un recuento de linfocitos CD4 entre 300 y 500/mm³.

Caso 1968 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

Paciente coinfectado por VIH y VHC, en TARV con 3TC/AZT/EFV desde el 03/08/2001. El 20/01/2004 se decidió iniciar tratamiento de su VHC con Pegasys® 180 mcg/semana y RBV 800 mg/día. Su peso era de unos 60 kg. En visita de control 15 días post-inicio, refería síndrome gripal moderado tras el segundo pinchazo, junto con astenia marcada y cefalea de predominio vespertino. Se encontraba bien de apetito, aunque se sentía algo más irritable. En la analítica destacaba una Hb de 91 g/L (v.n.:120-170 g/L), por lo que se decidió reducir la dosis de RBV a la mitad. El 04/03/2004 presentaba un hematocrito del 25%, con

Hb 85 g/L, por lo que se suspendió RBV. No toleró el reinicio de RBV aún a dosis bajas (200 mg c/12h; Hb 85 g/L), por lo que recibió tratamiento solamente con Pegasys®, manteniendo cifras de Hb entre 90 y 110 g/L. El día 9/11/2004 acudió por presentar astenia marcada de 3 semanas de evolución con disnea a moderados esfuerzos. La analítica mostraba anemia marcada con una Hb de 40 g/L y Hto 13%. Requirió **ingreso hospitalario** y soporte transfusional y se suspendieron el IFN y el TARV. El 30/11/2004 se reinició el TARV con una pauta que no tuviera AZT (3TC/TDF/EFV) y el 9/12/2004 se reinició el IFN. La paciente se había ido recuperando y la Hb era de 132 g/L. El RNA-VHC se negativizó y al finalizar el tratamiento la paciente, que había llegado a adelgazar unos 6 kg, volvió a su peso habitual.

Caso 2132 - anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina:

Paciente coinfectado por VIH y VHC (genotipo 3, estadio 4), en TARV con Trizivir®, que el 30/10/2003 inició tratamiento para el VHC con PEG-Intron 100 mcg/semana y RBV 800 mg/día. Su peso era de 56 Kg. En visita de control 2 semanas post-inicio, se apreciaba anemia importante (Hb 88 g/L, Hto 26%), por lo que se decidió suspender la ribavirina y el Trizivir®. El 18/11/2003 la Hb era de 126 g/L y el Hto del 35%. Se reinició solamente el TARV. El 8/01/2004 el paciente refería anorexia, a pesar de que mantenía el peso, la Hb era de 140 g/L, por lo que se reinició la RBV (400 mg/día). La Hb se mantuvo alrededor de 120 g/L hasta el final del tratamiento en abril 2004. El paciente había adelgazado 3 kg y el RNA-VHC se negativizó.

5.5.3.2.4- Metadona

Tabla 33.- Pacientes que tomaron metadona en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Número de Pacientes
metadona	abacavir	43
	atazanavir	6
	efavirenz	17
	lopinavir	56
	nelfinavir	15
	nevirapina	8
	ritonavir	21
	zidovudina	37

Caso 82 - aumento de los requerimientos de metadona en paciente tratado con EFV:

Paciente ex-ADVP en terapia de mantenimiento con metadona. El 24/10/2002 se le cambió su TARV a 3TC/AZT/EFV. En la visita del 18/12/2003 refería que desde que inició este TARV había tenido que incrementar progresivamente la dosis de metadona, por lo que su estado general había empeorado. El 27/02/2004 se le cambió nuevamente el TARV por fracaso virológico a una pauta de 2 análogos +Kaletra®, sin que el paciente refiriera más incidencias respecto a la terapia con metadona.

Caso 436 - toxicidad por EFV +/- posible síndrome de abstinencia en paciente tratado con metadona y EFV:

Paciente ex-ADVP en terapia de mantenimiento con metadona que recibía su segunda pauta de TARV con DDI/TDF/EFV desde el 19/12/2003 (previamente recibió D4T/DDI/NFV). El 21/01/2004 acudió de improviso al Hospital de Día de Infecciones refiriendo problemas neuropsiquiátricos con el EFV, estaba más nervioso y refería cambios espontáneos del estado de ánimo. Se modificó el TARV

sustituyendo EFV por LPV/r (se evitó NVP porque también interaccionaba con metadona). El 5/2/2004 refería mejora clínica tras el cambio de tratamiento.

Caso 1309 - aumento de los requerimientos de metadona en paciente tratado con EFV:

Paciente de 37 años ex-ADVP en terapia de mantenimiento con metadona que inició TARV con DDI/TDF/EFV el 19/02/2004 (CV 5610 copias/mL; CD4: 678 células/mm³) debido a su plaquetopenia (30 x10⁹/L, que con tratamiento con corticoides había aumentado a 84 x10⁹/L). Se le remitió a su CAS para reajustar la dosis de metadona. En visita de control el 16/03/2004 indicaba que le habían tenido que aumentar mucho la dosis de metadona. A pesar de ello seguía muy nervioso. Se le cambió el TARV a 3TC/AZT/NFV. Un mes más tarde presentaba recaída de su adicción a drogas IV.

Caso 1288 - síndrome de abstinencia en paciente tratada con metadona al iniciar NVP:

Paciente de 29 años ex-ADVP en terapia de mantenimiento con metadona que, por estar embarazada, se le cambió su TARV de Trizivir® a AZT;3TC;NVP el 19/5/2003. Al tercer día de iniciar NVP, presentó un síndrome de abstinencia a metadona que duró hasta el 26/5/2003. Además, explicaba que tuvo problemas en su CAS para que le aumentaran la dosis, de manera que se le sustituyó la NVP por NFV, sin que se produjeran más incidencias.

Caso 1473 - síndrome de abstinencia a opiáceos en paciente tratado con metadona en asociación a LPV/r:

Paciente ex-ADVP en pauta de mantenimiento con metadona que realizaba TARV con 3TC/DDI/LPV/r desde el 22/05/2003. En la visita del 23/02/2004 explicaba sensación de nerviosismo, dolor y temblor asociada a falta de metadona, ya que los síntomas mejoraban al tomar la metadona. Se le recomendó aumento de la dosis

de metadona. Sin embargo, el 03/05/2004 volvió de forma no programada explicando clínica de abstinencia a pesar de que le habían aumentado la dosis de metadona de 20 a 65 mg/día. Se intentó reducir la dosis de kaletra® a 2 cáps cada 12 horas, ya que su peso era bajo (56 kg) y sólo tenía mutación 30, valorando ajuste con niveles de LPV. Diez días más tarde acudió de nuevo por persistir el problema a pesar de la reducción de dosis de Kaletra®. Se le cambió el TARV el 10/06/2004 a 3TC/DDI/ATV/RTV. Este TARV fue bien tolerado, sin presentar problemas de ajuste de la dosis de metadona.

Caso 199 – síntomas de abstinencia a opiáceos en paciente tratada conjuntamente con metadona y nelfinavir/ metadona y Trizivir®:

Paciente ex-ADVP en terapia de mantenimiento con metadona. Tomaba 3TC/D4T/NFV desde el 19/12/2001, con problemas de adherencia. En una visita el 15/04/2003 comentaba que estaba desanimada porque creía que la dosis de metadona que llevaba no era suficiente. El 7/07/2004 manifestó su deseo de simplificar la terapia antirretroviral. Se le propuso Trizivir®, a pesar de que según parece lo había estado tomando un par de meses anteriormente (del 26/10/2001 al 18/12/2001) y lo había dejado porque interaccionaba con la metadona. En febrero 2005 presentó una recaída de su adicción a heroína IV y abandonó el TARV. El 3/05/2005 tenía una CV de 755.000 copias/mL.

5.5.3.2.5- Antimicrobianos utilizados como profilaxis de enfermedades oportunistas

Tabla 34.- Pacientes que tomaron antimicrobianos en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Número de Pacientes
aminoglucósidos	tenofovir	1
claritromicina	atazanavir	1
	lopinavir	3
	ritonavir	3
cotrimoxazol	lamivudina	119
	zidovudina	62
dapsona	amprenavir	1
	didanosina	10
	estavudina	4
	zidovudina	5
levofloxacino	didanosina	1
trimetoprim	lamivudina	1

Caso 348 – toxicidad medular por asociación de AZT con otros fármacos mielotóxicos:

Paciente que presentó un ingreso por toxoplasmosis en marzo de 2003 y, por error, estuvo tomando dosis plenas de sulfadiazina + pirimetamina hasta octubre 2003, conjuntamente con tratamiento tuberculostático con rifampicina, pirazinamida, etambutol y levofloxacino. El 14/11/2003 inició TARV con 3TC/AZT/EFV. En enero del 2004 ingresó por malestar general, alteraciones de la conducta i bicitopenia. Presentaba caquexia y la analítica mostraba un Hto 21%, junto con $1,6 \times 10^9/L$ leucocitos. En el AMO se objetivaba aumento de la serie roja (70%) sin signos de diseritropoyesis. Se retiró el AZT y se cambió el TARV por 3TC/TDF/LPV/r.

Caso 812 - pancitopenia por asociación de AZT con otros fármacos mielotóxicos:

Paciente en TARV con AZT desde octubre 2001 (Trizivir® y, posteriormente 3TC/AZT/LPV/r desde el 03/05/2002). En febrero 2002 ingresó en otro centro, donde se le diagnosticó una toxoplasmosis cerebral y, desde entonces, realizaba profilaxis secundaria con pirimetamina + clindamicina. En noviembre del 2003 presentaba pancitopenia grave (Hto 13%, Hb 45 g/L, leucocitos $1,6 \times 10^9/L$, plaquetas $10 \times 10^9/L$) que requirió ingreso hospitalario. En diciembre de 2003, tras la resolución del cuadro, se sustituyó el AZT por tenofovir.

Caso 1787 - pancitopenia por asociación de AZT con otros fármacos mielotóxicos:

Paciente que estaba recibiendo TARV con 3TC/AZT/LPV/r desde el 16/03/2004. Dos meses después, se evidenciaba una pancitopenia progresiva (leucocitos $3,6 \times 10^9/L$, hematíes $2,54 \times 10^9/L$, plaquetas $302 \times 10^9/L$). El aspirado de médula ósea mostró cambios sugestivos de toxicidad medular. En los últimos meses había recibido otros mielotóxicos: sulfadiazina, pirimetamina y valganciclovir. La pancitopenia se resolvió tras la administración de filgrastim y soporte transfusional.

5.5.3.2.6- Hormonas tiroideas

Tabla 35.- Pacientes que tomaron hormonas tiroideas en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Número de Pacientes
levotiroxina	atazanavir	2
	fosamprenavir	1
	lopinavir	3
	ritonavir	2
	saquinavir-CGD	1

Caso 710 - paciente con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina que requirió aumento de dosis tras el inicio de SQV/LPV/r:

El paciente estaba recibiendo 275 mcg/día de levotiroxina y el día 07/01/2003 se había cambiado el TARV de ABA/D4T/NVP a LPV/r/SQV. La analítica del 08/07/2003 presentaba valores elevados de TSH (TSH 10.160 mUI/L -v.n. 0.400-4.000-; tiroxina libre FT4 en suero 0.88 ng/dL -v.n. 0.80-2.00-), por lo que se aumentó la dosis de levotiroxina a 300 mcg/día.

5.5.3.2.7- Anticonvulsivantes

Tabla 36.- Pacientes que tomaron anticonvulsivantes en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Grupo TARV	Número de Pacientes
carbameceptina	nelfinavir	IP	1
	nevirapina	ITINN	1
	ritonavir	IP	2
clonazepam	efavirenz	ITINN	5
	indinavir	IP	4
	lopinavir	IP	4
	nelfinavir	IP	2
	nevirapina	ITINN	7
	ritonavir	IP	6
	saquinavir-CGD	IP	3
fenitoína	efavirenz	ITINN	1
	lopinavir	IP	4
	nelfinavir	IP	1
	nevirapina	ITINN	2
	ritonavir	IP	2
	zidovudina	ITIANs	2
fenobarbital	lopinavir	IP	1
gabapentina	efavirenz	ITINN	2
oxcarbazepina	nevirapina	ITINN	2
	ritonavir	IP	2
	saquinavir	ITINN	1
valproico, ácido	didanosina	ITIANs	5
	nelfinavir	IP	2
	ritonavir	IP	2
	zidovudina	ITIANs	8

Paciente 222 – niveles bajos de fenitoína en paciente tratado con NVP:

Paciente de 53 años, diagnosticado de infección por VIH el 10/2000 que recibía TARV con 3TC/TDF/NVP, con antecedentes de traumatismo cervical en 1994 con colocación de prótesis y placa y parálisis facial en 1996, controlado en el

dispensario de neurología y en tratamiento con fenitoína a dosis de 100 mg c/12h. A pesar de que los niveles eran claramente infraterapéuticos 1,17 (10-20), la fenitoína era efectiva.

Caso 1203 – paciente tratado con fenitoína que recibió TARV con NVP y, posteriormente, LPV/r.

Paciente de 47 años, fumador y sin hábito enólico, con infección por VIH desde 1992, sin haber padecido enfermedades oportunistas. Neumopatía de base tipo EPOC que requirió varios ingresos. Afecto de epilepsia desde la infancia y tórno esquizoide desde los 30 años. En tratamiento con fenitoína 300 mg/día, biperideno 4 mg/día, lormetacepam 1 mg/día, diacepam 20 mg/día, risperidona 4,5 mg/día y sertralina 100 mg/día. El día 12/11/2003 se le cambió el TARV por fracaso virológico, sustituyendo el Trizivir por DDI/TDF/NVP. Se recomendaba monitorizar niveles de fenitoína por la posibilidad de interacción con NVP. Los niveles plasmáticos de fenitoína el 23/03/2004 eran de 36,6 mcg/mL (v.n.: 10-20 mcg/mL). El 7/04/2004 le cambiaron el tratamiento anticonvulsivante a fenitoína 300 mg/día, topiramato 200 mg/día, diazepam 20 mg/día y clonazepam 6 mg/día. El día 5/8/2004 se cambió el TARV a monoterapia con LPV/r. No se dispone de más información, ya que el paciente sigue controles en el Servicio de Neurología de otro centro.

Paciente 1992 – paciente tratado con fenitoína que inicia TARV con LPV/r:

Paciente polimedicado con disulfiram, prednisona, risedronato, cotrimoxazol, fluconazol, olanzapina, clometiazol, zolpidem. Presentaba antecedentes de crisis comiciales de etiología desconocida que cursaban con somnolencia y desorientación de 1 a 40 min de duración y que posteriormente evolucionaron a crisis generalizadas, hasta 3 veces al día, a pesar de tratamiento con levetiracetam. Estas crisis fueron tratadas finalmente con ác valproico (Depakine Crono®) 400 mg/día y fenitoína 200 mg/día. El día 7/09/2004, dada la necesidad de iniciar TARV

y valorando las distintas posibilidades, se decidió recomendar AZT/3TC/LPV/r debido a que LPV tiene mayor IQ y soportaría mejor una posible reducción de niveles plasmáticos por interacción con fenitoína. El 16/12/2004 los niveles de ácido valproico eran correctos: 54 mcg/mL (v.n.:40-100 mcg/mL). No se dispone de más datos sobre niveles plasmáticos, ya que este paciente es controlado por el Servicio de Neurología de otro Centro.

Caso 1224 – crisis comiciales por niveles bajos de fenitoína en paciente tratado con LPV/r:

Paciente que realizaba tratamiento con fenitoína (350 mg /día) y ácido valproico (2500 mg/día) por estatus epiléptico atribuido a lesiones residuales de LMP, con afectación fronto-temporal y cerebelosa izquierda. El 22/10/2002 inició su octava combinación de TARV (3TC/TDF/LPV/r), habiendo recibido previamente 3TC/TDF/IDV/RTV del 16/07/2002 al 21/10/2002. En la visita de control del día 3/02/2003 presentaba un recuento de CD4 288 células/mm³ y una CV de 72 copias/mL. Se decidió aumentar Kaletra® a 4 cáps c/ 12 horas, por posible interacción con fenitoína. En analítica de control posterior el 28/4/2003 presentaba una CV indetectable. En junio de 2003 presentó un episodio convulsivo, siguiendo controles con Neurología. El 23 de enero del 2004 presentó de nuevo varias crisis comiciales con pérdida de conocimiento sin relajación de esfínteres y requirió ingreso hospitalario en otro centro. Las crisis se controlaron añadiendo fenobarbital. Los niveles de fenitoína fueron bajos 3.94 mg/L (v.n.10-20 mg/L) y los de valproico normales (61 mg/L; v.n. 40-100 mg/L). Se aumentó la dosis de fenitoína a 400 mg c/24h. Al alta, se recomendaba monitorizar los niveles de fenitoína y valproico de forma mensual. Las dosis eran de 400 mg c/24h de fenitoína y 2000 mg/día de ácido valproico. El recuento de CD4 había aumentado 420 células/mm³ y la CV era indetectable. En la siguiente tabla pueden observarse los niveles de fenitoína y ácido valproico a lo largo del tiempo:

Fecha	Dosis diaria de fenitoína	Niveles plasmáticos de fenitoína (mcg/mL) (v.n.:10-20 mcg/mL)	Dosis de ácido valproico	Niveles plasmáticos de ácido valproico (mcg/mL) (v.n.:40-100 mcg/mL)	TARV
9/10/2002	350 mg	20,2	2000 mg	85	3TC/TDF/IDV/RTV
14/07/2003	350 mg	16,1	2000 mg	62	3TC/TDF/LPV/r
23/01/2004	350 mg	3,94	2000 mg	61	3TC/TDF/LPV/
3/03/2004*	400 mg	14,4	2000 mg	-	3TC/TDF/LPV/r
13/05/2004*	400 mg	11,5	2000 mg	72	3TC/TDF/LPV/r
27/07/2004*	400 mg	11	2000 mg	88	3TC/TDF/LPV/r
9/09/2004*	400 mg	11	2000 mg	91	3TC/TDF/LPV/r
2/12/2004*	400 mg	14,7	2000 mg	49	3TC/TDF/LPV/r
18/01/2005*	400 mg	7,3	2000 mg	53	3TC/TDF/LPV/r
9/03/2005*	500 mg	20,4	2000 mg	88	3TC/TDF/LPV/r
4/04/2005*	500 mg	23,9	2000 mg	97	3TC/TDF/LPV/r

* Asociado a fenobarbital.

En enero de 2005 se aumentó la dosis de fenitoína porque los niveles eran bajos. En Mayo del 2005 se remitió al Servicio de Neurología porque presentaba convulsiones a pesar de unos niveles correctos de antiepilépticos y se añadió levetiracetam 500 mg 2 comp c/12h.

Caso 737 – crisis comiciales por niveles bajos de fenitoína en paciente tratado con LPV/r:

Paciente de 38 años, ex-ADVP en programa de deshabituación con benzodiazepinas (clonacepam 6 mg/día), con infección por VIH conocida desde 1988. Antecedentes de diversas enfermedades oportunistas: tuberculosis ganglionar, neumonías. Infección por el VHC. En seguimiento en el dispensario de neurología por trastorno neurológico en forma de habla escándida y alteración de la marcha, con TAC normal y serología de Toxoplasma negativa, así como epilepsia diagnosticada a los 15 años. Realizaba tratamiento con fenitoína 300 mg/día y ácido valproico 2000 mg/día. Recibía también tratamiento habitual con olanzapina 10 mg/12h y los últimos 4

meses había iniciado gabapentina por dolor neuropático en extremidades. Durante los meses de julio-agosto de 2004 presentó varios episodios de crisis convulsivas. En julio los niveles de fenitoína eran de 7,7 mcg/mL. Por ello, en la visita del 18/8/2004 se decidió aumentar la dosis de fenitoína a 400 mg/día. A pesar de ello, los niveles permanecieron por debajo del rango terapéutico (2,8 mcg/mL), por lo que se aumentó nuevamente la fenitoína a 600 mg/día. Los niveles de valproico también eran subterapéuticos, por lo que la dosis se aumentó a 2500 mg/día. Además, se sustituyó LPV/r por ATV/RTV. El paciente acudió de forma imprevista el 18/10/2004 por presentar inestabilidad, diplopia y sensación de mareo, que relacionaba con el aumento de dosis de los antiepilépticos. El paciente refería tolerancia y adherencia correctas al TARV. La exploración neurológica no mostró alteraciones y los niveles eran correctos (fenitoína 16,9 mcg/mL; ac. valproico 60 mcg/mL). Se le redujo la dosis de fenitoína a 450 mg/día y la de ác. valproico a 2000 mg/día. En visita de control el 7/03/2005, se indicaba que, dado que el paciente seguía presentando crisis comiciales, se le había sustituido la fenitoína por lamotrigina con buena respuesta.

Se resumen a continuación los últimos TARV recibidos por el paciente, así como los niveles plasmáticos de antiepilépticos.

		Inicio:	Fin:
7º TARV	3TC/ABA/AZT	25/06/2001	14/10/2002
8º TARV	TDF/LPV/r	14/10/2002	08/10/2004
9º TARV	TDF/ATV/RTV	08/10/2004	

Fecha	Dosis diaria de fenitoína	Niveles plasmáticos de fenitoína (mcg/mL) (v.n.:10-20 mcg/mL)	Dosis de ác valproico	Niveles plasmáticos de ácido valproico (mcg/mL) (v.n.:40-100 mcg/mL)	TARV
26/07/04	300 mg	7,7	2000 mg	62	TDF/LPV/r
26/08/04	400 mg	2,8	2000 mg	26	TDF/LPV/r
18/10/04	600 mg	16,9	2500 mg	60	TDF/ATV/RTV
9/02/2005		- Stop -		76	TDF/ATV/RTV

5.5.3.2.8- Tuberculostáticos

Tabla 37.- Pacientes que tomaron tuberculostáticos en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Grupo TARV	Número de Pacientes
cicloserina	efavirenz	ITINN	1
etambutol	didanosina	ITIANs	5
isoniacida	abacavir	ITIANs	9
	didanosina	ITIANs	4
	estavudina	ITIANs	3
protionamida	efavirenz	ITINN	1
rifabutina	amprenavir	IP	1
	atazanavir	IP	1
	indinavir	IP	1
	lopinavir	IP	8
	nelfinavir	IP	1
	ritonavir	IP	2
rifampicina	didanosina	ITIANs	3
	efavirenz	ITINN	15
	nevirapina	ITINN	2

Paciente 314 - Aparición de resistencias a rifamicinas, probablemente por falta de adherencia a TARV y antituberculoso:

Paciente diagnosticado en junio del 2001 de tuberculosis pulmonar y ganglionar, iniciando tratamiento con cuatro fármacos (IRPE). Realizó este tratamiento de forma discontinua y en el 2002 presentó una recaída de su TBC. Se inició tratamiento con levofloxacino, etambutol, rifabutina e isoniacida que fueron administrados en terapia directamente observada, supervisada por ETODA (Equipos de terapia que realizan observación directa ambulatoria). Posteriormente continuó realizando profilaxis con rifabutina e isoniacida. El 24/03/2003 continuaba con estos dos fármacos y no realizaba TARV desde hacía un año, encontrándose en estadio C3 de SIDA. Se decidió reiniciar TARV con 3TC/TDF/LPV/r, ajustándose la dosis de rifabutina a 150 mg 3 veces por semana por su interacción con LPV/r. Esta pauta

la tomó sólo hasta el 01/05/2003 por intolerancia digestiva. El 21/08/2003 reinició TARV con DDI/TDF/LPV/r, que tomó sólo 4 días, por intolerancia digestiva. Se sustituyó el 25/08/2003 por DDI/TDF/IDV/RTV. En visita del 30/9/2003 refería buena tolerancia y adherencia al último TARV. Sin embargo, un antibiograma mostraba resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina y rifabutina, manteniendo la sensibilidad al resto de fármacos, incluyendo isoniacida.

Tabla 38- Interacciones de los antirretrovirales con los antituberculosos: ajustes de dosis recomendados (Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection- Guidelines DHHS 2005, Tuset M 2005).

		Rifabutina (Rb)	Rifampicina
ITINN	Nevirapina	No requiere ajuste de dosis.	No requiere ajuste de dosis.
	Efavirenz	Rb: 450-600 mg/día ó 600 mg 3 veces por semana. EFV: no requiere ajuste.	Rfp: 600 mg/día ó tres veces por semana. EFV: valorar 800 mg/día de EFV si peso > 50 kg.
IP	Amprenavir¹	Rb: 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces x semana. APV: no requiere ajuste.	Contraindicado
	Fosamprenavir¹	Rb: 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces x semana. FPV: no requiere ajuste.	Probablemente contraindicado
	Atazanavir¹	Rb: 150 mg c/48h ó 3 veces x semana. ATV solo o con RTV: no requiere ajuste.	Contraindicado
	Indinavir¹	Rb: 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces x semana. IDV: 1000 mg c/8h	Contraindicado
	Lopinavir/rito.	Rb: 150 mg c/48h ó 3 veces x semana. LPV/r no requiere ajuste.	Contraindicado ²
	Nelfinavir¹	Rb: 150 mg c/24h ó 300 mg 3 veces x semana. NFV: no requiere ajuste.	Contraindicado
	Ritonavir como potenciador farmacocinético	Rb: 150 mg c/48h ó 3 veces x semana.	Contraindicado
	Saquinavir (SAS)¹	Utilizar SQV/RTV Rb: 150 mg c/48h ó 3 veces por semana.	Contraindicado ³

		Rifabutina (Rb)	Rifampicina
IP	Saquinavir (SQV-cgd)¹	Utilizar SQV/RTV Rb: 150 mg c/48h ó 3 veces por semana.	Contraindicado ³
	Tipranavir/rito.	Rb: 150 mg 3 veces x semana. TPV/RTV: no requiere ajuste.	No hay datos. Probablemente contraindicado
IF	T-20	Probablemente no requiera ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis

¹ No potenciado con RTV. Si se administra potenciado con RTV, ver apartado: ritonavir como potenciador farmacocinético.

² En caso de no haber alternativas, podría utilizarse LPV/RTV 400/400 mg c/12h ó LPV/RTV 800/200 mg c/12h, monitorizando niveles plasmáticos. Rfp no requiere ajuste de dosis.

³ Aumento del riesgo de toxicidad hepática aguda.

5.5.3.2.9- Antigotosos

Tabla 39.- Pacientes que tomaron antigotosos en combinación con el TARV.

Fármaco	TARV	Grupo TARV	Número de Pacientes
alopurinol	didanosina	ITIANs	9

Caso 95 - DDI-alopurinol e hiperuricemia persistente:

Paciente que recibía TARV con 3TC/DDI/SQV/RTV desde el 20/08/2002. En la visita de control el 12/03/2003 mencionaba un episodio de artritis gotosa hacía menos de una semana. El ácido úrico era de 8,2 mg/dL (v.n.: 1,9-7,4 mg/dL) y la creatinina de 1,3 mg/dL. Había presentado episodios repetidos de artritis gotosa con hiperuricemia a pesar de tratamiento con alopurinol (300 mg/día inicialmente, que posteriormente se redujeron a 100 mg/día por diarrea ocasional relacionada con el fármaco), por lo que se sustituyó el DDI por TDF, manteniendo el resto del TARV. En las visitas posteriores persistía algún episodio de artritis gotosa.

5.6 PRODUCTOS NATURALES

5.6.1.- Descripción de los productos naturales utilizados

Se entrevistaron un 76,2% de los pacientes incluidos en el estudio sobre el uso de productos naturales y medicinas alternativas (fig.7). Un 23,8% no fueron encuestados por el farmacéutico en el momento de la dispensación o se consideraron como no encuestados si en el registro de la entrevista no constaba que se hubiera preguntado específicamente sobre el uso de estos productos.

Un 26% de los pacientes encuestados tomaban algún tipo de producto natural (fig. 7). Los más frecuentes (fig.8) fueron los productos de origen vegetal (42%) y los suplementos vitamínicos y minerales (32%), seguidos de los productos de origen animal (14%), otras medicinas naturales (10%) y drogas de abuso de origen natural (2%). En la tabla 40 se describen en detalle estos productos. Como puede observarse, existe una amplia variabilidad en los productos utilizados y algunos pacientes llegaron a tomar asociaciones de 10 u 11 productos diferentes (tabla 41).

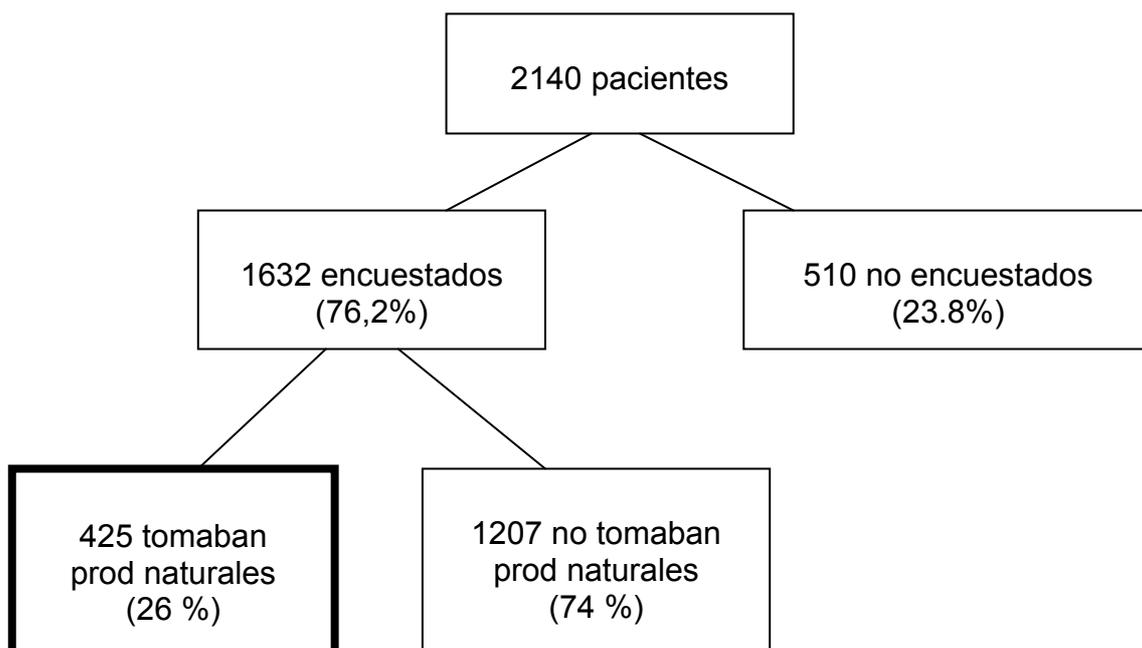


Fig 7.- Productos naturales: esquema seguido para la obtención de información.

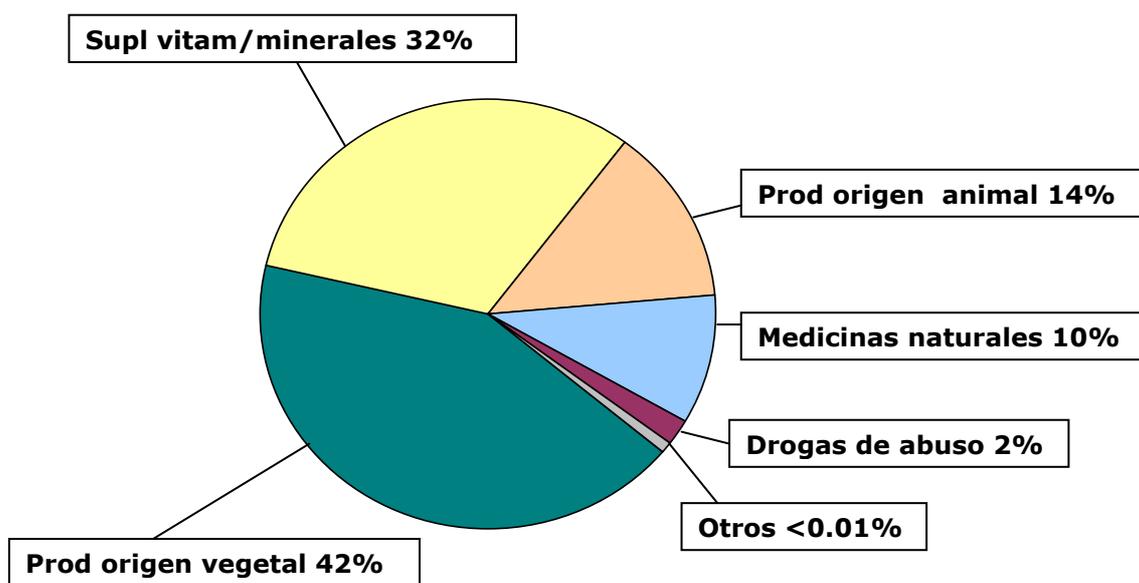


Fig 8.- Porcentaje de pacientes que han utilizado cada tipo de "producto natural"

Tabla 40.- Descripción de los productos naturales utilizados.

Tipo de producto natural	Descripción	Nº pacientes	(%)*
1- Suplem vitamínicos/minerales	Calcio	5	1,18
	Carnitina	6	1,41
	Coenzima Q10	5	1,18
	Complejos vitamínicos	154	36,24
	Glutamina	1	0,24
	Magnesio	5	1,18
	Nutrihepat®	1	0,24
	Se	5	1,18
	Suplementos proteicos	9	2,12
	Zinc	16	3,76
	2- Medicinas naturales	Acupuntura	5
Aromaterapia		1	0,24
Flores de Bach		14	3,29
Homeopatía		42	9,88
Medicina china		2	0,47
3- Productos de origen vegetal	Aceite de lino	1	0,24
	Ajo	4	0,94
	Alcachofa	4	0,94
	Alfalfa	3	0,71
	Aloe vera	20	4,71
	Anís	5	1,18
	Arenaria	1	0,24
	Arkosol	1	0,24
	Bardana	1	0,24
	Boldo	12	2,82
	Cannabis	17	4,00
	Carbo medicinalis	1	0,24
	Cardo mariano	8	1,88
	Centaurea	2	0,47
	Chitosan	2	0,47
	Cola de caballo	1	0,24
	Combuca	1	0,24

Tipo de producto natural	Descripción	Nº pacientes	(%)*
3- Productos de origen vegetal (cont.)	Corazón de piña	1	0,24
	Diente de león	2	0,47
	Drosera	1	0,24
	Efedra	1	0,24
	Equinácea	13	3,06
	Espirulina	8	1,88
	Eucalipto	2	0,47
	Fave de fuca	1	0,24
	Germen de trigo	14	3,29
	Ginkgo biloba	2	0,47
	Ginseng	23	5,41
	Guaraná	2	0,47
	Hierba Luisa	3	0,71
	Hierbas	14	3,29
	Hierbas Laxantes	1	0,24
	Hierbas prot hepat/carminativas	5	1,18
	Hierbas tranquilizantes	1	0,24
	Hypericum	2	0,47
	kefir	1	0,24
	Larix occidentalis(extracto)	1	0,24
	Lecitina de soja	24	5,65
	Levadura de cerveza	23	5,41
	Levadura de trigo	1	0,24
	Llantén	3	0,71
	Maca	1	0,24
	Maitake	1	0,24
	Mandrágora. Raíz	1	0,24
	Manzanilla-infusión	22	5,18
	Mate	1	0,24
	Melisa	1	0,24
	Menta-poleo infusión	11	2,59
	Natur Plus®	1	0,24
Noni (Morinda)	1	0,24	

Tipo de producto natural	Descripción	Nº pacientes	(%)*
3- Productos de origen vegetal (cont.)	Onagra	14	3,29
	Ortiga blanca	1	0,24
	Papaya cáps	1	0,24
	Pasiflora	3	0,71
	Polen	19	4,47
	Pulmonaria	1	0,24
	Rábano negro	1	0,24
	Redugrass®	1	0,24
	Reishi	2	0,47
	Romero-infusión	3	0,71
	Salvia	2	0,47
	Serenoa repens	1	0,24
	Setas chinas	1	0,24
	Shiitake	1	0,24
	Silimarina	2	0,47
	Soja	12	2,82
	Te rojo	2	0,47
	Te verde	9	2,12
	Té infusión	6	1,41
	Tila infusión	11	2,59
Tomillo.	10	2,35	
Uña de gato	8	1,88	
Valeriana	21	4,94	
Vigor PEC®	1	0,24	
Zarzaparrilla	1	0,24	
4- Productos de origen animal	Aceite de pescado	5	1,18
	Cartílago de tiburón	4	0,94
	Jalea real	33	7,76
	Própolis	13	3,06
5- Drogas de abuso	Cocaína	9	2,12
	Éxtasis	1	0,24
	Heroína	3	0,71
6- Otros	Otros	1	0,94

*Porcentaje respecto al total de pacientes que tomaban productos naturales (N=425)

Tabla 41- Nº de productos utilizados por paciente.

Nº de productos utilizados/paciente	Nº pacientes
11	1
10	1
7	1
6	8
5	12
4	9
3	43
2	88
1	262
Total: 425	

Se presenta a continuación la información obtenida sobre el uso de dos de los productos con un mayor interés: la equinácea y la hierba de San Juan (*Hypericum*). La primera es utilizada como inmunoestimulante y la información disponible sobre su posible repercusión sobre la infección por el VIH y el TARV es escasa. El *Hypericum* es un inductor del metabolismo hepático y se ha descrito una interacción negativa con los antirretrovirales.

5.6.1.2- Equinácea.

La mayoría de las referencias bibliográficas consultadas contraindican el uso de equinácea en pacientes con infección por VIH debido a su efecto sobre el sistema inmune (Blumenthal M 2000, Fetrow CW 2001). Sin embargo, como puede verse a

continuación, la mayoría de los pacientes han mantenido la carga viral indetectable durante el tratamiento con equinácea:

Paciente 81: en entrevista del 1/07/2003 refería estar tomando equinácea, aunque un mes más tarde la había dejado. La CV se mantuvo indetectable desde el 31/10/2002 hasta el 8/10/2004 (incluso la analítica realizada el 7/07/2003).

Paciente 365: entrevistado el 16/07/2003, explicaba que tomaba equinácea de forma regular. La CV se mantuvo indetectable desde el 13/07/2001 hasta el 21/12/2004 (última revisión).

Paciente 445: usuario habitual de terapia naturista complementaria, en la entrevista del 23/10/2003 indicaba que había empezado a tomar equinácea el mes de abril anterior. Tomaba Equinaforte® cápsulas en ciclos de 9 días, intercalando una semana de descanso. La CV se mantuvo indetectable desde el 31/07/2000 hasta el 2/02/2005. A pesar de ello, el recuento de CD4 no se recuperó de la forma esperada y se le propuso tratamiento con interleukina-2.

Paciente 541: paciente que trabajaba en una pescadería y tomaba la equinácea para evitar resfriados en invierno. Entrevistada el 14/06/2004, la CV había permanecido indetectable desde el 05/01/1998 hasta el 21/02/2005.

Paciente 579: refería tomar equinácea en la entrevista del 18/06/2004, habiendo permanecido la CV indetectable desde el 30/07/1999 al 3/02/2005.

Paciente 1422: entrevistado el 14/4/2004, refería utilizar productos naturales para evitar la faringitis provocada por el tabaco. Para ello tomaba própolis, equinácea, tomillo y shiitake. Había empezado a tomar equinácea desde hacía un año y medio, a temporadas, desde otoño a primavera, refiriendo mejoría de la faringitis. La carga viral se mantuvo indetectable durante todo este tiempo.

Paciente 1554: entrevistado el 5/11/2004, el paciente era consciente de la posibilidad de interacción con el TARV y, sin embargo, había estado tomando equinácea durante muchos años y manifestaba su deseo de seguir tomándola, ya

que la carga viral estaba bien controlada. De hecho, ésta se había mantenido indetectable desde mediados de 1999 hasta el momento de la entrevista.

Paciente 1558: entrevistado el 3/11/2004, tomaba un complejo conteniendo equinácea de forma regular. La carga viral se había mantenido indetectable desde el 5/10/1998 hasta el día de la entrevista, con tan sólo una determinación detectable el 25/01/2002 (256 copias/mL).

Paciente 1940: entrevistado el 3/11/2004, había estado tomando gotas de equinácea cada mañana junto con el zumo de naranja, a ciclos durante los últimos 3 años. Su carga viral se había mantenido indetectable desde el 5/3/2001 hasta el momento de la entrevista.

Sin embargo, a diferencia de los anteriores, otros pacientes presentaron determinaciones de la carga viral detectable durante el tratamiento con equinácea:

Paciente 813: en la entrevista del 23/06/2003 estaba tomando equinácea, junto con otros productos naturales y estaba preocupado por el aumento de carga viral: de 535 copias/mL el 6/06/2003 a 14400 copias/mL el 28/07/2003.

Paciente 960: en la entrevista del 23/06/2003 estaba tomando equinácea, junto con otros productos naturales y de homeopatía. Presentaba un mal control de la carga viral.

Paciente 1546: refería haber tomado hypericum durante muchos años y lo dejó al leer la contraindicación en el prospecto. En el momento de la entrevista, tomaba ciclos de equinácea con regularidad. La CV no fue indetectable durante este

Paciente 2050: entrevistado el 3/11/2004, día en que iniciaba el TARV, explicaba que tomaba equinácea ocasionalmente. Se le informó sobre las posibles interacciones con el TARV y en entrevista posterior el 7/02/2005 ya no lo tomaba. Tras el inicio del TARV la carga viral se hizo indetectable.

Además de los anteriores, 12 pacientes referían haber tomado anteriormente equinácea, aunque no la tomaban en el momento de la entrevista. Estos pacientes no han sido incluidos.

5.6.1.3- Hypericum perforatum o hierba de San Juan:

Son pocos los pacientes que han referido tomar este producto, empleado habitualmente como antidepresivo. Ello puede ser debido a que la interacción con algunos antirretrovirales está bien documentada, se informa de la misma en el prospecto del producto, y los profesionales sanitarios suelen avisar a sus pacientes.

Paciente 577: estuvo tomando hypericum desde mayo del 2002 hasta diciembre del 2003 y lo dejó de tomar al leer en el prospecto que estaba contraindicado con los antirretrovirales. Los antirretrovirales que tomó conjuntamente con hypericum en algún momento fueron: lamivudina, abacavir, estavudina, indinavir y ritonavir. La carga viral se mantuvo indetectable desde el 11/04/2002 hasta la última visita revisada (14/01/2005).

Paciente 1098: a pesar de haber estado tomando hypericum desde el 1/01/2003 hasta el 22/09/2003, mantuvo la CV indetectable durante todo este tiempo. Los antirretrovirales que tomó conjuntamente con hypericum fueron: lamivudina, zidovudina y efavirenz.

Además de los casos anteriores, 7 pacientes referían haber tomado anteriormente *Hypericum*, aunque no lo tomaban en el momento de la entrevista. Estos pacientes no han sido incluidos.

6- DISCUSIÓN

6.4- MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Tal como podemos observar en la figura 6 y la tabla 10, los medicamentos utilizados por un mayor número de pacientes fueron antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones oportunistas (cotrimoxazol, pentamidina, fluconazol y tuberculostáticos, entre otros), metadona, hipnóticos, protectores gástricos, hipolipemiantes, analgésicos y antidepresivos. Dentro de cada grupo, puede observarse que los medicamentos más utilizados son los que presentan un menor riesgo de interacciones con otros fármacos, de lo que podemos deducir que las interacciones son un aspecto que se tiene muy en cuenta a la hora de seleccionar los medicamentos. Por ejemplo, lorazepam es la benzodiacepina más utilizada y, entre los hipolipemiantes, destacan pravastatina y gemfibrozilo (Back D 2005, Tuset M 2005).

6.5 POTENCIALES INTERACCIONES HALLADAS Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS MISMAS.

A la hora de cuantificar interacciones con importancia clínica, se ha excluido los casos de lipodistrofia en pacientes que recibieron DDI/TDF así como los de neuropatía periférica con este TARV, en pacientes que hubieran recibido previamente otros TARV asociados con este tipo de toxicidad.

Asimismo se han excluido los casos:

602: porque el aumento de enzimas pancreáticas se resolvió a pesar de continuar con el mismo (TARV) incluyendo DDI/TDF y se trataba de un paciente coinfectado por VIH y VHC con hábito enólico.

1516: normalización de las enzimas pancreáticas a pesar de continuar con el mismo TARV incluyendo DDI/TDF.

Casos de fracaso virológico en pacientes que recibieron ATV+omeprazol/pantoprazol que no se han podido atribuir a interacción.

Caso 222: niveles bajos de fenitoína en paciente tratado con NVP, pero que recibía dosis bajas de fenitoína (100 mg c/12h).

Caso 1992: fenitoína+LPV/r, por falta de datos.

Caso 314: la resistencia a los antituberculosos probablemente fuera más debida a la falta de adherencia.

Nota: A pesar de que en algunos apartados la **discusión** no procede, se ha mantenido la misma numeración de los apartados que en **resultados**, para facilitar la localización de la información.

6.5.1- Incidencia de interacciones potenciales y con relevancia clínica real.

Entre antirretrovirales

Durante el periodo de estudio se han recogido un total de **512 interacciones potenciales entre antirretrovirales** (30 por reducción de eficacia y 482 por aumento de toxicidad), lo que supone una incidencia de 16,3 potenciales interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

De las mismas, 68 han tenido una relevancia clínica real: 2,17/100 pacientes-año de seguimiento.

Entre antirretrovirales y otros fármacos

Durante el periodo de estudio se han recogido un total de **1293 interacciones potenciales entre antirretrovirales y otros fármacos**, (1263 eran de grado 2 y

30 de grado 3), lo que supone una incidencia de 41,2 potenciales interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

De las mismas, 31 han tenido una relevancia clínica real: 0,98/100 pacientes-año de seguimiento.

Como puede observarse, la incidencia de interacciones clínicas reales entre antirretrovirales y otros fármacos fue muy inferior a la de interacciones teóricas que potencialmente hubieran podido producirse (0,98 en comparación con 41,2 interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento).

Una limitación importante de este estudio es el hecho de que los pacientes acudan al hospital cada 4 meses aprox., ya que alguna incidencia que pudiera haberse producido entre las visitas podría no detectarse. Por ejemplo, se han detectado muchas posibles interacciones con metadona y pocas han tenido repercusión. Probablemente en muchos casos el CAS ha realizado el ajuste de dosis necesario, sin mayor trascendencia. Sin embargo, es de suponer que si estas incidencias son lo suficientemente importantes, serían explicadas al médico en la siguiente visita.

El manejo de los pacientes con infección por VIH por colectivos especializados en el tema (médico, enfermera, psiquiatra, psicólogo, farmacéutico, etc), que están familiarizados con los tratamientos y ofrecen amplia información a los pacientes, puede haber contribuido a evitar muchas interacciones. Es frecuente en nuestro centro que los pacientes llamen para informarse de si pueden tomar cualquier medicación que les haya sido prescrita fuera del hospital.

Es difícil establecer comparaciones con otros centros, ya que las publicaciones al respecto son muy escasas. Un estudio realizado en el Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro de Logroño (Mur MA 2003), evaluó la incidencia de interacciones teóricas potenciales en pacientes que recibían TARV junto con otros fármacos en el

año 2002. De los 189 pacientes analizados, 8 (4,2%) recibieron alguna combinación contraindicada o no recomendada de antirretrovirales con otros fármacos. En nuestro estudio, el porcentaje fue algo inferior 2,5% (28 de los 1138 pacientes que recibían otros fármacos). En el estudio de Mur et al. se detectaron un total de 220 potenciales interacciones de grado 2+3 entre los 189 pacientes evaluados (1,16 por paciente). En nuestro estudio, las cifras son de 1293 potenciales interacciones entre los 1138 pacientes que recibían otros fármacos (1,14 por paciente). Como puede observarse, las cifras son similares.

6.5.2- Interacciones de los antirretrovirales entre sí

6.5.2.1- Ineficacia terapéutica

6.5.2.1.3- DDI-TDF.

Según las recomendaciones europeas, no se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir, especialmente en pacientes con carga viral alta y recuento bajo de células CD4. Si esta combinación se considera estrictamente necesaria, los pacientes deben de ser vigilados cuidadosamente para evaluar la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (se han notificado raramente casos de pancreatitis y acidosis láctica, en ocasiones mortal) (Blanchard JN 2003, Callens S 2003). Esta recomendación se basa en la observación de un alto porcentaje de fracaso virológico temprano y aparición de resistencias con TDF+DDI en combinación con un tercer análogo ó un no nucleósido, en pacientes *naïve* con una elevada carga viral y recuento bajo de CD4 (Leon A 2005, Podzamczar D 2005). En caso de requerirse la combinación, se recomienda reducir la dosis DDI a 250 mg si peso >60 kg ó 200 mg si peso <60 kg, juntos en ayunas o con una comida ligera (Pecora Fulco P 2003, Ray AS 2004).

El elevado porcentaje de fracasos terapéuticos se ha podido constatar en nuestros pacientes, ya que, de los 30 que recibieron esta combinación como TARV de inicio, 9/30 (30%) presentaron fracaso virológico. De los restantes, la combinación fue eficaz en 11 (36,6%) y no se pudo evaluar en otros 10 (33,3%). La mayoría de los pacientes que presentaron fracaso virológico, recibieron como tercer fármaco un ITIAN (3/9) ó un ITINN (4/9), mientras que los 2 restantes recibieron LPV/r.

6.5.2.1.5- ATV no potenciado –TDF.

En diversos pacientes se han observado ejemplos de esta interacción, que puede dar lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de ATV (caso 1156), aumentado el riesgo de fracaso virológico (casos 925 y 1527). A pesar de que ningún paciente recibió esta combinación como terapia de inicio, puede observarse como, en la mayoría de los casos, el TARV ha tenido que cambiarse o intensificarse a los pocos meses (tabla 13).

El estudio farmacocinético 107 de la Agence Nationale de Recherche sur le SIDA francesa, en el que se incluyeron 11 pacientes con infección por VIH, demostró una interacción importante entre tenofovir y atazanavir. Los pacientes recibieron ATV/RTV 300/100 mg c/24h a lo largo de todo el estudio. Las primeras 2 semanas recibieron los análogos de base y, del día 15 al 42, tenofovir 300 mg c/24h. Tras la adición de tenofovir, se observó un descenso significativo del 25% (IC90% entre un 3 y un 42%) en el AUC de atazanavir. Se observó también una tendencia en la reducción de las C_{mín} de RTV y ATV, aunque éstas no fueron significativas (Taburet AM 2004). Aunque el mecanismo de esta interacción no está claro, parece que se produce a nivel de absorción.

6.5.2.1.9- LPV-APV.

Algunos pacientes recibieron lopinavir/ritonavir junto con amprenavir (tabla 15), aunque ninguno como terapia de inicio.

Existen múltiples estudios sobre esta combinación, sin embargo no existe una recomendación oficial sobre ajuste de dosis. En general, se tiende a emplear 750 mg c/12h de APV y a valorar aumento de dosis de Kaletra® en función de las

características del paciente, sin embargo, este aumento de dosis podría repercutir adicionalmente en los niveles de APV. Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos de ambos IP. Los estudios realizados demuestran en general una reducción de niveles plasmáticos de Kaletra® y, en cuanto a APV, una reducción de niveles si se compara con la misma dosis de APV potenciado con RTV, pero manteniéndose unos niveles mucho mayores que con la dosis estándar de APV 1200 mg c/12h no potenciado con RTV. Los principales estudios se detallan a continuación.

Varios estudios han demostrado que la administración conjunta de Kaletra® y amprenavir disminuye los niveles de amprenavir (De Luca A 2004, Basso S 2002, Mauss S 2002). Según el estudio realizado por Basso et al. (Basso S 2002), en presencia de Kaletra®, se observó que con 600 mg c/12h de amprenavir (APV) se producía una reducción significativa del 51% en la Cmín de amprenavir (comparado con APV/RTV 600/100 mg c/12h). Con 750 mg c/12h de amprenavir la reducción en la Cmín no fue significativa (33%, comparado con APV/RTV 750/100 mg c/12h). Mauss et al. (Mauss S 2002) confirmaron los resultados anteriores. En un número limitado de pacientes, los niveles de amprenavir fueron menores en combinación con Kaletra®, siempre comparado con las mismas dosis de APV potenciado con RTV. No obstante, las Cmín de amprenavir con Kaletra® fueron 3 veces superiores en comparación con una pauta estándar de APV 1200 mg c/12h no potenciado con RTV.

Loutfy et al. (Loutfy M 2003) realizaron un estudio observacional para determinar el impacto virológico de la adición de APV a una TARV de rescate con LPV/RTV. Veintisiete pacientes recibieron APV (600-1200 mg c/12h) + LPV/r a las dosis habituales. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia virológica e inmunológica en comparación con LPV/r no asociado a APV. Los pacientes que recibieron dosis mayores de APV en combinación con LPV/RTV,

alcanzaron una mayor reducción de carga viral. Las $C_{mín}$ de APV y de LPV fueron significativamente menores en terapia combinada respecto a su administración por separado. Los autores concluyen que añadir APV a LPV/RTV no aporta beneficio adicional en la reducción de la CV. Recomiendan utilizar dosis altas de APV si se combina con LPV/r en pacientes muy pretratados. Según estos autores, probablemente la dosis de APV deba elegirse en función de la situación clínica del paciente y, dada la amplia variabilidad interindividual, se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas.

En cuanto a la acción de amprenavir sobre las concentraciones de Kaletra[®], aunque algunos estudios no hallan modificación de los niveles plasmáticos de LPV, la mayor parte han demostrado que los niveles de LPV son significativamente menores en presencia de APV. Según Mauss et al. (Mauss S 2002), las $C_{mín}$ de LPV en combinación con APV fueron aproximadamente la mitad de las obtenidas con dosis estándar de Kaletra[®] (sin APV), teniendo en cuenta que la variabilidad interindividual fue elevada. Según estos datos, en los pacientes pretratados en los que se sospeche resistencia, debería valorarse un aumento de dosis de Kaletra[®] a 4 cáps c/12h. Según Khanlou et al. (Khanlou H 2002), con 750 mg c/12 h de APV + 533/133 mg c/12 h de LPV/r, se alcanzan niveles adecuados de ambos IP.

En cuanto a una posible suplementación con 100 mg RTV c/12h, en general, no se observa mejora de los parámetros farmacocinéticos de LPV y en algún estudio sí se observa aumento de los niveles de APV. Algunos autores han observado un beneficio clínico adicional. En cuanto a la toxicidad, en algún estudio se ha observado un empeoramiento de la tolerancia digestiva, cosa que no han confirmado otros estudios. Mauss y cols (Mauss S 2004) realizaron un estudio con 12 pacientes infectados por VIH, que recibieron APV/r 600/200 mg c/12 h (durante 28 días); los últimos 14 días se añadió al tratamiento 400 mg c/12 h de LPV. El estudio concluyó que la administración de 200 mg c/12 h de RTV en lugar de 100

mg no permite compensar la interacción negativa entre APV y LPV, ya que no aumenta de forma significativa los niveles plasmáticos de ninguno de ellos. Se observó un elevado número de abandonos por toxicidad gastrointestinal (8/12 pacientes). En un estudio realizado por Taburet et al. (Taburet AM 2004a), 200 mg RTV c/12 h permitió aumentar la $C_{mín}$ de LPV, pero no aumentó la $C_{mín}$ de APV. Contrariamente al estudio de Mauss, Raguin et al. (Raguin G 2004) concluyeron que la combinación APV/LPV/ RTV 200 mg c/12 h no aumentó la toxicidad respecto al régimen APV/LPV/RTV 100 mg c/12 h, y demostró eficacia virológica en pacientes que habían presentado múltiples fracasos. Tras 26 semanas de tratamiento la CV disminuyó 1.4 \log_{10} copias/mL en el régimen con 100 mg RTV c/12 h y 2.5 \log_{10} copias/mL en el régimen con 200 mg RTV c/12h. Un 32% de los pacientes del grupo 100 mg RTV c/12 h y un 64% de los que recibían 200 mg RTV c/12h alcanzaron una CV < 50 copias/mL.

Breilh et al. (Breilh D 2002) observaron un importante acúmulo intracelular de APV y LPV administrados juntos, hecho que podría justificar la eficacia de la combinación a pesar de la interacción negativa entre ambos. Las relaciones entre concentraciones intracelulares y plasmáticas de LPV y APV en 7 pacientes infectados por VIH que recibieron 600 mg c/12 h de APV + 4 cáps de Kaletra[®] c/12 h + 2 o más ITIANs fueron 3.8 y 5, respectivamente. En estudios anteriores con LPV/r (no asociado a APV) se observaron acúmulos intracelulares menores (2.5).

En cuanto a la combinación de fosamprenavir con lopinavir/ritonavir, no pueden darse recomendaciones específicas sobre ajuste de dosis con esta combinación y existe poca experiencia clínica sobre su uso. Si se decide su empleo, se recomienda una estrecha monitorización farmacocinética de ambos IP.

Kashuba et al. (Kashuba ADM 2003) realizaron un subestudio farmacocinético del protocolo ACTG A5143 para evaluar la interacción entre fosamprenavir y lopinavir/ritonavir. La inclusión de pacientes en este protocolo finalizó al conocerse

que los niveles plasmáticos de amprenavir y lopinavir se reducían de forma importante (el AUC se redujo un 64% y 89%, respectivamente) al administrarlos concomitantemente. El estudio A5143 (multicéntrico, aleatorizado y abierto) evaluó en pacientes pretratados la eficacia virológica comparativa de tres ramas de tratamiento [a) lopinavir/ritonavir 400/100 mg c/12h; b) fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg c/12h; y c) fosamprenavir 700 mg c/12h + lopinavir/ritonavir 400/100 mg c/12h]. Las tres pautas también llevaban tenofovir y 1 o 2 ITIAN. Los datos farmacocinéticos obtenidos en este estudio indicaron que ni ritonavir ni tenofovir influyeron en la reducción de niveles plasmáticos de amprenavir y lopinavir. Los autores concluyeron que la interacción entre fosamprenavir y lopinavir probablemente se produce en la absorción (aunque no pueden por el momento descartarse otras causas).

Wire et al. (Wire MB 2004a) evaluaron también la interacción entre FPV y LPV/r mediante 2 estudios. En el primero, 36 voluntarios sanos recibieron FPV/RTV 700/100 mg c/12 h + LPV/r 533/133 mg c/12 h. De ellos, 23 completaron el estudio. El AUC de APV fue 25% menor que en el grupo control (que recibió 700/100 mg FPV/RTV c/12h); la $C_{mín}$ fue un 42% menor. La farmacocinética de LPV fue similar al grupo control (que recibió LPV/r 400/100 mg c/12h). En el segundo estudio (tras 28 días de periodo de lavado), los voluntarios recibieron 700/100 mg de FPV/r + 400/100 mg c/12 h de LPV/r. Completaron el estudio 20 voluntarios. El AUC de APV fue un 63% menor que el grupo control, mientras que la $C_{mín}$ fue un 65% menor. El AUC y la $C_{mín}$ de LPV fueron un 37% y 52% mayores que el grupo control. Los autores concluyeron que ninguno de los 2 ajustes de dosis estudiados es adecuado cuando se combinan ambos antirretrovirales. Aproximadamente un 30% de los voluntarios abandonaron el estudio por reacciones adversas gastrointestinales o exantema.

Corbett et al. (Corbett AH 2004) investigaron si el espaciamiento entre las administraciones de FPV y LPV/r permitía contrarrestar la interacción. Once pacientes recibieron 700 mg de FPV c/12 h y 400/100 mg de LPV/r c/12 h durante 10 días. A continuación se aleatorizaron en 3 grupos; el primero tomó los dos fármacos conjuntamente. El segundo los espació 4 horas. El tercero tomó 1400/200 mg FPV/r c/24 h y, separado 12 horas, 800/200 mg LPV/r c/24 h. La reducción en el AUC de LPV se corrigió en el segundo y tercer grupo; no obstante, el AUC de APV permaneció reducida en los tres grupos. Los autores concluyeron que ninguna de las tres pautas era óptima.

En contraposición a los estudios anteriores, Bell et al. (Bell C 2004) indican que es posible combinar ambos fármacos, siempre que se mantengan sus concentraciones dentro del rango terapéutico mediante la monitorización de sus niveles plasmáticos.

6.5.2.2- Aumento del riesgo de toxicidad

6.5.2.2.2- DDI-D4T:

De los 212 pacientes que recibieron la combinación DDI-D4T, 37 (17%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el periodo de estudio:

- 21 casos de lipodistrofia (9,9%).
- 9 casos de neuropatía periférica (4,2%).
- 3 casos (1,4%) de aumento de las enzimas pancreáticas y un caso (0,5%) de ingreso hospitalario por pancreatitis.
- 3 casos de hiperlactatemia asintomática (1,4%).
- 5 casos de hiperlactatemia sintomática (2,4 %).

Cuatro pacientes presentaron más de un síntoma: dos de ellos LPA+ aum. ác. láctico, uno LPA + PNP y el último LPA+aum.lactato + aum.enz.pancreáticas.

Los Laboratorios Bristol Myers-Squibb advierten en la ficha técnica de Videx® que: "Se han producido casos de pancreatitis, alguno de ellos mortales, durante la terapia con didanosina sola ó en combinación con otros regímenes, tanto en pacientes *naïve* como en pretratados Se han descrito casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo didanosina y otros antirretrovirales. Se han descrito casos mortales de acidosis láctica durante el embarazo en mujeres que recibían didanosina junto con estavudina en combinación con otros antirretrovirales. Esta combinación debe ser utilizada con precaución durante el embarazo y debe emplearse solamente si los beneficios superan claramente los potenciales riesgos". El género femenino, la obesidad y la terapia prolongada son factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica. Sin embargo, se han dado casos en pacientes que no presentaban factores de riesgo. La aparición de fatiga, síntomas digestiva (náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de peso no justificada), respiratorios (taquipnea y disnea), o neurológicos (debilidad) pueden ser indicativos del desarrollo de hiperlactatemia sintomática o acidosis láctica.

Algunos pacientes pueden presentar neuropatía periférica. Los factores de riesgo son enfermedad avanzada, historia previa de neuropatía, o combinación de varios fármacos con riesgo de neuropatía (ej. didanosina + estavudina) (Didanosina. Estavudina. Fichas técnicas 2004).

El riesgo de pancreatitis relacionado con didanosina se ha estimado, a los 6 meses post-administración, en un rango desde un 1.2% en los pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos CD4 >1000 cél/mm³ hasta un 6.7% en los pacientes con SIDA y recuento de linfocitos CD4 <50 cél/mm³. Estos datos indican que los pacientes en un estadio más avanzado son más vulnerables a las reacciones adversas por DDI (Schindzierlorz A 1994). Con la asociación de DDI y D4T, se ha

descrito un incremento del riesgo de neuropatía periférica (Raffi F 1998) y pancreatitis. En un estudio prospectivo realizado en una cohorte de 112 pacientes con infección por VIH, el riesgo relativo de desarrollar pancreatitis fue 3 veces mayor en los pacientes tratados con D4T ó DDI+D4T, comparado con DDI solo (Dragovic G 2003). En el estudio ACTG 5025, la rama del estudio que recibía DDI/D4T/hidroxiurea tuvo que pararse porque ocurrieron dos casos mortales de pancreatitis. Sin embargo, la presencia de hidroxiurea es un factor a tener en cuenta, ya que cuando se combina con DDI puede aumentar el riesgo de toxicidad mitocondrial, incrementando el riesgo de pancreatitis y otro tipo de toxicidad relacionada (Havir D 2000).

6.5.2.2.3-DDI-TDF:

De los 370 pacientes que recibieron la combinación DDI-TDF (tabla 18), 22 (5,9%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el periodo de estudio (tabla 19):

- 13 casos de lipodistrofia (3,5%).
- 4 casos de neuropatía periférica (1,1%).
- 6 casos (1,6 %) de aumento de las enzimas pancreáticas.
- 1 caso de hiperlactatemia sintomática (0,3%).
- 1 caso de hiperlactatemia sintomática (0,3%).

Tres pacientes presentaron más de un síntoma: hiperlactatemia + LPA, parestesias + LPA y aum. enz. pancreáticas + LPA.

De los 13 pacientes que presentaron lipodistrofia, cabe destacar que 3 estaban recibiendo TARV con D4T;DDI;TDF y 7 habían recibido múltiples tratamientos incluyendo ITIAN previamente. En estos pacientes, es muy difícil relacionar la presencia de LPA con un solo tratamiento. En general, la combinación DDI;TDF no se ha relacionado con un aumento de LPA. De hecho, algunos pacientes tratados con DDI;D4T han mejorado al sustituir D4T por TDF, en combinación con DDI.

Se ha observado con frecuencia elevación de las enzimas pancreáticas. Es también difícil establecer si este hecho se debe a DDI por sí mismo o si la presencia de TDF podría aumentar el riesgo. De hecho en algunos pacientes ha coincidido temporalmente con una elevación de la creatinina y tanto DDI como TDF se eliminan por vía renal y requieren ajuste de dosis cuando la función renal empeora. Por lo tanto, teóricamente, podría aumentar el riesgo de interacción. Por otro lado, la etiología puede ser multifactorial y algunos pacientes presentan enolismo u otros factores de riesgo. En un caso (1516) las enzimas mejoraron aún manteniendo el mismo tratamiento, lo que iría en contra de que la causa única fuera el TARV, aunque no se puede descartar una posible contribución.

En los casos en que se ha observado aumento del lactato, ambos pacientes recibían TARV incluyendo D4T;DDI;TDF, por lo que es muy probable que los fármacos más implicados fueran D4T;DDI.

De los 4 casos de polineuropatía, uno se atribuyó a la combinación D4T;DDI y en los tres restantes los síntomas eran leves.

Tal y como ya se ha comentado anteriormente, en la actualidad no se recomienda la combinación de DDI con TDF debido al aumento de riesgo de fracaso terapéutico. Por otro lado, en presencia de TDF aumentan los niveles plasmáticos de DDI, por lo que también podría aumentar su toxicidad.

Se han descrito diversos casos de pancreatitis con la combinación de DDI+TDF. Algunos de ellos empleando dosis estándar de DDI y otros incluso con la dosis ajustada. Martínez et al. revisaron los casos de pancreatitis que se produjeron en pacientes tratados con TDF+DDI, en comparación con los que recibieron DDI solo o TDF solo, para evaluar la incidencia y los factores de riesgo. Entre el 1/08/2001 y el 30/11/2003, presentaron pancreatitis 5/185 (2.7%) de los pacientes que recibieron DDI+TDF, 1/182 (0,5%) de los que recibieron DDI y ninguno de los 208 que recibieron TDF. La combinación de ambos fármacos fue un factor de riesgo

independiente predictor de pancreatitis. Los pacientes que recibieron esta combinación presentaron un riesgo de pancreatitis 10,6 veces superior que los que recibieron alguno de los fármacos por separado (IC95% 1,246-91,294, $p=0,031$) (Martinez E 2004). Callens et al. describieron un caso de pancreatitis en un paciente en tratamiento con tenofovir, didanosina y estavudina (Callens S 2003). Kirian et al. describieron un caso de pancreatitis en un paciente de 51 años que inició TARV con la combinación DDI 250 mg/día, TDF 300 mg/día, 3TC 300 mg/día, D4T 60 mg c/día, y efavirenz 600 mg/día. Diez semanas después, presentó clínica de pancreatitis, que se resolvió de forma espontánea al suspender el TARV (Kirian MA 2004). Blanchard et al. describieron 4 casos de pancreatitis con esta combinación, uno de ellos mortal (Blanchard JN 2003). Davies et al. describieron un caso mortal de pancreatitis iatrogénica en un hombre heterosexual de 47 años. La pancreatitis se produjo a los dos meses de iniciar tratamiento con D4T/TDF/DDI (a dosis plenas), aunque el paciente estaba recibiendo DDI desde hacía aprox. 19 meses (Davies L 2002). Young et al. realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo en el que se observó que los pacientes que recibían dosis habituales de DDI en combinación con tenofovir presentaban toxicidad y abandono del tratamiento con mayor frecuencia, mientras que las dosis reducidas de DDI en general eran bien toleradas. Se incluyeron 186 pacientes, de los cuales 129 (69.4%) recibieron 400 mg/día de DDI y 57 (30.6%) recibieron dosis de 100-250 mg/día. Posteriormente, se redujo la dosis en 31 (24%) de los que recibían dosis altas. Se observó una diferencia significativamente superior en los abandonos de tratamiento en el grupo que recibía dosis altas de DDI (62% vs 17,5%). Los abandonos debidos a toxicidad fueron también mayores en el grupo que recibía dosis altas de DDI (19,4% vs 12,3%) aunque no se alcanzó la significación estadística. Lo mismo sucedió al comparar la incidencia de neuropatía (11,2% vs 2,5%⁹ y pancreatitis (4,8% vs 0%) durante el tratamiento (Young B 2003).

La acidosis láctica es una reacción adversa poco frecuente pero que puede ser grave. Existen varios casos mortales de acidosis láctica descritos con esta combinación. Guo et al. describieron un caso mortal de acidosis láctica en un paciente de 63 años, que había tolerado previamente varios TARV con DDI. Un año y medio después de añadir TDF a su tratamiento de base incluyendo DDI, presentó un cuadro de debilidad generalizada, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y reducción de peso. El nivel de lactato aumentó hasta 189,7 mg/dL y el pH sanguíneo descendió hasta 6,75. El paciente murió después de 13 días de hospitalización (Guo Y 2004). Rosso et al. describieron otro caso mortal de acidosis láctica asociada a síndrome similar a Guillain-Barré, con afectación neuromuscular y fallo respiratorio, en un paciente de 17 años infectado por transmisión vertical, que recibía TARV con estavudina, didanosina, tenofovir y amprenavir (Rosso R 2003). Murphy et al. describieron un caso mortal de acidosis láctica con fallo renal oligúrico en un paciente de 49 años con infección por VIH e insuficiencia renal crónica estable. El paciente murió unas semanas después de de que se le añadiera tenofovir al su tratamiento antirretroviral, que incluía didanosina. Aunque no está clara la posible implicación de tenofovir en la aparición del fallo renal, los autores creen que ésta pudiera haber contribuido a un acúmulo de DDI con aumento de su toxicidad (Murphy MD 2003).

6.5.3- Interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos.**6.5.3.1- Asociaciones clasificadas como contraindicadas o no recomendadas.**

Veintiocho pacientes recibieron un total de 30 asociaciones contraindicadas (tabla 20). De las observadas, las que entrañan un mayor riesgo de toxicidad son las combinaciones de inhibidores del metabolismo con derivados de la ergotamina (casos 858 y 1518) o estatinas (casos 139,201 y 734), así como la asociación de didanosina con ribavirina (casos 498, 531, 735, 767, 983, 1040, 1141, 1306), ya que con todas ellas se ha descrito casos mortales, tal como se comenta posteriormente.

En otros casos, la contraindicación es debida a un aumento de riesgo de fracaso del TARV (atazanavir + inhibidores de la bomba de protones) o del fármaco (anticonceptivos orales + nevirapina).

6.5.3.1.1- Asociaciones contraindicadas con estatinas.

Tres pacientes recibieron simvastatina en algún momento en combinación con inhibidores de la proteasa (tabla 21). Sin embargo, no se observó toxicidad muscular, a pesar de que alguno de ellos recibió adicionalmente fibratos.

Con todos los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han descrito casos de toxicidad grave: miopatía (incluyendo miositis y rabdomiolisis), por lo que no se recomienda la asociación con fármacos como los IP que puedan aumentar sus niveles plasmáticos. En un estudio en voluntarios sanos, que recibieron 20 mg de simvastatina durante 14 días, seguido de la adición de NFV 1250 mg c/12h durante 14 días más, nelfinavir aumentó un 506% el AUC de simvastatina (Hsyu PH 2001).

Existe un caso mortal descrito (Hare CB 2002). En un estudio en el que participaron 14 pacientes no infectados por VIH, la combinación RTV/SQV 400/400 mg c/12h aumentó 31.6 veces el AUC de simvastatina (40 mg c/24h) (Fichtenbaum CJ 2002). Existe un caso descrito de rabdomiolisis grave con fallo renal agudo en un paciente de 52 años con SIDA tratado con simvastatina junto a IDV/RTV (Martin CM 2000). Adicionalmente, la combinación de estatinas con fibratos está contraindicada por aumento de riesgo de miopatía y rabdomiolisis (Klasco RK 2005).

6.5.3.1.2- Asociaciones contraindicadas con inhibidores de la bomba de protones.

Ocho pacientes utilizaron algún inhibidor de la bomba de protones en combinación con atazanavir (tabla 22). Sin embargo, todos ellos habían fracasado previamente a múltiples TARV (tabla 23).

Aunque la interacción entre omeprazol y atazanavir está bien descrita y su asociación está contraindicada por riesgo de fracaso virológico, en los casos 139, 249, 689, 734, 795 y 883 es difícil valorar una posible interacción. Las causas son el caso 689 la mala adherencia y en el 883, las continuas interrupciones el TARV causadas por las molestias digestivas. En los casos 139, 249 y 734 no se ha podido establecer exactamente el tiempo durante el cual el paciente estuvo tomando inhibidores de la bomba de protones. En el caso 795 no se puede valorar la interacción por tratarse de un paciente con fracaso múltiples al TARV.

En el caso 1962 no parece que la presencia de omeprazol influya de forma negativa en la eficacia virológica de ATV, a pesar de que el paciente realizaba su 7ª pauta de TARV y de que ATV no estaba potenciado con RTV. Existe otro caso de ausencia de interacción descrito en la literatura con lansoprazol (Kosel BW 2005). Sin embargo, debido a la elevada variación interindividual, el hecho de que la interacción no se produzca en un paciente determinado no es motivo suficiente para indicar la

asociación, ya que los estudios farmacocinéticos muestran una interacción negativa que contraindica esta combinación.

La solubilidad de ATV se reduce a medida que aumenta el pH. La administración de omeprazol reduce de forma importante (70%) los niveles plasmáticos de ATV, aún en presencia de RTV, por lo que esta combinación no debe emplearse. Un estudio en voluntarios sanos demostró que el aumento de dosis de ATV/r a 400/100 mg c/24h no permite contrarrestar esta interacción (Agarwala S 2005). Se incluyeron en este estudio 48 voluntarios que recibieron ATV/r 300/100 mg c/24h durante 10 días, transcurridos los cuales fueron aleatorizados a 3 grupos (n=16) que recibieron durante los siguientes 10 días 40 mg de omeprazol (cada mañana en ayunas) junto con: grupo A: 300/100 mg ATV/r c/24h; grupo B: 300/100 mg ATV/r c/24h + cola; grupo C: 400/100 mg ATV/r c/24h. ATV/r se administró con una comida ligera. En presencia de 40 mg c/24h de omeprazol, el AUC de ATV se redujo un 75%, sin que la administración de una bebida de cola o el aumento de dosis de ATV logaran contrarrestar la interacción.

En un estudio realizado en 50 pacientes VIH+ que tomaban ATV junto con inhibidores de la bomba de protones (PPI) ó antihistamínicos H2 (H2RBs), la concentración plasmática media de ATV en el grupo PPIs fue 0.65 µg/mL, mientras que en el grupo H2RBs fue de 1.12 µg/mL (esta última concentración es similar a la C_{mín} ATV que se obtiene con la pauta ATV 400 mg c/24h no potenciado con RTV:1,34 µg/mL). Seis de los 15 pacientes que habían tomado PPIs (40%) tuvieron niveles <0.27 µg/mL, a pesar de que 5/6 recibieron también RTV. Cuatro pacientes (20%) de los 20 que habían tomado H2RBs tuvieron niveles de ATV inadecuados, a pesar de que 2/4 recibieron también RTV (Farthing C 2004). Estos resultados inducirían a pensar también los antihistamínicos H2 interaccionan negativamente con ATV. Sin embargo, los siguientes estudios demuestran lo contrario. Se trata de dos estudios de diseño abierto en voluntarios sanos en los que se investigó la

interacción entre atazanavir y famotidina (40 mg c/12h). En el primer estudio, los voluntarios fueron aleatorizados a 4 grupos (n=16/grupo), que recibieron:

a) ATV 400 mg c/24h x 6 días (tratamiento A), seguido de ATV 400 mg c/24h + famotidina 6 días más (tratamiento C).

b) ATV 400 mg c/24h x 6 días (tratamiento A), seguido de ATV 400 + famotidina + cola 6 días más (tratamiento D).

c) ATV 400 mg c/24h x 6 días (tratamiento B) , seguido de ATV 400 + FAM separados 10h (famotidina a las 9 y 21h y ATV entre las 19 y las 20h), durante 10 días más (tratamiento F).

d) ATV 400 mg c/24h x 6 días (tratamiento A), seguido de ATV/RTV 300/100 + FAM durante 10 días más (tratamiento E).

En comparación con la dosis de 400 mg c/24h de ATV (sin RTV), ATV+famotidina redujo el AUC y la Cmín de ATV un 41% y 42%, respectivamente. Espaciándolos 10 h, el AUC y la Cmín de ATV no se alteraron significativamente y con ATV/r 300/100 mg c/24h + famotidina, el AUC y la Cmín de ATV aumentaron 79% y 5.46 veces, respectivamente.

En el segundo estudio, los voluntarios (n=48) recibieron ATV/r 300/100 mg c/24h durante 10 días (tratamiento A), siendo posteriormente aleatorizados a 3 grupos:

Tratamiento B: ATV/r 300/100 mg c/24h + famotidina x 10 días

Tratamiento C: ATV/r 300/100 mg c/24h + famotidina + cola x 10 días

Tratamiento D: ATV/r 400/100 mg c/24h + famotidina x 10 días

En comparación con la dosis de 300/100 mg c/24h de ATV/r, famotidina redujo el AUC y la Cmín de ATV un 18% y 28%, respectivamente. Con ATV/r 400/100 mg c/24h asociado a famotidina se alcanzaron un AUC y Cmín de ATV comparables a ATV/r 300/100 mg c/24h sin famotidina.

Sin embargo, basado en los datos obtenidos con la combinación ATV/r+TDF, en que los niveles de ATV se alteran de forma similar y los estudios a largo plazo con la dosis estándar de ATV/r muestran eficacia, no se recomienda aumentar la dosis de ATV/r, ni tampoco se requiere espaciarlos (Agarwala S 2005a).

6.5.3.1.4- Asociaciones contraindicadas con antimigrañosos derivados de la ergotamina

La mayoría de benzodiazepinas sufren un intenso metabolismo hepático a través del CYP3A4. Es por este hecho que algunas de ellas no deben administrarse junto con los IP que bloquean su metabolismo a este nivel. Midazolam y triazolam están contraindicados. Habitualmente se prefiere el uso de lorazepam en pacientes que reciben IP, aunque otras benzodiazepinas también pueden ser utilizadas, monitorizando adecuadamente su toxicidad. Esto es debido a que lorazepam se metaboliza fundamentalmente por glucuronidación y no existe el riesgo de que aumenten sus niveles plasmáticos al utilizarlo conjuntamente con inhibidores del citocromo P-450. En el caso 1518 se produjo toxicidad (empeoramiento del deterioro cognitivo). Tetrazepam, se metaboliza principalmente a través del CYP2C19 y NFV es sólo un inhibidor débil de esta isoenzima por lo que no sería de esperar un aumento importante de la toxicidad con esta combinación. Probablemente la propia enfermedad de base del paciente, así como la ingesta conjunta con ergotamínicos puedan haber tenido un papel importante en la toxicidad.

Los alcaloides ergóticos están contraindicados con los inhibidores de la proteasa y también con efavirenz, ya que puede producirse ergotismo grave, incluso con dosis únicas de estos alcaloides.

Existe por lo menos un caso descrito de ergotismo en relación con la interacción entre ergotamina y nelfinavir (Mortier E 2001). También se han comunicado casos con otros IP (Caballero-Granado F 1997, Rosenthal E 1999, Blanche P 1999, Liaudet L 1999, Montero A 1999, Phan T 1999, Vila A 2001, Baldwin ZK 2003), alguno de los cuales ha resultado mortal (Tribble MA 2002, Pardo Rey C 2003).

6.5.3.1.5- Asociaciones no recomendadas con ribavirina.

De los 8 pacientes que recibieron ribavirina en combinación con didanosina (tabla 26), cuatro presentaron algún tipo de toxicidad: hiperlactatemia (casos 735, 983 y 1040), asociada a pérdida de peso (caso 983) o aumento de enzimas pancreáticas (caso 1040) y un ingreso hospitalario por pancreatitis (caso 1306), que fue atribuida a toxicidad por fármacos (DDI + D4T + ribavirina).

La asociación de ribavirina con DDI debe evitarse en lo posible y, en caso de que deba ser utilizada, debe suspenderse al mínimo signo de toxicidad. Si bien los estudios *in vitro* han demostrado que ribavirina potencia la actividad antirretroviral de DDI (Klein MB 2003), *in vivo* se observa también una potenciación de la toxicidad. Ello podría ser debido a que ribavirina, al aumentar los niveles intracelulares de inosina monofosfato, principal donante de fosfatos para DDI, aumenta también los niveles intracelulares del metabolito activo didanosina trifosfato (Harvie P 1996).

Diferentes estudios han evidenciado un incremento del riesgo de toxicidad mitocondrial, en especial hiperlactatemia, pérdida de peso y pancreatitis. Carrat et al. evaluaron de forma prospectiva (estudio RIBAVIC) la toxicidad mitocondrial en 412 pacientes coinfectados por VIH y VHC, que fueron aleatorizados a recibir IFN α 2b (3 MU 3 veces/semana) ó PEG-IFN α 2b (1.5 μ g/kg/semana) + ribavirina 800 mg/día. Se consideró toxicidad mitocondrial la presencia de hiperlactatemia (3.6-7.4 mmol/L) sintomática o no, o de pancreatitis aguda. Los pacientes habían estado recibiendo tratamiento antirretroviral altamente efectivo durante un promedio de 6 años y su media de linfocitos CD4 era de alrededor de 500 cél/mm³. Dentro de las semanas 8 a 48 de seguimiento se produjeron 10 casos de hiperlactatemia y 4 de pancreatitis (en un caso ambas cosas). De los 13 pacientes, 12 habían estado tomando DDI ó D4T durante 6 años antes de iniciar interferón/ribavirina. Los pacientes tratados con DDI mostraron un riesgo significativamente más elevado de

toxicidad mitocondrial. En este estudio, un 16% de los pacientes tratados con DDI + interferón/ribavirina desarrollaron toxicidad mitocondrial (OR: 18.3). Con D4T las diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR:2.6) (Carrat F 2004). Lafeuillade A et al. describieron dos casos de acidosis láctica sintomática durante la terapia con IFN/RBV, uno de los pacientes estaba recibiendo DDI y el otro D4T (Lafeuillade A 2001). Garcia-Benayas et al. También observaron una tendencia aunque no significativa a unos mayores niveles de lactato y amilasas y mayor pérdida de peso en los pacientes que recibían DDI ó D4T en combinación con ribavirina (Garcia-Benayas T 2002).

Moreno A et al. realizaron un análisis retrospectivo de 89 pacientes coinfectados por VIH y VHC tratados conjuntamente con TARV e IFN/RBV, de los cuales 35 tomaron simultáneamente DDI y RBV. De estos 35 pacientes, 10 (28%) desarrollaron pancreatitis, con dos casos mortales y 6 pacientes (17%) presentaron hiperlactatemia sintomática. Hubo un caso de acidosis láctica mortal (Moreno A 2004). Butt AA et al. describieron otro caso mortal de acidosis láctica asociada a pancreatitis en un paciente que recibía ribavirina junto don DDI (Butt AA 2003).

Fleischer et al. realizaron un seguimiento de las notificaciones de toxicidad mitocondrial recibidas por la FDA, procedentes de pacientes tratados con ribavirina asociada a ITIAN. De las 65 notificaciones recibidas, 39 casos estaban siendo tratados con DDI y 26 con otros ITIAN. Se produjo toxicidad mitocondrial en 23/39 (59%) pacientes tratados con DDI y 3/26 (11%) tratados con otros ITIAN. En general, la media de duración de los fármacos había sido de 18 meses para DDI y 5 meses para ribavirina. Tres pacientes tratados con DDI+ribavirina fallecieron (dos por fallo hepático y uno por acidosis láctica con fallo multiorgánico). No parece que esta toxicidad se asocie al sexo o peso corporal. Según estos datos, la combinación de DDI+ribavirina se asociaría a un riesgo 5 veces mayor de toxicidad mitocondrial comparado con la asociación de ribavirina y otros ITIAN. Según los autores, ribavirina debe ser asociada a DDI con precaución y debe suspenderse la combinación al mínimo signo de toxicidad (Fleischer R 2004).

6.5.3.1.6- Asociaciones no recomendadas con fármacos para deshabituación del tabaco/enolismo:

A pesar de que dos pacientes recibieron ritonavir junto con bupropión y disulfiram (tabla 27), no se produjo toxicidad en ninguno de ellos. Cabe destacar que los tres pacientes recibían el ritonavir como potenciador farmacocinético a dosis bajas (100 mg c/12h-24h).

Bupropión es una buena opción para dejar de fumar y el tabaco es un factor añadido de riesgo cardiovascular asociado a las dislipemias debidas al TARV. Tanto RTV como NFV y EFV han mostrado ser potentes inhibidores del CYP2B6 *in vitro*, principal enzima encargado del metabolismo de bupropión, por lo que podrían aumentar la toxicidad de este fármaco. En cambio, IDV, SQV, APV, DLV, NVP han mostrado un bajo potencial de interacción con bupropión (Hesse LM 2001).

En un estudio prospectivo, se investigó el riesgo de interacción de bupropión con el TARV en 21 pacientes fumadores importantes (>30 cig/día) con infección por VIH. Se les prescribió bupropión durante 7 semanas. El TARV incluyó 3TC (n=15), AZT (n=10), nevirapina (n=6), DDI (n=5), abacavir (n=5), D4T (n=4), tenofovir (n=4), efavirenz (n=3), lopinavir/ritonavir (n=2) y saquinavir (n=1). A los 3 meses, un 70% habían dejado de fumar, sin que las reacciones adversas hubieran obligado a efectuar ningún cambio en el TARV ó en la dosificación de bupropión (Ribell M 2003).

Disulfiram en combinación con las soluciones orales de Norvir® y Kaletra® o con las cápsulas de Norvir®, podría dar una reacción de tipo Antabús, ya que estas especialidades contienen etanol en su formulación. En cambio, las cápsulas de Kaletra® no contienen etanol (Fichas técnicas de ritonavir 2003 y lopinavir/ritonavir 2000).

6.5.3.2- Interacciones que pueden justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica

Los grupos terapéuticos con un mayor número de pacientes afectados por **potenciales** interacciones que pueden justificar ajuste de dosis o aumento de la monitorización (Tabla 28) han sido: antibióticos (211 pacientes), analgésicos opiáceos (207 pacientes), hipolipemiantes (128), benzodiazepinas (105) y antidepresivos (87).

Los grupos terapéuticos con un mayor número de pacientes afectados por interacciones **reales con importancia clínica** han sido:

- Inmunosupresores: ciclosporina o tacrolimus en combinación con IP ó ITINN (dificultad para obtener niveles adecuados de inmunosupresor)
- Antivíricos: ribavirina en combinación con AZT (anemia)
- Metadona en combinación con ITINN (síndrome de abstinencia)
- Fenitoína en combinación con lopinavir/ritonavir ó ITINN (reducción de los niveles plasmáticos de fenitoína)

6.5.3.2.1- Inmunosupresores

Recibieron este tipo de fármacos cuatro pacientes, de los cuales tres eran transplantados (casos 529, 634, 1649) y el último (671) tomaba ciclosporina por un cuadro de aplasia medular y no presentó incidencias (tabla 29).

Estos casos ponen de manifiesto la dificultad de manejo de inmunosupresores en estos pacientes, debido a las interacciones con los antirretrovirales. Este es un aspecto muy importante, ya que el trasplante de órgano sólido puede ser la única alternativa terapéutica en ciertos pacientes infectados por el VIH. Uno de los principales problemas del período postrasplante son las interacciones entre

antirretrovirales e inmunosupresores. La ciclosporina A, el tacrolimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P-450, mientras que el micofenolato de mofetilo se glucuronoconjugua en el hígado. Los antirretrovirales pueden actuar como inductores o inhibidores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad; por el contrario, cuando actúan como inductores, disminuyen sus concentraciones, y pueden provocar rechazo. También es muy importante insistir al paciente de la importancia que tiene el cumplimiento correcto de los tratamientos, ya que abandonos de la medicación o modificaciones de la pauta no controladas pueden resultar peligrosas (Miró JM 2005). Por ejemplo, el hecho de que en el caso 634 la paciente abandonara unos días el TARV (DDI/TDF/EFV) suponía riesgo de toxicidad por ciclosporina, ya que dejó de tomar un inductor enzimático que aumentaba el metabolismo de ciclosporina.

Los inhibidores de la proteasa actúan fundamentalmente como inhibidores del CYP3A, incrementando las concentraciones en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (Miró JM 2005). La interacción entre tacrolimus y LPV/r es importante y está bien documentada. Debido al efecto inhibidor de LPV/r sobre el CYP3A4, es posible que se reduzca el metabolismo de tacrolimus incrementándose su Cp. En pacientes tratados con Kaletra® puede ser suficiente una dosis inferior a 1 mg por semana de tacrolimus y cuando se inicia Kaletra® en un paciente en tratamiento con tacrolimus, el paciente puede ser que no requiera la siguiente dosis de tacrolimus hasta que transcurran de 3 a 5 semanas (dependiendo de la función hepática). Es necesario tener mucha precaución al añadir o suspender Kaletra® en estos pacientes (Neff G 2003, Jain AK 2002, Jain AB 2003, Schonder KS 2003, Teicher E 2005, Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) monografía del producto 2000).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos presentan también interacciones con los inmunosupresores, aunque en general de más fácil

manejo. Tanto la nevirapina como el efavirenz son inductores del CYP3A y esto condiciona una disminución de los niveles de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus) (Miró JM 2005). En pacientes que reciben TARV con ITINN, los expertos recomiendan dosis iniciales de ciclosporina de aprox 200 a 250 mg c/12h y dosis de mantenimiento de aprox. 100-175 mg c/12h. Se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina. En el caso 1649, donde mejor se observa la interacción es al suspender el TARV (EFV), ya que se requiere una reducción de dosis de CyA. Al inicio la interacción es más difícil de valorar debido al empeoramiento de la función renal concomitante (tabla 30). Sin embargo, sí se observa que a pesar del aumento progresivo de dosis los niveles son bajos. En algunos pacientes también puede producirse interacción entre fluconazol y CyA, requiriéndose reducción de dosis de CyA (Sud K 1999).

La ciclosporina podría haber contribuido al ingreso por hematoma intracraneal, ya que se atribuyó a hipertensión y los niveles de ciclosporina eran altos.

Aunque los no nucleósidos no interaccionan de forma tan importante como los inhibidores de la proteasa con CyA, puede observarse que es necesario realizar una estrecha monitorización de los niveles plasmáticos.

Stock PG et al. (Stock PG 2003) presentaron datos de 14 pacientes infectados por VIH sometidos a trasplante de hígado y/o riñón. Todos ellos recibían TARV con IP (IDV, NFV o LPV/r), ITINN (EFV, NVP) o ambos y se añadió ciclosporina post-trasplante. En los pacientes tratados con IP (+/- ITINN) la dosis de ciclosporina tuvo que ir reduciéndose a lo largo del tiempo para evitar toxicidad. Se cree que ello es debido a un aumento en la absorción intestinal de ciclosporina a lo largo del tiempo. En cambio, en los pacientes que recibían ITINN, una vez ajustada, la dosis de ciclosporina no requirió grandes cambios.

Con EFV, Tseng et al. (Tseng A 2002) describen el caso de un paciente de 39 años transplantado de riñón y estabilizado con una dosis de ciclosporina de aprox 175

mg c/12h (niveles plasmáticos 203 mcg/mL) que, tras ser diagnosticado de VIH, inició TARV con EFV, AZT y 3TC. Aunque inicialmente los niveles de ciclosporina aumentaron, posteriormente se redujeron de forma progresiva. Tras ajustar la dosis, el paciente evolucionó de forma favorable. Aunque los autores atribuyen este hecho al inicio del EFV, también pudiera haber contribuido el hecho de que el mismo día en que se inició EFV se suspendió nefazodona (tratamiento habitual del paciente), que es un potente inhibidor del CYP3A4.

6.5.3.2.2- Estatinas

En el caso 224, el paciente, que recibía TARV con LPV/r, presentó mialgias a los 15 días de iniciar atorvastatina. Es probable que lopinavir aumente los niveles plasmáticos de atorvastatina al reducir su metabolismo. En cambio pravastatina, que no interacciona con los IP, fue bien tolerada.

En un estudio en 12 voluntarios sanos, se administró durante 4 días en ayunas atorvastatina (20 mg/día) asociándola seguidamente a LPV/r (400/100 mg c/12h) durante 14 días más. El AUC y C_{máx} de atorvastatina se incrementaron 5.9 y 4.7 veces, respectivamente (Carr RA 2000). Cuando se combinan estos fármacos, deben monitorizarse estrechamente las reacciones adversas y alteraciones de los parámetros de laboratorio relacionados con atorvastatina. Se ha descrito un caso de rabdomiolisis en un paciente de 34 años con historia de enfermedad hepática y tratamiento concomitante con claritromicina, atorvastatina y LPV/r (Mah Ming JB 2003). Tanto LPV/r como claritromicina son inhibidores del CYP3A4.

Con otros IP también se han descrito aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. En dos estudios en voluntarios sanos, NFV aumentó un 74% el AUC de atorvastatina 10 mg/día y un 209% en AUC de atorvastatina 40 mg /día (Hsyu PH 2001, Barry M 2000).

En voluntarios sanos que recibieron 10 mg c/24h de atorvastatina junto con fosamprenavir 1400 mg c/12h ó fosamprenavir/RTV 700/100 mg c/12h, se produjo un aumento de aprox. 2.5 veces en el AUC de atorvastatina (con ó sin RTV). Un sujeto presentó una leve mialgia con fosamprenavir+atorvastatina y 7/26 (27%) aumentos leves en la CPK (entre 255 y 315 U/L) con la asociación (ya sea con ó sin RTV). En uno de ellos el aumento fue mayor (885 U/L), aunque los niveles basales eran ya elevados (Wire MB 2003).

La combinación RTV/SQV 400/400 mg c/12h aumentó 4.5 veces el AUC de atorvastatina (40 mg c/24h) (Fichtenbaum C 2002).

Basándose en que la dosis máxima de atorvastatina autorizada es de 80 mg diarios, muchos autores recomiendan utilizar dosis menores o iguales a 20 mg c/24h monitorizando la toxicidad ó utilizar otras estatinas como pravastatina ó fluvastatina, que presentan un menor riesgo de interacción con la mayoría de IP.

6.5.3.2.3- Antivirales

En el caso 1480, el paciente, coinfectado por VIH y VHC, en TARV con 3TC/D4T/TDF presentó un aumento de las enzimas pancreáticas. A pesar de que esta elevación era asintomática, se decidió sustituir el D4T por ABA y disminuir la dosis de RBV a 400 mg c/24h.

Algunos estudios han mostrado un ligero incremento en la toxicidad mitocondrial (pérdida de peso, hiperlactatemia y aumento de enzimas pancreáticas) en pacientes tratados con D4T+ribavirina, aunque no se alcanzó la significación estadística (Garcia-Benayas T 2002, Carrat F 2004). Esta interacción es de una magnitud muy inferior a la que se produce entre didanosina y ribavirina y que ha sido comentada anteriormente.

La toxicidad más frecuente ha sido la aparición de anemia relacionada con la asociación de AZT e interferón/ribavirina (casos 71, 137, 469, 751, 875, 1968 y 2132), que en alguna ocasión (caso 1968) requirió ingreso hospitalario y soporte transfusional.

La asociación de AZT con ribavirina ha generado mucha controversia en los últimos años, ya que los estudios *in vitro* indicaban la presencia de antagonismo a nivel de

fosforilación de AZT a su metabolito activo (Hoggard PG 1995). Sin embargo, un subestudio del APRICOT demostró la ausencia de esta interacción *in vivo*. Se incluyeron 55 pacientes coinfectados por VIH y VHC con terapia HAART incluyendo AZT/3TC ó D4T/3TC (como mínimo durante las 6 semanas anteriores) y que fueron aleatorizados a recibir peginterferón alfa-2a (Pegasys®) 180 mcg/semana junto con: a) ribavirina (Copegus®) 800 mg/día ó b) placebo. Finalizaron el estudio 48 pacientes. Se determinó el AUC de ribavirina, AZT, 3TC y D4T en plasma y de sus metabolitos trifosforilados a nivel intracelular en células mononucleares de sangre periférica, a nivel basal y a las 8-12 semanas de tratamiento, sin que se observara alteración alguna. Los autores concluyeron que ribavirina (800 mg/día) no alteraba la fosforilación intracelular de AZT, D4T ni 3TC (Gries JM 2004). Diversos estudios aleatorizados han demostrado la ausencia de esta interacción: amfAR y HRN-004 (ribavirina en combinación con IFN-2b estándar), APRICOT y ACTG-5071 (ribavirina en combinación con IFN-2b pegilado) y estudios realizados con ribavirina en combinación con IFN-2a pegilado. En todos ellos la CV del VIH se mantuvo estable o se redujo y el recuento de linfocitos CD4 aumentó (Bräu 2005).

Sin embargo, en los estudios anteriores se observó una interacción farmacodinámica importante entre IFN/RBV y AZT, dando lugar a una anemia más pronunciada. En el estudio amfAR (IFN-2b/RBV), los pacientes que tomaban AZT presentaron reducciones mayores en la Hb en comparación con el resto (-3,64 *versus* -2,08 g/dL; $p < 0.01$) y un mayor porcentaje de ellos presentaron cifras de Hb < 10.0 g/dL (67% *versus* 0%; $p < 0.001$), lo que dio lugar a un mayor porcentaje de reducciones de dosis de ribavirina en los pacientes que tomaban AZT respecto a los que no lo tomaban (60% *versus* 16%; $p < 0.01$). El mismo fenómeno se observó en el estudio APRICOT (PEG-IFN-2a/RBV). La reducción máxima de las cifras de Hb fue mayor en los pacientes tratados con AZT (-3,9 *versus* -3,1 g/dL) y un mayor porcentaje de los pacientes que tomaban AZT presentó una Hb < 10.0 g/dL (26% *versus* 8%) (Bräu 2005).

Tanto AZT como IFN alfa administrados por separado pueden causar anemia debida a supresión de la médula ósea. La profunda anemia observada durante el tratamiento de la hepatitis C, ya sea con IFN alfa estándar o pegilado asociado a RBV, se debe a dos efectos que se combinan entre sí: por un lado, la anemia hemolítica causada por RBV y, por otro, la dificultad de la médula ósea para compensar esta pérdida de eritrocitos debido a la mielosupresión causada por AZT/IFN. En la mayoría de casos esta anemia se maneja reduciendo la dosis de RBV; sin embargo, Hadziyannis et al. demostraron, en pacientes mono infectados por VHC, que dosis menores de RBV en combinación con PEG-IFN se asociaban a un menor porcentaje de respuesta virológica sostenida (Hadziyannis SJ 2004). Probablemente una mejor aproximación fuera intentar prevenir esta anemia sustituyendo AZT por otro análogo (Bräu 2005).

6.5.3.2.4- Metadona

A pesar de que las interacciones con metadona son frecuentes, en este estudio llama la atención el escaso número de interacciones con importancia clínica documentadas. Una posible explicación puede ser que existe una buena documentación sobre el tema y los médicos especialistas tanto a nivel hospitalario como en los CAS están acostumbrados al manejo y ajuste de dosis, sin que ello haya supuesto un mayor problema en la mayoría de los casos. Tal como era de esperar, los casos en que el ajuste de dosis ha resultado más difícil las sido los pacientes tratados con ITINN, en los que se ha requerido un aumento de dosis de metadona (casos 82, 436, 1309, 288). En el caso 436 el aumento de nerviosismo pudiera deberse, por un lado, a toxicidad neurológica por EFV y, por otro, a sintomatología de abstinencia a opiáceos.

Se han descrito diversos casos de aparición de síndrome de abstinencia entre 4 y 10 días tras el inicio de EFV en pacientes que realizan terapia de mantenimiento con metadona. La C_{max} y el AUC de metadona se reducen aprox. a la mitad. Los aumentos de dosis de metadona requeridos varían de un estudio a otro, de un 20% hasta un 60-130% (Clarke SM 2001, Boffito M 2002a).

También se han descrito con frecuencia casos de sd. de abstinencia a opiáceos al iniciar tratamiento con nevirapina, en las dos primeras semanas coincidiendo con el efecto de máxima inducción enzimática, que ocurre a los 8 días y alcanza el estado de equilibrio a los 14 días (Altice FL 1999, Baño Rodrigo MD 2000, Pinzani V 2000, Burger BM 2001, Stocker H 2004).

Datos iniciales en un número limitado (n=10) de pacientes seronegativos con dependencia a opiáceos en terapia de mantenimiento con buprenorfina, indican que EFV no induce síndrome de abstinencia con este fármaco, por lo que podría ser una alternativa en pacientes con difícil control (McCance-Katz EF 2005).

En este estudio un paciente (caso 1473) presentó síndrome de abstinencia a opiáceos durante el tratamiento con LPV/r. Con la combinación de metadona y Kaletra®, diferentes estudios con un número reducido de pacientes parecen indicar que habitualmente no suele aparecer síndrome de abstinencia, aunque sí puede aparecer en algunos pacientes.

Clarke y cols realizaron un estudio con 8 pacientes coinfectados por VIH y VHC en terapia de mantenimiento con metadona (40-100 mg) que iniciaron/reiniciaron TARV conteniendo LPV/r + 2 ITIAN, se observó una reducción del 36% en el área bajo la curva de metadona y una reducción del 44% en la C_{máx}. Sin embargo, los pacientes no presentaron síntomas de abstinencia a opiáceos durante las 6 semanas de seguimiento (Clarke S 2002). Stevens et al. evaluaron 18 pacientes en pauta de mantenimiento con una dosis estable de metadona (40 a 130 mg/día), que iniciaron terapia antirretroviral conteniendo Kaletra® 3 cápsulas c/12h. Los pacientes fueron seguidos durante un promedio de 107 días (de 34 a 365), sin que

se observaran manifestaciones de síndrome de abstinencia ni se requiriera modificar la dosis de metadona en ninguno de ellos (Stevens RC 2003). Sin embargo, McCance-Katz EF et al. indican en su estudio que algunos pacientes pueden requerir aumentos de dosis y es muy importante la monitorización clínica. Estos autores investigaron la interacción entre metadona y LPV/r ó RTV solo (a las mismas dosis contenidas en la asociación LPV/r). Se observó que LPV/r redujo significativamente el AUC, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ de metadona, a la vez que aumentó significativamente la aparición de síndrome de abstinencia. En cambio, con RTV solo, los niveles de metadona aumentaron ligeramente (McCance-Katz EF 2003).

En el caso 199 la paciente manifestaba aumento de los requerimientos de metadona mientras estuvo tomando nelfinavir. Con NFV se han observado en general reducciones de alrededor del 40% en el AUC de metadona. La mayoría de los pacientes no requieren ajuste de dosis (McCance-Katz EF 2004) ó aumentos de dosis de metadona muy pequeños (del 10-15%). Sin embargo, se recomienda precaución porque sí se ha descrito síndrome de abstinencia en algunos pacientes (Brown LS 2001).

La misma paciente también indicaba aumento de los requerimientos con Trizivir®. No se ha descrito que zidovudina ni lamivudina puedan alterar la farmacocinética de metadona. Sin embargo, abacavir puede aumentar ligeramente el aclaramiento de metadona. La interacción entre abacavir y metadona se investigó en 19 pacientes con infección por VIH y ADVP que iniciaron programa de deshabituación con metadona. Metadona causó un ligero retraso en la absorción de abacavir debido al retraso en el tránsito gastrointestinal, pero no se alteró la cantidad total de abacavir absorbida, por lo que no se altera la actividad antiviral de abacavir. Abacavir sólo produjo un ligero aumento en el aclaramiento oral de metadona (de 9.9 a 12.2 l/h), sin alterar significativamente los valores de $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$ o el aclaramiento renal de metadona, por lo que es de esperar que el ajuste de dosis

requerido de metadona sea pequeño. La combinación fue bien tolerada (Sellers E 1999).

6.5.3.2.5- Antimicrobianos utilizados como profilaxis de enfermedades oportunistas

El tipo de toxicidad observada con mayor frecuencia ha sido la toxicidad medular por asociación de AZT con otros fármacos mielotóxicos (casos 348, 812 y 1787).

Algunos de los fármacos que se utilizan como antirretrovirales o para tratar o prevenir enfermedades oportunistas tienen un perfil de toxicidad superpuesto a nivel medular. Algunos de ellos son AZT, sulfamidas y pirimetamina. Es necesario realizar perfiles hematológicos de forma regular a los pacientes que reciben alguno de estos fármacos en combinación.

Burger et al. citan ya en 1993, en su revisión sobre las interacciones de AZT, que numerosos ensayos clínicos han demostrado que ocurren reacciones adversas en aproximadamente un 30-60% de pacientes que reciben AZT+cotrimoxazol, y que éstos son los suficientemente graves para abandonar el tratamiento en 10-50% de los casos. No obstante la incidencia de efectos adversos no es mayor que al utilizar ambos fármacos por separado (Burger DM 1993). Sin embargo, en la actualidad las dosis de AZT que se utilizan son menores, por lo que es de esperar que la frecuencia de toxicidad sea también menor.

6.5.3.2.6- Hormonas tiroideas

En el caso 710, el paciente, con hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, requirió aumento de dosis tras el inicio de SQV/LPV/r. A pesar de que es difícil atribuirlo al inicio del tratamiento con IP, se han descrito varios casos.

En tres pacientes tratados con L-tiroxina por hipotiroidismo, la TSH aumentó hasta valores de 50-105 mUI/mL tras el inicio de IP. El aumento de TSH no se acompañó de síntomas de hipotiroidismo y no requirió aumentar la dosis de L-tiroxina. Al contrario, uno de ellos al que se le aumentó la dosis de L-tiroxina para compensar el aumento de TSH presentó síntomas de hipertiroidismo y se le tuvo que volver a reducir la dosis. Los autores sugieren que los IP podrían inhibir la supresión de la TSH (Sheneberger R 2000).

Sin embargo, existe un caso descrito de reducción de la eficacia de levotiroxina al cabo de un mes de iniciar ritonavir (600 mg c/12h), que requirió doblar la dosis de levotiroxina para mantener el mismo efecto. Este hecho podría ser explicado por un aumento de la glucuronidación de levotiroxina (Tseng A 1998). También existe otro caso descrito de posible interacción entre IDV y L-tiroxina, en el que IDV pareció reducir la eficacia de L-tiroxina. Se trata de un paciente que desarrolló hipotiroidismo de causa autoinmune después de 12 meses de tratamiento con IDV, D4T y 3TC. Se suspendió el TARV por sintomatología compatible con efectos secundarios y tras el diagnóstico de hipotiroidismo, se inició tratamiento con L-tiroxina 50-100 mcg/día. Posteriormente, se reinició el TARV, tras lo cual el paciente presentó aumento de peso, astenia y apatía que obligaron a aumentar la dosis de L-tiroxina a 200 mcg/día. Se suspendió IDV por fracaso terapéutico y apareció hipertiroidismo yatrogénico que obligó a reducir la dosis de L-tiroxina a 125 mcg/día (Angeli E 2000).

6.5.3.2.7- Anticonvulsivantes

Algunos pacientes han presentado posible interacción con fenitoína (casos 222, 737, 1203, 1224 y 1992). Sin embargo, en algunos de ellos, la valoración es difícil. En el caso 222 los niveles de fenitoína eran bajos y el paciente recibía NVP, sin embargo, también la dosis de fenitoína era baja (100 mg c/12h). En los casos 1203 y 1992, los pacientes se controlaban en el Servicio de Neurología de otro Centro, por lo que no se dispone de suficientes datos para valorar una posible interacción.

Dos pacientes (casos 737 y 1224) presentaron crisis comiciales por niveles bajos de fenitoína durante el tratamiento con LPV/r. En el caso 737, el paciente recibía LPV/r desde octubre de 2002 y las crisis comiciales se produjeron en julio-agosto de 2004. No parece que la secuencia temporal sugiera una posible interacción. Es curioso que se manifieste tanto tiempo después del inicio de Kaletra®, fármaco que parece que sí tomaba, ya que la CV se redujo de 196.000 copias/mL el 30/9/2002 a 671 copias/mL y el 8/10/2003 era indetectable ¿Posible aumento de la adherencia al TARV con manifestación más intensa de la interacción? Revisando las dispensaciones del servicio de Farmacia, efectivamente la adherencia fue baja al inicio del tratamiento con LPV/r (aprox del 64%), sin embargo, a partir de marzo del 2003 la adherencia pasa a ser correcta. ¿Otros fármacos intercurrentes? A pesar de que hace poco se había iniciado tratamiento con gabapentina, no parece que este fármaco pueda reducir los niveles de fenitoína. En un estudio con dosis únicas (400 mg) o múltiples (400 mg c/8h) de gabapentina en pacientes epilépticos (N=8) tratados con fenitoína en monoterapia por lo menos durante un mínimo de 2 meses, gabapentina no alteró los niveles plasmáticos de fenitoína. Tampoco fenitoína alteró los niveles de gabapentina (Gabapentina. Ficha técnica del producto. 2004). En todo caso, se ha descrito el efecto contrario, es decir, un

posible caso de toxicidad por fenitoína debido a la asociación con gabapentina (Sanchez-Romero A, 2002).

La interacción farmacocinética entre Kaletra® y fenitoína está bien descrita. Un estudio en 24 voluntarios sanos que recibieron durante 22 días 400/100 mg c/12 h de LPV/RTV + 300 mg de fenitoína c/24 h, demostró una interacción bidireccional entre LPV/r y fenitoína en la que se reducían las concentraciones plasmáticas de ambos (-33% AUC LPV, -46% Cmín LPV, -28% AUC RTV, -47% Cmín RTV, -31% AUC fenitoína, -34% Cmín fenitoína). LPV induce los citocromos CYP2C9 y CYP2C19, por lo que aumenta el aclaramiento plasmático de fenitoína. A su vez, fenitoína induce el CYP3A4, por lo que aumenta el aclaramiento de LPV. Los individuos con genotipo CYP2C9*1*2 ó *1*3 tenían AUC y Cmín de fenitoína mayor que los que presentaban el CYP2C9*1*1. Sin embargo, el genotipo no predijo la magnitud de la interacción. Esta interacción podría llegar a ser clínicamente significativa y se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de ambos (Lim ML 2004).

No existe información específica sobre la combinación de nevirapina con fenitoína, pero, dado que ambos se comportan como inductores enzimáticos, no puede descartarse que se redujera la concentración de alguno de ellos. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de fenitoína y, a ser posible, también los de nevirapina.

Por otro lado, en el caso 737, se observa también una reducción en los niveles plasmáticos de ácido valproico que coincide temporalmente con el inicio de Kaletra®. Si bien no existe información específica sobre esta interacción, tampoco se puede descartar, ya que el ácido valproico se metaboliza principalmente por glucuronidación y Kaletra® podría aumentar la glucuronidación, reduciendo sus niveles plasmáticos.

6.5.3.2.8- Tuberculostáticos

En la tabla 38 pueden observarse los ajustes de dosis recomendados cuando se emplean rifampicina o rifabutina en combinación con IP ó ITINN. Como puede observarse, a menudo se requieren ajustes de dosis, por lo que cuando se utilizan estas combinaciones es fundamental asegurar una buena adherencia. De no ser así, podría aparecer toxicidad por el antirretroviral o resistencias a rifamicinas de *Mycobacterium tuberculosis*. Es por ello que se prefiere administrar terapia directamente observada cuando sea posible.

El caso 314 sugiere que la aparición de resistencias a rifamicinas, probablemente fuera debida a una falta de adherencia a TARV y antituberculoso. Este paciente recibió rifabutina en combinación con LPV/r y con IDV/r.

En un estudio en voluntarios sanos (n=14), lopinavir (400/100 mg c/12hx10d) aumentó 3 veces el AUC de rifabutina (300 mg c/24hx10d) y 47 veces el AUC de su metabolito 25-o-desacetilrifabutina (lo que supone un aumento de 5.7 veces el AUC de rifabutina+metabolito). Rifabutina (150 mg c/24hx10d) no alteró los parámetros farmacocinéticos de lopinavir (Kaletra®. Monografía del producto 2000). Se recomienda reducir la dosis de rifabutina a 150 mg c/48h ó tres veces por semana y no es necesario modificar la dosis de Kaletra®.

Al administrar IDV (1000 mg c/8h) con rifabutina (150 mg c/24h) el AUC de IDV fue similar a la alcanzada con 800 mg c/8h. El hecho de administrar ambos fármacos juntos o separados 4h no afectó la FC de IDV (Hamzeh FM 2003). Cuando se emplea IDV potenciado con RTV, se recomienda reducir la dosis de rifabutina a 150 mg c/48h ó 3 veces por semana, sin que deba modificarse la dosis de IDV/RTV.

Rifabutina a una dosis de 150 mg/día ó 300 mg tres veces por semana puede combinarse con IDV (1000 mg c/8h), NFV (1250 mg c/12h), APV (dosis estándar) ó Fos-APV. Cuando se empleen IP potenciados con RTV (LPV/RTV, APV/RTV, Fos-APV/RTV, IDV/RTV, SQV/RTV ó ATV/RTV) en combinación con rifabutina, debe reducirse la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana. También puede utilizarse rifabutina en combinación con NVP (dosis estándar de ambos) o con EFV (dosis estándar de EFV y dosis de rifabutina: 450- 600 mg diarios ó 600 mg 3 veces por semana). Cuando se desee iniciar un IP+ rifabutina tras suspender rifampicina, debe tenerse en cuenta que el efecto inductor de rifampicina no desaparecerá totalmente hasta que hayan transcurrido más de 3 semanas. Otra alternativa es utilizar rifampicina (600 mg/día ó 2-3 veces/semana) en combinación con EFV (valorar aumento de dosis de EFV a 800 mg/día, especialmente en pacientes con peso >50 kg). Diversos estudios, avalan también el uso de nevirapina a las dosis habituales en combinación con rifampicina (Ribera E 2001, Oliva J 2003).

Cuando se emplea rifabutina, se recomienda administrarla como mínimo 3 veces por semana. Esta recomendación afecta especialmente a los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 <100 cél/mm³. El estudio 23 del TBTC (TB Trials Consortium del CDC) investigó el uso de rifabutina dos veces por semana para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH. Los pacientes con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 <100 cél/mm³) presentaron un riesgo elevado de aparición de resistencia a rifamicinas, por lo que en estos pacientes no se recomienda la administración de rifabutina dos veces por semana (Anónimo 2002).

6.5.3.2.9- Antigotosos

En el caso 95 el paciente, que recibía TARV incluyendo DDI, presentó hiperuricemia persistente a pesar del tratamiento con alopurinol, que obligó a sustituir DDI por TDF.

Videx® se ha relacionado con la aparición de hiperuricemia. La didanosina es degradada a través del enzima purina nucleósido fosforilasa. Cuando DDI se administra junto con alopurinol, ganciclovir ó tenofovir, se producen aumentos del 40-300% en el AUC de DDI. No parece probable que esta interacción sea consecuencia de un aumento de la absorción intestinal de DDI. En cambio, se observó que tanto tenofovir monofosfato como ganciclovir trifosfato eran potentes inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa. Alopurinol y sus metabolitos también inhibieron esta enzima, pero de forma menos potente; sin embargo, podrían contribuir a través de otros mecanismos indirectos, ya que en presencia de alopurinol se duplica el AUC de DDI (Ray AS 2004). En otro estudio en 4 pacientes infectados por VIH, con la administración de 200 mg c/24h de DDI conjuntamente con 300 mg c/24h de alopurinol se alcanzó un AUC de DDI similar que con 400 mg c/24h de DDI sin alopurinol. Según los autores, la asociación permite reducir la dosis de DDI a la mitad (Boelaert JR 2002).

Si bien en el caso 95 la artritis gotosa persistió a pesar de la suspensión del DDI, no se puede descartar una posible contribución de este fármaco a la hiperuricemia, así como un posible aumento de los niveles de DDI por la presencia de alopurinol y la insuficiencia renal (Cr 1,3 mg/dL).

6.6 PRODUCTOS NATURALES

Se entrevistaron un 76,2% de los pacientes incluidos en el estudio sobre el uso de productos naturales y medicinas alternativas. Un 23,8% no fueron encuestados por el farmacéutico en el momento de la dispensación o se consideraron como no encuestados si en el registro de la entrevista no constaba que se hubiera preguntado específicamente sobre el uso de estos productos.

Un 26% de los pacientes encuestados tomaban algún tipo de producto natural (fig. 7). Los más frecuentes (fig.8) fueron los productos de origen vegetal (42%) y los suplementos vitamínicos y minerales (32%), seguidos de los productos de origen animal (14%), otras medicinas naturales (10%) y drogas de abuso de origen natural (2%). En la tabla 40 se describen en detalle estos productos. Como puede observarse, existe una amplia variabilidad en los productos utilizados y algunos pacientes llegaron a tomar asociaciones de 10 u 11 productos diferentes.

Diferentes estudios han demostrado que el porcentaje de pacientes infectados por VIH que utilizan medicinas complementarias o alternativas se sitúa entre un 40 y un 70%. En un estudio realizado en Europa utilizando un cuestionario anónimo, se observó que en 1998-99 un 63% tomaban suplementos vitamínicos/minerales, un 20% productos de herboristería y 14% homeopatía (Colebunders R 2003).

Es muy importante incluir los productos naturales en la anamnesis farmacológica, ya que a menudo se considera que son productos con poca actividad y no se tienen en cuenta, del mismo modo que los pacientes no indican a sus médicos que los toman porque no los consideran medicamentos. Las interacciones entre antirretrovirales y productos naturales adquirirán cada vez un mayor protagonismo debido al amplio uso de estos productos en el colectivo de pacientes infectados por VIH. Sin embargo, se conoce poco acerca de ellas. Dos de los productos con un mayor interés son la equinácea y la hierba de San Juan (*Hypericum*). La primera,

por su amplio uso como "potenciador del sistema inmune" y la escasa información disponible sobre su posible repercusión sobre la infección por el VIH y el TARV y el Hypericum, porque se ha descrito una interacción negativa con antirretrovirales y otros fármacos con elevado metabolismo hepático.

6.6.1.- Descripción de los productos naturales utilizados

6.6.1.2- *Equinácea*.

La mayoría de las referencias bibliográficas consultadas contraindican el uso de equinácea en pacientes con infección por VIH debido a su efecto sobre el sistema inmune (Blumenthal M 2000, Fetrow CW 2001). Sin embargo, en este estudio, algunos de los pacientes mantuvieron una carga viral indetectable durante el tratamiento con equinácea (casos 81, 365, 445, 541, 579, 1422, 1554, 1558, 1940). En los casos en que la carga viral fue detectable (casos 813, 960, 1546 y 2050) es más difícil establecer una valoración, ya que pueden influir otros factores, en especial la adherencia al TARV. No se incluyeron otros 12 pacientes referían haber tomado anteriormente equinácea, aunque no la tomaban en el momento de la entrevista.

Los preparados se obtienen a partir de raíces o rizomas secos de *E. angustifolia* o *E. pallida* o a partir de zumo fresco extraído a partir de las raíces o partes aéreas de *E. purpúrea*. Se utiliza por su efecto inmunomodulador, para tratar infecciones del tracto respiratorio superior. La mayoría de estudios han utilizado preparaciones procedentes de las raíces de *E. pallida* o extractos de las partes aéreas de *E. purpúrea*. La concentración de los principios activos es variable en función de la especie y el método de extracción utilizado, por lo que su dosificación adecuada es difícil de establecer. Sin embargo, es importante que se utilice al aparecer los primeros síntomas y no se recomienda su uso prolongado (máximo 8 semanas).

La equinácea estimula la fagocitosis y aumenta la actividad y movilidad de los leucocitos a nivel del tracto respiratorio, estimula la producción de interferón y aumenta la actividad del córtex adrenal. Adicionalmente, algunos de sus componentes presentan propiedades anestésicas locales y antiinflamatorias. El arabinoglicano que contiene estimula los macrófagos aumentando la producción de factor de necrosis tumoral, interleukina-1 e interferón beta-2.

Estudios *in vitro* han demostrado que la equinácea tiene capacidad de inhibir el crecimiento de algunos agentes infecciosos, como los virus del herpes o de la influenza, y estudios *in vivo* han puesto de manifiesto su capacidad de reducir las recurrencias de infecciones vaginales por *Cándida albicans*.

La equinácea está contraindicada en pacientes con patologías graves como enfermedades autoinmunes, enfermedades del colágeno, infección por VIH, leucemia, esclerosis múltiple o tuberculosis. El motivo es que se desconoce su posible repercusión sobre la evolución de estas enfermedades; p.ej, en el caso del VIH, se desconoce si la activación sobre las células del sistema inmune podría aumentar la replicación viral (Fetrow CW 2001).

Se han realizado diferentes ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la equinácea en el tratamiento y la prevención de las enfermedades del tracto respiratorio superior, aunque no existe uniformidad en cuanto a las especies ni en la dosificación empleada. En una revisión realizada por la Biblioteca Cochrane, se incluyeron 16 ensayos (ocho ensayos de prevención y ocho sobre el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias superiores) con un total de 3396 participantes. La variación en las preparaciones estudiadas y en la calidad metodológica de los ensayos impidió realizar un metaanálisis cuantitativo. En términos generales, los resultados sugirieron que algunas preparaciones de *Echinacea* pueden ser mejores que el placebo. Sin embargo, los revisores concluyeron que, a pesar de que la mayoría de los estudios presentaban resultados positivos, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de *Echinacea* para el tratamiento o la prevención de los resfriados comunes (Melchard D 2005).

De los 13 pacientes de refirieron tomar equinácea conjuntamente con el TARV durante el estudio, 9 mantuvieron la CV indetectable, otro dejó de tomarla al iniciar el TARV, mientras que los 3 restantes no tuvieron un buen control de la carga viral. Sin embargo, son muchos los factores que pueden intervenir en un aumento de la carga viral, en especial la falta de adherencia. En la mayoría de pacientes no parece que el uso de equinácea haya tenido una repercusión negativa sobre el control virológico. Sin embargo, debería realizarse un estudio con un diseño adecuado que permitiera evaluar esta interacción más detalladamente.

6.6.1.3- Hypericum perforatum o hierba de San Juan:

Son pocos los pacientes que refirieron tomar este producto, empleado habitualmente como antidepresivo. Ello puede ser debido a que la interacción con algunos antirretrovirales está bien documentada, se informa de la misma en el prospecto del producto, y los profesionales sanitarios suelen avisar a sus pacientes. En dos pacientes (casos 577 y 1098), la carga viral se mantuvo indetectable a pesar de tomar *Hypericum*. El TARV que recibieron fue lamivudina, abacavir, estavudina, indinavir y ritonavir, en el primer caso y lamivudina, zidovudina y efavirenz en el segundo. No se incluyeron 7 pacientes referían haber tomado anteriormente *Hypericum*, aunque no lo tomaban en el momento de la entrevista.

Los preparados de *Hypericum* se obtienen a partir de las sumidades floridas de *H. perforatum*. Es ampliamente utilizado como antidepresivo, aunque el mecanismo de acción no ha sido claramente determinado. Algunos de sus componentes han demostrado *in vitro* inhibir la monoaminoxidasa de tipo B y, en menor medida, la de tipo A. También presenta efecto inhibitor de la recaptación de serotonina *in vitro*, pero a dosis mucho mayores a las utilizadas en terapéutica (Fetrow CW 2001).

Hypericum ha mostrado actividad *in vitro* frente a los retrovirus. Sin embargo, en dos protocolos de fase I de la ACTG que incluyeron 30 pacientes con infección por

VIH, no se observó eficacia antirretroviral *in vivo*. Los pacientes tenían un recuento de linfocitos CD4 <350 cél/mm³. Se les administró hypericina por vía intravenosa 0,25 ó 0,5 mg/kg dos veces por semana ó 0,25 mg/kg tres veces por semana ó hypericina por vía oral 0,5 mg/kg cada día. Dieciséis de los 30 pacientes abandonaron el tratamiento de forma precoz debido a reacciones adversas (un 48% presentaron reacciones cutáneas graves de fotosensibilidad). Los marcadores virológicos y el recuento de CD4 no variaron de forma significativa (Gulick RM 1999).

La hierba de San Juan está contraindicada en pacientes que reciban TARV debido a su efecto inductor enzimático. De hecho, se han descrito interacciones con potencial importancia clínica entre *Hypericum* y múltiples fármacos con elevado metabolismo hepático como anticoagulantes orales, ciclosporina y anticonceptivos orales, por reducción de los niveles plasmáticos de estos fármacos (Henderson L 2002). El probable mecanismo es una inducción enzimática por parte de *Hypericum* sobre las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP1A2 del citocromo P-450 así como sobre la glicoproteína-P. El grado de interacción es impredecible debido a la falta de uniformidad en la composición del *Hypericum*, en cuanto a cantidad/calidad de sus componentes. Se ha observado un aumento del metabolismo de algunos antirretrovirales como indinavir o nevirapina al administrarlos junto con la hierba de San Juan. En un estudio en 8 voluntarios sanos, *Hypericum* redujo un 57% el AUC de indinavir y un 81% el valor extrapolado de C_{mín} (Piscitelli SC 2000). En un estudio retrospectivo, 20 pacientes que tomaban hierba de San Juan presentaron una reducción en el recuento de CD4 pero no se observó aumento de la carga viral (Young B 2001). En 5 pacientes tratados con nevirapina, *Hypericum* aumentó un 35% el aclaramiento plasmático de este antirretroviral (De Maat M 2001). Es probable que tenga el mismo efecto sobre otros IP. No se recomienda esta asociación porque podría contribuir al desarrollo de resistencia a IP y fallo terapéutico.

Los dos pacientes de refirieron tomar *Hypericum* conjuntamente con el TARV durante el estudio mantuvieron la CV indetectable. Sin embargo, es difícil sacar alguna conclusión con una muestra tan reducida.

6.6.2- Otros productos naturales de los que existe información disponible sobre sus posibles interacciones con los antirretrovirales.

6.6.2.1 - Ajo.

El extracto de ajo es utilizado por su capacidad de reducir el colesterol. Se ha observado un empeoramiento de la tolerancia a ritonavir cuando se emplean conjuntamente. El extracto de ajo administrado durante 4 días no alteró significativamente el AUC de RTV (tan sólo la redujo ligeramente) (Gallicano K 2003). No obstante, parece que los productos naturales deben ser administrados de forma crónica (por lo menos durante 14 días) para que pueda observarse alguna interacción.

Suplementos de ajo administrados dos veces al día durante 20 días redujeron un 50% el AUC, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ de SQV (1200 mg c/8h, administrado junto con alimentos). Es más, tras 10 días de período de lavado, seguido de la nueva administración de SQV durante 3 días, tan sólo se alcanzaron 60-70% de los niveles plasmáticos basales, lo que sugiere que el extracto de ajo tiene un efecto prolongado. Los pacientes que toman saquinavir como único IP deben tener precaución al utilizar los suplementos de ajo (Piscitelli SC 2002).

6.6.2.2 - Cannabis.

En algunos lugares, se utiliza la marihuana (THC) para estimular el apetito y tratar el wasting síndrome asociado al SIDA. Administrado como cigarrillos conteniendo 4% THC redujo un 17% el AUC y $C_{mín}$ de NFV y un 24% y 22%, respectivamente, el AUC y la $C_{mín}$ de IDV. Se observó una gran variabilidad interindividual en los

parámetros farmacocinéticos. Aunque las reducciones en el AUC fueron estadísticamente significativas, no parece que a corto plazo vayan a tener relevancia clínica, ya que no se observaron cambios estadísticamente significativos en la CV ni en el recuento de CD4 en los pacientes estudiados. Se desconoce si estos cambios pueden ser clínicamente relevantes a largo plazo (Kosel BW 2002).

6.6.2.3 - Zumo de pomelo.

El zumo de pomelo ha demostrado aumentar las Cp de muchos fármacos, entre ellos saquinavir (Kupferschmidt HH 1998) y, por ello, muchos autores recomiendan la ingesta conjunta con saquinavir para mejorar su farmacocinética. Sin embargo, la administración de zumo de pomelo con algunos medicamentos (ciclosporina, midazolam, triazolam, verapamilo, terfenadina, astemizol, dihidropiridinas, simvastatina, carbamacepina y buspirona, entre otros) podría dar lugar a interacciones clínicamente importantes por aumento de toxicidad (Bailey DG 2004)

Otros productos naturales podrían alterar el metabolismo como son ginseng, melatonina, ginkgo biloba, aunque en la actualidad se dispone de datos limitados en humanos.

7- CONCLUSIONES

Determinar cuales son las principales interacciones que han tenido repercusión clínica, clasificadas como de grado 2 (amarillo: aumento de toxicidad, reducción de la eficacia o aumento de los requerimientos de monitorización) ó 3 (rojo: contraindicadas o no recomendadas) en el anexo 2 de:

- **Antirretrovirales entre sí.**
- **Antirretrovirales con otros fármacos.**

Conclusión nº1.-

2,5% de los pacientes (54/2140) presentaron 68 interacciones **reales** documentadas de **antirretrovirales entre sí**. Ello supone un total de **2,17** interacciones **documentadas entre antirretrovirales por cada 100 pacientes-año de seguimiento.**

Conclusión nº2.-

2,7% de los pacientes que tomaron **antirretrovirales junto con otros fármacos** (31/1138) presentaron 31 interacciones **reales** documentadas. Ello supone un total de **0,98** interacciones **documentadas entre antirretrovirales y otros fármacos por cada 100 pacientes-año de seguimiento.**

Conclusión nº3.-

22,5% de los pacientes (482/2140) presentaron 512 **interacciones potenciales** de **antirretrovirales entre sí**. Ello supone un total de **16,3 potenciales** interacciones **entre antirretrovirales por cada 100 pacientes-año de seguimiento.**

Conclusión nº4.-

60,4% de los pacientes que tomaron **antirretrovirales junto con otros fármacos** (687/1138) presentaron 1293 interacciones potenciales. Ello supone un total de **41,2 potenciales interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos por cada 100 pacientes-año de seguimiento:**

- **40,3** potenciales interacciones de **grado 2** por cada 100 pacientes-año de seguimiento.
- **0,96** potenciales interacciones de **grado 3** por cada 100 pacientes-año de seguimiento.

Conclusión nº5.- La incidencia de interacciones clínicas **reales** entre antirretrovirales y otros fármacos ha sido muy inferior a la de interacciones **teóricas** que potencialmente hubieran podido producirse (**0,98** en comparación con **41,2** interacciones por cada 100 pacientes-año de seguimiento).

Interacciones **entre antirretrovirales:**

Conclusión nº6.- De las **combinaciones entre antirretrovirales** que han dado lugar a **reducción de la eficacia**, destaca DDI/TDF: de los 30 pacientes que recibieron esta combinación como terapia de inicio, 9 (30%) presentaron fracaso virológico.

Conclusión nº7.- De las **combinaciones entre antirretrovirales** que produjeron **aumento de toxicidad**, destaca DDI/D4T. De los 212 pacientes que recibieron esta combinación, 37 (17%) presentaron algún tipo de toxicidad durante el periodo de estudio: 9,9% lipodistrofia; 4,2% neuropatía periférica; 2,4% hiperlactatemia sintomática, 1,4% aumento de enzimas pancreáticas y un caso de ingreso hospitalario por pancreatitis (0,5%).

En cuanto a las combinaciones de **antirretrovirales con otros fármacos**:

Conclusión nº8.- Un 50% (4/8) de los pacientes que recibieron **DDI+ribavirina** presentaron toxicidad, en especial hiperlactatemia y pérdida de peso. Uno de ellos requirió ingreso hospitalario por pancreatitis.

Conclusión nº9.- Durante el periodo de estudio se realizaron 3 **transplantes** de hígado. Se ha podido constatar que estos pacientes requieren con frecuencia ajustes de dosis y una monitorización estricta de los inmunodepresores cuando se utilizan en combinación con el TARV. Los inhibidores de la proteasa actúan fundamentalmente como inhibidores del CYP3A, incrementando las concentraciones en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. En general, hay que reducir la dosis de estos inmunosupresores y **monitorizar cuidadosamente sus niveles plasmáticos**. En cambio, tanto la nevirapina como el efavirenz son inductores del CYP3A y esto condiciona una disminución de los niveles de estos inmunosupresores.

Conclusión nº10.- Se observó **anemia** en 7 pacientes que realizaron TARV con **AZT** junto con el tratamiento del VHC con **IFN/RBV**, que en un caso requirió ingreso hospitalario. La presencia de anemia obligó con frecuencia a ajustar las dosis de IFN/RBV, si bien la carga viral del VHC se negativizó en la mayoría de ellos (6/7).

Conclusión nº11.- Las interacciones con **metadona** tuvieron una incidencia inferior a la esperada. Como era de esperar EFV y NVP son los que dieron más problemas (síndrome de abstinencia).

Conclusión nº12.- Los **antiepilépticos** requieren estrecha monitorización en combinación con el TARV. Por lo menos dos pacientes tratados con fenitoína presentaron crisis comiciales al iniciar LPV/r.

Conclusión nº13.- No se han observado problemas clínicos asociados a interacciones **antituberculosos** a pesar de ser una asociación con un elevado riesgo potencial. La combinación empleada con mayor frecuencia fue EFV+rifampicina.

Conclusión nº14.- Es muy importante insistir al paciente de la importancia que tiene el cumplimiento correcto de los tratamientos, ya que abandonos de la medicación o modificaciones de la pauta no controladas pueden resultar peligrosas. Estas situaciones son especialmente importantes en pacientes con tuberculosis, por el riesgo de aparición de resistencias, y en los trasplantados, por el riesgo de rechazo o toxicidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir los tipos de tratamientos empleados con mayor frecuencia en combinación con los antirretrovirales.

Conclusión nº15.- Un 53,2% de los pacientes tomaron algún tipo de medicación en combinación con el TARV.

Conclusión nº16.- Los grupos de fármacos más empleados fueron antibióticos (mayoritariamente profilaxis con cotrimoxazol), hipolipemiantes, benzodiazepinas, analgésicos, antidepresivos y protectores gástricos. También los suplementos vitamínicos y minerales fueron de uso frecuente.

Describir las asociaciones con un mayor riesgo potencial halladas en el estudio.

Conclusión nº17.- Si bien no fue frecuente, un 2,5% de los pacientes que tomaban otros fármacos recibieron asociaciones contraindicadas o no recomendadas (28/1138):

- 3 pacientes recibieron simvastatina en combinación con IP.
- 8 pacientes tomaron inhibidores de la bomba de protones junto con atazanavir.
- 8 pacientes recibieron didanosina junto con ribavirina
- 5 mujeres recibieron asociaciones contraindicadas con anticonceptivos.
- 2 pacientes recibieron derivados de la ergotamina junto con EFV y NFV, respectivamente.
- 2 pacientes recibieron bupropión y disulfiram junto con RTV.

Conclusión nº18.- Durante el periodo de estudio, se produjeron 5 ingresos hospitalarios relacionados con interacciones:

- 1 por pancreatitis en una paciente tratada con DDI/d4T + ribavirina.
- 1 por anemia en un paciente tratado con AZT+ribavirina.
- 1 por empeoramiento del nivel de conciencia tras la ingesta de ergotamínicos y tetrazepam en un paciente tratado con NFV.
- 1 por pancitopenia por empleo de diversos fármacos mielotóxicos junto con AZT.
- 1 por crisis comiciales durante el tratamiento concomitante con fenitoína y LPV/r.

Determinar el porcentaje de pacientes que han utilizado productos naturales.

Conclusión nº19.- El uso de productos naturales fue frecuente: un 26% de los pacientes encuestados refirieron tomar alguno.

Conclusión nº20.- Los productos más consumidos fueron productos vegetales (42%) y suplementos vitamínicos y minerales (32%). Algunos pacientes llegaron a consumir hasta 10-11 productos diferentes.

Evaluar los posibles riesgos de interacción entre los productos naturales y el TARV.

Conclusión nº21.- Si bien el uso de equinácea junto al TARV no se recomienda, de los 13 pacientes que la tomaron, 9 mantuvieron una carga viral indetectable.

Conclusión nº22.- Tan sólo dos pacientes tomaron hypericum durante un periodo corto de tiempo. Tal vez ello sea debido a la amplia información disponible sobre la contraindicación de su empleo junto al TARV. De hecho, muchos pacientes dejaron de usarlo al leer el prospecto.

Conclusión nº23.- El hecho de que los productos naturales sean empleados con frecuencia por el colectivo de pacientes con infección por VIH y el que se disponga de poca información sobre sus posibles interacciones, pone de manifiesto la necesidad de documentarlos en la historia clínica y monitorizar cualquier posible repercusión.

8- ANEXOS

ANEXO 1.- Programa de atención farmacéutica de la Unidad de Farmacia Ambulatoria

Presentación, cuyo objetivo primordial es que el paciente identifique al farmacéutico como un profesional del medicamento que puede ofrecerle soporte en todos los aspectos relacionados con su tratamiento. El farmacéutico deberá tener facilidad de comunicación, ser accesible y transmitir confianza y seguridad.

Prospección, para averiguar el nivel de conocimientos del paciente respecto a su tratamiento y a su enfermedad. Asimismo, es necesario conocer el grado de soporte familiar y social.

Si debe iniciar un nuevo tratamiento, es preciso conocer el estilo de vida del paciente, sus horarios y actividades cotidianas para, posteriormente, establecer un esquema individualizado para la administración de fármacos. Debemos preguntarle sobre la toma de otros medicamentos o productos naturales, para poder valorar posibles interacciones con el tratamiento antirretroviral. Es importante preguntar específicamente sobre la toma de antimigrañosos, antihistamínicos o benzodiazepinas.

A partir de la segunda visita, deberemos centrarnos los aspectos que más preocupan al paciente, como posibles efectos secundarios, etc, para poderle informarle en la siguiente fase de la entrevista.

Esta etapa, se obtendrá también información sobre el grado de adherencia al tratamiento, basado en la percepción obtenida a través de la entrevista, así como en el recuento de medicación sobrante. En su defecto, si el paciente no colabora en la devolución de la medicación sobrante, se evaluará teniendo en cuenta si la medicación dispensada es suficiente para cubrir el periodo de tiempo entre las visitas. La adherencia debe ser evaluada en cada visita, ya que puede variar a lo largo del tiempo: en general disminuye por el cansancio del paciente y esto debe evitarse.

Información. Esta es una fase sumamente importante. En ella, el farmacéutico debe ser capaz de transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una adecuada utilización de los medicamentos. Debe combinarse la información oral con la escrita, a efectos de que el paciente pueda leer tranquilamente en su domicilio cualquier información relacionada con su tratamiento, asentando los conceptos adquiridos en la entrevista. Para conseguir una mayor implicación, es conveniente elaborar conjuntamente con el paciente la hoja individualizada de tratamiento farmacológico.

En esta etapa debe proporcionarse información sobre las posibles interacciones farmacológicas e insistir en que antes de tomar cualquier nuevo fármaco, consulte a su médico o farmacéutico.

Dispensación y cita para la próxima visita. En nuestro hospital, la medicación se dispensa para periodos de 3-4 meses, coincidiendo, a ser posible, con las visitas médicas, a fin de reducir al mínimo los desplazamientos al Hospital.

Aunque en estas etapas se engloban los principales aspectos a tener en cuenta en el proceso de atención farmacéutica, cabe destacar que cada entrevistador tiene su propio estilo y deberá abordar la entrevista del modo que le resulte más cómodo.



Guía de interacciones farmacológicas en HIV

5.ª edición. Actualización 2005

ANTI0705GINT

M. Tuset (1)
J.M. Miro (2)
C. Codina (1)
J. Ribas (1)

Producido por:
SiCom XXI S.L.

Patrocinado por:
BMS VIROLOGÍA Grupo Bristol-Myers Squibb

“Esta obra se presenta como un servicio a los profesionales de la Salud. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los del Grupo Bristol-Myers Squibb. Algunas de las referencias que en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos de los que es titular el Grupo Bristol-Myers Squibb pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.”

©2005 Autores y Bristol-Myers Squibb, S.L.
Quinta edición. Depósito legal: M-29116-2005

Aunque hemos puesto nuestro mayor esfuerzo en que la información contenida en esta revisión sea fidedigna, advertimos a los lectores de que no podemos hacernos responsables de cualquier posible error, omisión, o incorrección en la información contenida en la base de datos, ni de las consecuencias que de ellos puedan derivarse.

Del mismo modo, debido a que el campo de las interacciones de los antirretrovirales está en continuo avance, la información disponible (especialmente la teórica o procedentes de estudios in vitro) puede cambiar de forma significativa según avancen los conocimientos.

Interacciones de los Antirretrovirales

Los colores de cada casilla indican el grado de relevancia clínica de la interacción: **verde**: interacción sin relevancia clínica, **amarillo**: potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad); **naranja**: asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en **gris**: indican que no existe información disponible. Los números en el interior de la casilla describen la interacción (ver su significado en el pie de la tabla).

Abreviaturas

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ABC: abacavir; ABT-378: lopinavir; APV: amprenavir; ARV: antirretroviral; ATV: atazanavir; AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; AZT: zidovudina; CHOP: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona; C_{min}: concentración plasmática mínima; C_p: concentraciones plasmáticas; ddC: zalcitabina; ddI: didanosina; DLV: delavirdina; D4T: estavudina; EFV: efavirenz; FC: Farmacocinética; FCO: fármaco que interacciona con el antirretroviral; HAART: terapia antirretroviral altamente efectiva; IDV: indinavir; IF: inhibidores de la fusión; INH: vía inhalatoria; IP: inhibidores de la proteasa; IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina; ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITIANT: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; IV: vía intravenosa; LVP/r: lopinavir / ritonavir; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; SQV-CGD: saquinavir en capsulas de gelatina dura; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; 3TC: lamivudina.

Información general

La mayoría de las interacciones con los fármacos antirretrovirales se producen a nivel de metabolismo en el citocromo p450 hepático. Este citocromo está formado por varias familias y subfamilias de isoenzimas de las cuales CYP3A4 es el que metaboliza el mayor número de fármacos (substratos).

Los medicamentos que actúan como inductores del citocromo P450 producirán una disminución en las C_p de los fármacos que actúan como substratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico, que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato o bien retirando el inductor enzimático. La inducción enzimática es un proceso lento que se produce al cabo de varios días o incluso semanas de terapia con el inductor. Inductores típicos son las rifamicinas (rifampicina > rifabutina), nevirapina y antiepilépticos (Carbamacepina, fenitoína, fenobarbital). Ritonavir a pesar de ser predominantemente un inhibidor enzimático, también puede actuar como inductor de las isoenzimas 1A2, 3A4 y 2C9/19 del citocromo P450. Por el contrario, los medicamentos que actúan como inhibidores del citocromo P450 aumentarán las C_p de los substratos, con riesgo de toxicidad, que debería corregirse con una reducción de la dosis del fármaco que actúa como sustrato o bien retirando el inhibidor enzimático. La inhibición enzimática es un proceso rápido, pudiendo aparecer la toxicidad al cabo de unas horas de iniciada la terapia con el inhibidor. Los inhibidores de la proteasa actúan como inhibidores del citocromo P450 produciendo diferente grado de inhibición (ritonavir > indinavir > amprenavir > nelfinavir > saquinavir). Otros fármacos inhibidores son macrólidos, quinolonas, antifúngicos imidazólicos (ketoconazol/itraconazol, fluconazol) y cimetidina, entre otros. Efavirenz actúa principalmente como inductor del metabolismo, aunque in vitro ha demostrado también efecto inhibidor sobre algunas isoenzimas del citocromo P450. Algunos antirretrovirales como ritonavir y, en menor medida, nelfinavir, pueden actuar como inductores de la glucuronidación reduciendo las C_p de los fármacos que actúan como substratos.

Tabla de fármacos por orden alfabético

Fármaco

Grupo

Abacavir (ABC)
 Ac acetilsalicílico
 Acebutolol
 Acenocumarol/warfarina
 Aciclovir
 Ajo, extracto
 Albendazol
 Alentaniol
 Alimentos
 Alopurinol
 Alprazolam
 Aminoglicosidos
 Amiodarona
 Amitriptilina
 Amlodipino
 Amprenavir (APV)
 Anfotericina B
 Antiácidos
 Astemizol
 Atazanavir (BMS-232632, ATV)
 Atenolol
 Atorvastatina
 Atovacuona
 Azitromicina
 Beta-carotenos
 Betaxolol
 Buprenorfina
 Bupropion
 Buspirona
 Calcio, Suplementos
 Capravirine (AG1549)
 Carbamacepina
 Cardo Mariano

ITIANs
 AINEs
 B-bloqueantes
 Anticoagulantes orales
 Antivirales
 Productos-naturales
 Anthelmínticos
 Analgésicos opiáceos
 Alimentos
 Antigotosos
 Benzodiazepinas
 Antibióticos
 Antiarrítmicos
 Antidepresivos tricíclicos
 Antagonistas del calcio
 IP
 Antifúngicos
 Antiácidos
 Antihistamínicos H1
 IP
 B-bloqueantes
 Hipolipemiantes
 Antiprotozoarios
 Antibióticos
 Productos naturales
 B-bloqueantes
 Analgésicos opiáceos
 Antidepresivos tricíclicos y afines
 Ansiolíticos
 Suplementos minerales
 ITINN
 Anticonvulsivantes
 Productos-naturales

Fármaco

Grupo

Caspofungina
 Cetirizina
 Ciclofosfamida
 Ciclosporina
 Cidofovir
 Cimetidina
 Ciprofloxacino
 Cisaprida
 Claritromicina
 Clindamicina
 Clofibrato
 Clomipramina
 Clonazepam
 Clorazepato
 Cloroquina
 Clopromacina
 Clozapina
 Cocaína
 Codeína
 Cotrimoxazol
 Dapsona
 Daunorubicina liposomal (Daunoxome)
 Daunorubicina
 Delavirdina (DLV)
 Desipramina
 Dexametasona
 Dextropropoxifeno
 Diacepam
 Diclofenaco
 Didanosina (DDI)
 Difenoxilato
 Digoxina
 Dihidroergotamina

Antifúngicos
 Antihistamínicos H1
 Antineoplásicos
 Inmunosupresores
 Antivirales
 Antihistamínicos H2
 Antibióticos
 Antieméticos y/o procinéticos
 Antibióticos
 Antibióticos
 Hipolipemiantes
 Antidepresivos tricíclicos
 Anticonvulsivantes
 Benzodiazepinas
 Antiprotozoarios
 Antipsicóticos
 Antipsicóticos
 Drogas de abuso
 Analgésicos opiáceos
 Antibióticos
 Antibióticos
 Antineoplásicos
 Antineoplásicos
 ITINN
 Antidepresivos tricíclicos
 Corticoides
 Analgésicos opiáceos
 Benzodiazepinas
 AINEs
 ITIANs
 Analgésicos opiáceos
 Cardiotónicos digitálicos
 Antimigrañosos

Tabla de fármacos por orden alfabético

Fármaco

Grupo

Diltiazem	Antagonistas del calcio
Dipiridamol	Antiagregantes plaquetarios
Disopiramida	Antiarrítmicos
Disulfiram	Disuasivos alcohólicos
Docetaxel	Antineoplásicos
Domperidona	Antieméticos y/o procinéticos
Doxazosina	Antihipertensivos
Doxepina	Antidepresivos tricíclicos
Doxorubicina	Antineoplásicos
Elavirenz (EFV)	ITINN
Emivirine (MKC-442)	ITINN
Emtricitabina (FTC)	ITIANs
Encainida	Antiarrítmicos
Enfuvirtida-T20	IF
Enzimas Pancreáticas	Enzimas digestivos
Equinácea	Productos naturales
Eritromicina	Antibióticos
Escitalopram	Antidepresivos IRSS
Estavudina (D4T)	ITIANs
Estazolam	Benzodiazepinas
Estreptomicina	Tuberculostáticos
Etambutol	Tuberculostáticos
Etanol	Alcohol
Etimilestradiol	Anticonceptivos orales
Etionamida	Tuberculostáticos
Etopósido	Antineoplásicos
Etosuximida	Anticonvulsivantes
Éxtasis (3,4-Metilendioxiacetamina)	Drogas de abuso
Famciclovir	Antivirales
Famotidina	Antihistamínicos H2
Felodipino	Antagonistas del calcio
Fenciclidina	Drogas de abuso
Fenelezina	Antidepresivos-IMAO

Fármaco

Grupo

Fenitoína	Anticonvulsivantes
Fenobarbital	Anticonvulsivantes
Fentanilo	Analgésicos opiáceos
Finasterida	Antidenaoma prostático/Alopecia androgénica
Flecainida	Antiarrítmicos
Flucitossina	Antifúngicos
Fluconazol	Antifúngicos
Flunaricina	Antagonistas del calcio
Fluoxetina	Antidepresivos IRSS
Flurazepam	Benzodiazepinas
Fluticasona	Corticoides
Fluvastatina	Hipolipemiantes
Fluvoxamina	Antidepresivos IRSS
Fosamprenavir (FOS-APV)	IP
Foscarnet	Antivirales
Gammahidroxi-butilato	Drogas de abuso
Ganciclovir	Antivirales
Gemfibrozilo	Hipolipemiantes
Ciburida	Hipoglucemiantes orales
Glipizida	Hipoglucemiantes orales
Haloperidol	Antipsicóticos
Heroína	Drogas de abuso
Hidroxinaea	Antineoplásicos
Hormona de crecimiento	Hormona de crecimiento
Hypericum (Hierba de San Juan)	Productos naturales
Ibuprofeno	AINEs
Imipramina	Antidepresivos tricíclicos
Indinavir (IDV)	IP
Indometacina	AINEs
Interferon Alfa	Inmunomoduladores
Interferon Beta	Inmunomoduladores
Isoniacida	Tuberculostáticos
Isradipino	Antagonistas del calcio

Tabla de fármacos por orden alfabético

Fármaco

Grupo

Itraconazol	Antifúngicos
Ketamina	Drogas de abuso
Ketoconazol	Antifúngicos
Ketoprofeno	AINES
Ketorolaco	AINES
LAAM (Levo-alfa-acetilmetadol)	Drogas de abuso
Lacidipino	Antagonistas del calcio
Lamivudina (3TC)	ITIANs
Lamotrigina	Anticonvulsivantes
Lansoprazol	Gastroprotectores
Levotiroxina	Hormonas tiroideas
Lidocaína	Antiarrítmicos
Loperamida	Antidiarreicos
Lopinavir/Ritonavir	IP
Loratadina	Antihistamínicos H1
Lorazepam	Benzodiazepinas
Losartan	Antihipertensivos
Lovastatina	Hipolipemiantes
LSD	Drogas de abuso
Maprotilina	Antidepresivos tricíclicos
Marihuana	Cannabinoides
Medroxiprogesterona	Anticonceptivos orales
Mefloquina	Antiprotozoarios
Meperidina	Analgésicos opiáceos
Metadona	Analgésicos opiáceos
Metanfetamina	Drogas de abuso
Metformina	Hipoglucemiantes orales
Metoclopramida	Antieméticos y/o procinéticos
Metoprolol	B-bloqueantes
Metronidazol	Antiprotozoarios
Mexiletina	Antiarrítmicos
Micofenolato	Inmunosupresores
Miconazol	Antifúngicos

Fármaco

Grupo

Midazolam	Benzodiazepinas
Mirtazapina	Antidepresivos tricíclicos y afines
Morfina	Analgésicos opiáceos
Nabumetona	AINES
Naltrexona	Antagonistas opiáceos
Naproxeno	AINES
Nefazodona	Antidepresivos IRSS y NA
Nelnavir (NFV)	IP
Nevirapina (NVP)	ITINN
Nicardipino	Antagonistas del calcio
Nifedipino	Antagonistas del calcio
Nimodipino	Antagonistas del calcio
Nisoldipino	Antagonistas del calcio
Nitrendipino	Antagonistas del calcio
Nortriptilina	Antidepresivos tricíclicos
Oloxacino	Antibióticos
Olanzapina	Antipsicóticos
Omeprazol	Gastroprotectores
Ondansetron	Antieméticos y/o procinéticos
Oxazepam	Benzodiazepinas
Paclitaxel (Taxol)	Antineoplásicos
Paracetamol	AINES
Paroxetina	Antidepresivos IRSS
Pentamidina (Inh)	Antiprotozoarios
Pentamidina (IV)	Antiprotozoarios
Pentoxifilina	Vasodilatadores periféricos
Perfenazina	Antipsicóticos
Pimozida	Antipsicóticos
Pindolol	B-bloqueantes
Pirazinamida	Tuberculostáticos
Primetamina	Antiprotozoarios
Piroxicam	AINES
Pravastatina	Hipolipemiantes

Tabla de fármacos por orden alfabético

Fármaco

Grupo

Prazosin	Antihipertensivos
Prednisona	Corticoides
Primaquina	Antiprotozoarios
Probenecid	Reducción excret.tub.renal
Proguanilo	Antiprotozoarios
Prometazina	Antihistaminicos H1
Propafenona	Antiarrítmicos
Propofol	Anestésicos
Propranolol	B-bloqueantes
Quinidina	Antiarrítmicos
Quinina	Antiprotozoarios
Ranitidina	Antihistaminicos H2
Ribavirina	Antivirales
Rifabutina	Tuberculostáticos
Rifampicina	Tuberculostáticos
Risperidona	Antipsicóticos
Ritonavir (RTV)	IP
Saquinavir-CGB	IP
Saquinavir-CGD	IP
Serenoa Repens	Productos-naturales
Sertralina	Antidepresivos IRSS
Sildenafil (Viagra®)	Disfunción eréctil
Simvastatina	Hipolipemiantes
Sirolimus (Rapamicina)	Imunosupresores
Sulindaco	AINES
Sumatriptan	Antimigrañosos
Tacrolimus	Imunosupresores
Tamoxifeno	Antineoplásicos
Temazepam	Benzodiacepinas
Tenofovir	ITIANt
Teofilina	Broncodilatadores

Fármaco

Grupo

Terazosina	Antihipertensivos
Terfenadina	Antihistaminicos H1
Tetraciclina	Antibióticos
Timolol	B-bloqueantes
Tionidazina	Antipsicóticos
Tipranavir	IP
TMC-114	IP
TMC-125	ITINN
Tocainida	Antiarrítmicos
Tolbutamida	Hipoglucemiantes orales
Tramadol	Analgesicos opiáceos
Tranilcipromina	Antidepresivos-MAO
Trazodona	Antidepresivos tricíclicos y afines
Triazolam	Benzodiacepinas
Trimetrexate	Antiprotozoarios
UK-427,857	Inhibidor CCR5
Valaciclovir	Antivirales
Valganciclovir	Antivirales
Valproico	Anticonvulsivantes
Valsartan	Antihipertensivos
Venlafaxina	Antidepresivos IRSS y NA
Verapamilo	Antagonistas del calcio
Vinblastina	Antineoplásicos
Vincristina	Antineoplásicos
Vitamina C	Productos-naturales
Voriconazol	Antifúngicos
Zalcitabina (DDC)	ITIANs
Zidovudina (AZT)	ITIANs
Zolpidem	Benzodiacepinas
Zumo de naranja	Alimentos
Zumo de pomelo	Alimentos

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN			IP								IF
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
AINEs	Ac. Acetilsalicílico																			
AINEs	Diclofenaco																		1	
AINEs	Ibuprofeno						2											1		
AINEs	Indometacina						3,9												1	
AINEs	Ketoprofeno						3,9												5,6	
AINEs	Ketorolaco																		5,6	
AINEs	Nabumetona																		7,8	
AINEs	Naproxeno						9												5,6	
AINEs	Paracetamol						9													
AINEs	Piroxicam																		10,11	
AINEs	Sulindaco																		7,8	
Alcohol	Etanol	13	12			12													23	
Alimentos	Alimentos	167	164	167	167	167	167	162	167,168	167	167,168		162	170,169	162	162	162	162	162	162
Alimentos	Zumo de naranja																			
Alimentos	Zumo de pomelo																			
Analgésicos Opiáceos	Alfentanilo																		14,8	
Analgésicos Opiáceos	Buprenorfina								257											
Analgésicos Opiáceos	Codeína						3,9										5,6	5,6		
Analgésicos Opiáceos	Dextropropoxifeno										7,8			7,8	7,8	7,8	10,15	7,8	7,8	
Analgésicos Opiáceos	Difenoxilato																		5,6	
Analgésicos Opiáceos	Fentanilo								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Analgésicos Opiáceos	Meperidina										7,8			7,8	7,8	7,8	10,19	7,8	7,8	
Analgésicos Opiáceos	Metadona	138	21				20		22,257	22					137	82	22,192			
Analgésicos Opiáceos	Morfina						3,4										5,6	5,6		
Analgésicos Opiáceos	Tramadol																		25,8	
Anestésicos	Propofol																5,6	5,6		
Ansiolíticos	Buspirona														230					
Antagonistas opiáceos	Naltrexona																			
Antagonistas del Calcio	Amlodipino								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Diltiazem										7,8		206	7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Felodipino									16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Flunaricina										7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Isradipino										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Lacidipino										7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN			IP							IF	
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
Antagonistas del Calcio	Nicardipino										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Nifedipino								17	16,6	7,8,231		7,8,231	7,8,231	7,8,231	14,8,231	7,8,231	7,8,231	7,8,231	
Antagonistas del Calcio	Nimodipino										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Nisoldipino										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Nitrendipino										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antagonistas del Calcio	Verapamilo										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antiácidos	Antiácidos					26					26									
Adenoma prostático/ Alopecia androgénica	Finasterida									16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Antiagregantes plaquetarios	Dipiridamol																			
Antiarrítmicos	Amiodarona								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	10	7,8	7,8	
Antiarrítmicos	Disopiramida								17,18	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antiarrítmicos	Encainida								24,18		24,18			24,18	24,18	24,18	10,27	24,18	24,18	
Antiarrítmicos	Flecainida								24,18		24,18			24,18	24,18	24,18	10,27	24,18	24,18	
Antiarrítmicos	Lidocaína								17,18	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antiarrítmicos	Mexiletina								24,18		24,18			24,18	24,18	24,18	25,8	24,18	24,18	
Antiarrítmicos	Propafenona								24,18		24,18			24,18	24,18	24,18	10,27	24,18	24,18	
Antiarrítmicos	Quinidina								17,18	16,6	7,8				10,27	7,8	10,27	7,8	7,8	
Antiarrítmicos	Tocainida																7,8			
Antibióticos	Aminoglucósidos					28		28												
Antibióticos	Aztromicina																			
Antibióticos	Ciprofloxacino	30,166																		
Antibióticos	Clarithromicina								32,33				206,259		34,8,259		34,8,259			
Antibióticos	Clindamicina																7,8			
Antibióticos	Cotrimoxazol				37		36													
Antibióticos	Dapsona	30,165	39			39	3,38				7,8									
Antibióticos	Eritromicina										7,8,40,4			7,8,40,4			14,8			
Antibióticos	Oloxacino	30,165																		
Antibióticos	Tetraciclina	30,165																		
Anticoagulantes orales	Acenocumarol/Warfarina								17,41	16,6,41	41,42			41,42	41,42	41,42	1,41,42	41,42	41,42	
Anticonceptivos orales	Ethinilestradiol								17,43	18,43	43				5,43	5,43	5,43			
Anticonceptivos orales	Medoxiprogesterona																			
Anticonvulsivantes	Carbamacepina								17,49,18,46	6,49,18,46	8,49,46			8,46,184	8,49,46,125	8,49,46	14,125,49,46	8,49,46	44,48,46	
Anticonvulsivantes	Clonazepam								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Anticonvulsivantes	Etosuximida										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN		IP								IF	
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
Anticonvulsivantes	Fenitoína					39	3,4,18		17,49,18,46	6,49,18,46	8,49,46			185,49,46	218,212,46	49,50,18,46	25,8,49,46	8,49,46	44,48,46	
Anticonvulsivantes	Fenobarbital								17,49,18,46	6,49,18,46	8,49,46			8,49,46	8,49,46	49,18,46	8,49,46	8,49,46	8,49,46	44,48,46
Anticonvulsivantes	Lamotrigina													242,5	5,6	5,6				
Anticonvulsivantes	Valproico		12			12	3,4									5,6	5,6			
Antidepresivos IRSS	Escitalopram													16,6						
Antidepresivos IRSS	Fluoxetina									40,4	40,4			40,4	7,8,40,4	40,4	25,8			
Antidepresivos IRSS	Fluvoxamina								40,4	40,4	40,4			40,4	40,4	40,4	7,8,40,4			
Antidepresivos IRSS	Paroxetina											243		24			25,8			
Antidepresivos IRSS	Sertalina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antidepresivos IRSS y NA	Nefazodona								17,40,4	16,6,40,4	7,8,40,4			8,40,4,15,3	7,8,40,4	7,8,40,4	8,40,4,15,4	7,8	7,8	
Antidepresivos IRSS y NA	Venlafaxina													174			25,8			
Antidepresivos Tricíclicos	Amitriptilina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	25,8	7,8	7,8	
Antidepresivos Tricíclicos	Clomipramina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	25,8	7,8	7,8	
Antidepresivos Tricíclicos	Desipramina																25,8			
Antidepresivos Tricíclicos	Imipramina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	25,8	7,8	7,8	
Antidepresivos Tricíclicos	Maprotilina														7,8		25,8			
Antidepresivos Tricíclicos	Nortriptilina														24		25,8			
Antidepresivos Tricíclicos y aines	Bupropion								183,225,8	225	24			24	183,225,8	10,51,183	10,51,183	225,24	24	
Antidepresivos Tricíclicos y aines	Doxepina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Antidepresivos Tricíclicos y aines	Mirtazapina								17,40,4	16,6,40,4	7,8,40,4			7,8,40,4	7,8,40,4	7,8,40,4	17,4,40	7,8,40,4	7,8,40,4	
Antidepresivos Tricíclicos y aines	Trazodona								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antidepresivos -MAO	Fenelzina								24	24	24			24	24	24	24	24	24	
Antidepresivos -MAO	Tranicipromina								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Antidiarreicos	Loperamida																202			
Antieméticos y/o procinéticos	Cisaprida								10,52	16,6	10,52			10,52	10,52	10,52	10,52	10,52	10,52	
Antieméticos y/o procinéticos	Domperidona																7,8			
Antieméticos y/o procinéticos	Metoclopramida																			
Antieméticos y/o procinéticos	Ondansetron																14,8			
Antifúngicos	Antofotricina B					28	38	28												
Antifúngicos	Caspofungina																			
Antifúngicos	Flucitosina						38													
Antifúngicos	Fluconazol						3,4,5,3													
Antifúngicos	Itraconazol		30,165							40,4,16,6	40,4,7,8			40,4,7,8	7,8,144		7,8,40,4	190		
Antifúngicos	Ketoconazol		30,166							57,56	59			80	14,8,144		14,8,144			

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITIN			IP						IF			
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20	
Antifúngicos	Miconazol																			7,8	
Antifúngicos	Voriconazol								57	57		4,8,254	4,8,254		4,8,254	4,8,254	254	4,8,254	4,8,254		
Antigotosos	Alopurinol		151																		
Antihelminéticos	Albendazol																			7,8	
Antihipertensivos	Doxazosina																			7,8	
Antihipertensivos	Losartan																			1	
Antihipertensivos	Prazosina																			7,8	
Antihipertensivos	Terazosina																			7,8	
Antihipertensivos	Valsartan																				
Antihistamínicos H1	Astemizol								10,60	16,6	10,60				10,60	10,60	10,60	10,60	10,60	10,60	10,60
Antihistamínicos H1	Cetirizina																				
Antihistamínicos H1	Loratadina								61	16,6	61			61	61	61	61	61	61	61	61
Antihistamínicos H1	Prometazina																			7,8	
Antihistamínicos H1	Terfenadina								10,60	16,6	10,60				10,60	10,60	10,60	10,60	10,60	10,60	10,60
Antihistamínicos H2	Cimetidina		30,165			62	40,9				40,4		241							194	
Antihistamínicos H2	Famotidina												241								
Antihistamínicos H2	Ranitidina												241								
Antimigrañosos	Dihidroergotamina								10,67	16,6	10,67			10,67	10,67	10,67	10,67	10,35,67	10,67	10,67	
Antimigrañosos	Sumatriptan																				
Antineoplásicos	Ciclofosfamida			68	68		68		17	16,6	7,8	7,8	7,8	7,8,68	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8,68	7,8,68	
Antineoplásicos	Daunorubicina liposomal																				
Antineoplásicos	Daunorubicina																			7,8	
Antineoplásicos	Docetaxel																				
Antineoplásicos	Doxorubicina			44,69	68	44,69	38,68											7,8		68	
Antineoplásicos	Etopósido																			14,8	
Antineoplásicos	Hidroxiurea		113																		
Antineoplásicos	Paclitaxel (Taxol)		12																	14,8	
Antineoplásicos	Tamoxifeno																			14,8	
Antineoplásicos	Vinblastina		12			39	38													14,8	
Antineoplásicos	Vincristina		12	68	68	54,70	38,68		17	16,6	7,8			7,8,68	7,8	7,8	14,8	7,8,68	7,8,68		
Antiprotozoarios	Atovaquona																				
Antiprotozoarios	Cloroquina																			7,8	
Antiprotozoarios	Mefloquina													24		24	147	149	149		
Antiprotozoarios	Metronidazol		30,165				54,71								72		7,8,72				

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN			IP								IF
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
Antiprotozoarios	Pentamidina (IVH)																			
Antiprotozoarios	Pentamidina (IV)		12	12		73,12,74	29													
Antiprotozoarios	Primetamina						38												7,8	
Antiprotozoarios	Primaquina						38												7,8	
Antiprotozoarios	Proguanilo																		1	
Antiprotozoarios	Quina										7,8			7,8	7,8	7,8	14,8	7,8	7,8	
Antiprotozoarios	Trimetrexate						73													
Antipsicóticos	Clopromacina	75							24		24			24	7,8	24	25,8	24	24	
Antipsicóticos	Clozapina															24	10,48			
Antipsicóticos	Haloperidol								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	25,8	7,8	7,8	
Antipsicóticos	Olanzapina								40,4	40,4	40,4			40,4	7,8,40,4	40,4	4,40,178			
Antipsicóticos	Perfenazina														40,4		25,8,40,4			
Antipsicóticos	Pimozida								10,76	16,6	10,76			10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76	10,76
Antipsicóticos	Risperidona													230	24		25,8,230			
Antipsicóticos	Tionidazina														24		25,8			
Antivirales	Aciclovir							28						105						
Antivirales	Cidofovir				107		106													
Antivirales	Famciclovir																			
Antivirales	Foscarnet				28	28		28												
Antivirales	Ganciclovir		4,109		107		108													
Antivirales	Ribavirina		207	207		39	38													
Antivirales	Valaciclovir							28												
Antivirales	Valganciclovir		4,109				108	28												
B-bloqueantes	Acebutolol									16,6									7,8	
B-bloqueantes	Atenolol																			
B-bloqueantes	Betaxolol									16,6									7,8	
B-bloqueantes	Metoprolol													24				25,8		
B-bloqueantes	Pindolol									16,6									25,8	
B-bloqueantes	Propranolol		30,165											24				25,8		
B-bloqueantes	Timolol									16,6									25,8	
Benzodiazepinas	Alprazolam								17	16,6	7,8			7,8		7,8	111	7,8	7,8	
Benzodiazepinas	Clorazepato								17	16,6	7,8			7,8		7,8	10,112	7,8	7,8	
Benzodiazepinas	Diazepam								17		7,8			7,8		7,8	10,112	7,8	7,8	
Benzodiazepinas	Estazolam								17	16,6	7,8			7,8		7,8	10,112	7,8	7,8	

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN		IP								IF	
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS - APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
Benzodiazepinas	Flurazepam								17		7,8			7,8		7,8	10,112	7,8	7,8	
Benzodiazepinas	Lorazepam														5,6	5,6	5,6			
Benzodiazepinas	Midazolam								10,112	16,6	10,142,112			10,142,112	112,240	10,142,112	10,142,112	10,142,112	10,142,112	
Benzodiazepinas	Oxazepam													5,6	5,6	5,6				
Benzodiazepinas	Temazepam													5,6	5,6	5,6				
Benzodiazepinas	Triazolam								10,112	16,6	10,112			10,112	10,112	10,112	10,112	10,112	10,112	
Benzodiazepinas	Zolpidem								17	16,6	7,8			7,8		7,8	7,8	7,8	7,8	
Broncodilatadores	Teofilina													5,6		16,6				
Cannabinoides	Marihuana													173		173				
Cardiotónicos digitales	Digoxina		30,165														7,8,176			
Corticoides	Dexametasona								17,47,49	16,6,47,49	7,8,47,49			7,8,47,49	7,8,47,49	7,8,47,49	14,8,47,49	7,8,47,49	44,48	
Corticoides	Fluicasona																7,8,186			
Corticoides	Prednisona								17	16,6	7,244	244	244	7,244	7,244	7,8	8,244	244	7,244	
Disfunción eréctil	Sildenafil (Viagra®)								17	16,6	7,8,157			7,8,157	7,8,157	7,8,157	114,8,157	8,115,157	8,115,157	
Disuasivos alcohólicos	Disulfiram	75				73,39									72		72			
Drogas de abuso	Cocaína								10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Drogas de abuso	Éxtasis (3,4-metilendioxiacetilfenilmetamina)										7,8,35			7,8,35	193	7,8,35	10,116	7,8,35	7,8,35	
Drogas de abuso	Fenciclidina										7,8		7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Drogas de abuso	Gammahidroxiacetilfenilmetanilol										7,8		7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Drogas de abuso	Heroína															5,6	5,6			
Drogas de abuso	Ketamina								7,8							7,8	7,8			
Drogas de abuso	LAAM (Levo-alfa-acetilmetadol)										238	238	238	238	238	238	238	238	238	
Drogas de abuso	LSD										8		8	8	8	8	8	8	8	
Drogas de abuso	Metanfetamina										8,117			8,117	8,117	8,117	10,117	8,117	8,117	
Enzimas digestivas	Enzimas pancreáticas																			
Gastroprotectores	Lansoprazol											44,241					1			
Gastroprotectores	Omeprazol											44,241	118,49				1			
Hipoglucemiantes orales	Gliburida														72		1,72			
Hipoglucemiantes orales	Glipizida								7,8						72		1,72			
Hipoglucemiantes orales	Metformina																			
Hipoglucemiantes orales	Tolbutamida														72		1,72			
Hipolipemiantes	Atorvastatina								234	16,6	195,120	224		195,120	145,120	195,120	119,120	195,120	195,120	
Hipolipemiantes	Clofibrato						3,9								5,6	5,6	5,6			
Hipolipemiantes	Fluvastatina								196,120	24	24			24	7,8,120	196,120	196,120	24	24	

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITINN			IP								IF
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS-APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
Hipolipemiantes	Gemfibrozilo																7,8			
Hipolipemiantes	Lovastatina								17	16,6	119,120				119,120	119,120	119,120	14,119,120	119,120	119,120
Hipolipemiantes	Pravastatina								120,85		120			120		120,85	85,120	85,120		120
Hipolipemiantes	Simvastatina								234	16,6	119,120				119,120	119,120	119,120	119,120	119,120	119,120
Hormona de crecimiento	Hormona de crecimiento	24						24	24	24	24				24	24				
Hormonas tiroideas	Levo tiroxina										160			160	160	160	160	160	160	160
IF	Enfuvirtida-T20																			
Inhibidor CCR5	UK-427,857								247			249	249	249	249	248	249	249	249	256,249
Inmunomoduladores	Interferón alfa						38,121													
Inmunomoduladores	Interferón beta						38,3,122													
Inmunosupresores	Ciclosporina							28	223	223	7,8			222,212	222,212	222,212	14,8	7,8	7,8	
Inmunosupresores	Micofenolato	181	181	159	181		159			220,49						181				
Inmunosupresores	Sirolimus (rapamicina)								17	16,6	7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
Inmunosupresores	Tacrolimus							28,214	17,213	232	7,8			7,8,229	7,8,229	7,8,229	14,8,229	7,8	7,8	
IP	Amprenavir (APV)								79	78			228	171	150	163	77,180	81	81	
IP	Atazanavir (BMS-232632,ATV)		165,203						217	188		228	252			251	205	204	236	
IP	Fosamprenavir (FOS-APV)									226	226		252		44,237		226		235	
IP	Indinavir (IDV)		26,166							84	83	171			140,212	88	86	87	87	
IP	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)								143	143	150	44,237		140,212		143,219	155	156	156	
IP	Nelfinavir (NFV)								221		163		251	88	143,219		90	91	91	
IP	Ritonavir (RTV)		92					246	94		77,180	226	205	86	155	90		95	95	
IP	Saquinavir-CGB								99		81			87	156	91	95			
IP	Saquinavir-CGD								99	97,98	81	235	236	87	156	91	95			
IP	Tipranavir		227								212,260				212,260		210	212,260	212,260	
IP	TMC-114							181												
ITIANs	Abacavir (ABC)								255											
ITIANs	Didanosina (ddI)			12,39		73		179,71,44						203,165	26,166		92			
ITIANs	Emtricitabina (FTC)																			
ITIANs	Estavudina (d4T)		12,39			12,39	100,101													
ITIANs	Lamivudina (3TC)					100														
ITIANs	Zalcitabina (ddC)		73	12,39	100															
ITIANs	Zidovudina (AZT)				100,101															
ITIANt	Adefovir (ADV)								181									187		
ITIANN	Tenofovir	255	179,71,44											217			246			

1.- Asociación contraindicada o no recomendada

2.- Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad)

3.- Interacción sin relevancia clínica

4.- No se dispone de información

Antirretroviral

Grupo	Fármaco	ITIANs						ITIANt	ITIN			IP								IF
		ABC	DDI	D4T	3TC	DDC	AZT	TFV	EFV	NVP	APV	FOS-APV	ATV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	T20
ITIAN	Capravirine (AG1549)														211	216			181	
ITIAN	Delavirdina (DLV)		26,165						103	103	161,180			58	139	89	93	96	158	
ITIAN	Efavirenz (EFV)									103	79	226	188	84	143	221	94	99	99	
ITIAN	Emivirine (MKC442)								148	149				152		104				
ITIAN	Nevirapina (NVP)								103		78	226		83	143				97,98	
ITIAN	TMC-125								209	209				209			209	209		
Productos naturales	Ajo, extracto																49,175	49,175		
Productos naturales	Beta-carotenos																			
Productos naturales	Cardo mariano																			
Productos naturales	Equinácea	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Productos naturales	Hypericum (Hierba de San Juan)								141	141	141	141	141	141	141	141	141	141	141	141
Productos naturales	Serenoa repens	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
Productos naturales	Vitamina C																			
Reducción excr.tub.renal	Probenecid					123,4	106	4												
Suplementos minerales	Calcio, suplementos																			
Tuberculostáticos	Estreptomina							28												
Tuberculostáticos	Etambutol		26,165																	
Tuberculostáticos	Etionamida										7,8			7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8	
Tuberculostáticos	Isoniacida	75	30,165	39		39,124,26														
Tuberculostáticos	Pirazinamida																			
Tuberculostáticos	Rifabutina								126,212		132		189	128	127,130	131	127	44,130	44,130	
Tuberculostáticos	Rifampicina		30,165						135,212	133,134,212	44,130,134		44,130,134	44,130,134	208,130	44,130,134	136	239,130,134	239,130,134	
Vasodilatadores periféricos	Pentoxifilina																	7,8		

Códigos / Descripción

- 1 RTV puede aumentar o disminuir de 1,5 a 3 veces AUC del FCO por competición a nivel de metabolismo.
- 2 Posible incremento del riesgo de sangrado en hemofílicos VIH+ (tratamiento > 2 semanas). No interacción FC.
- 3 El FCO puede inhibir la glucuronidación de AZT.
- 4 Monitorizar toxicidad ARV.
- 5 El ARV podría reducir AUC del FCO por aumento de su glucuronidación.
- 6 Monitorizar eficacia del FCO.
- 7 El ARV podría aumentar AUC del FCO por inhibición de su metabolismo.
- 8 Monitorizar toxicidad del FCO (cuando sea posible, determinar niveles plasmáticos)
- 9 No hay problema si el FCO se utiliza un tiempo breve. De lo contrario, monitorizar toxicidad ARV.
- 10 Contraindicado por posible incremento de toxicidad del FCO.
- 11 RTV puede asociarse a otros AINEs. Piroxicam puede asociarse al resto de IP (no existe información sobre LPV/r)
- 12 Incremento del riesgo de pancreatitis.
- 13 + 41% AUC abacavir. Sin cambios AUC etanol. Reducir dosis de abacavir sólo si función hepática alterada.
- 14 El ARV puede aumentar AUC del FCO más de 3 veces por inhibición de su metabolismo.
- 15 RTV puede asociarse a otros opiáceos de potencia intermedia como codeína.
- 16 El ARV podría reducir el AUC del FCO por aumento de su metabolismo.
- 17 Es probable que el ARV reduzca AUC del FCO, pero también podría aumentarla. Monitorizar eficacia/toxicidad del FCO.
- 18 Utilizar con precaución y si es posible, determinar niveles plasmáticos del FCO.
- 19 RTV puede asociarse a otros opiáceos potentes como morfina o metadona.
- 20 Por lo menos en un subgrupo de pacientes, metadona puede incrementar AUC de AZT. Monitorizar toxicidad hematológica.
- 21 -57% AUC ddl en comprimidos tamponados (reducción de la velocidad de absorción y aumento del efecto de primer paso). Sin cambios AUC metadona. Considerar un incremento de dosis de ddl en la formulación clásica de comprimidos tamponados o utilizar cápsulas entéricas, que no presentan interacción.
- 22 Reducciones significativas en el AUC de metadona de aprox 50%. ARV sin cambios. Se han descrito casos de síndrome de abstinencia a los 4-10 días de iniciar el ARV. Aumentar la dosis de metadona hasta obtener el efecto deseado. En general se requieren aumentos de dosis de alrededor del 20% (aunque en algunos estudios se han descrito requerimientos bastante mayores).
- 23 Ritonavir contiene etanol como excipiente (43% en la solución y 120 mg en cada cápsula).
- 24 Aunque una interacción no parece probable, se recomienda precaución hasta disponer de más datos.
- 25 RTV puede aumentar AUC del FCO de 1,5 a 3 veces por inhibición de su metabolismo.
- 26 Interacción a nivel de absorción. Separar 1-2h.
- 27 Utilizar otros IP (excepto RTV y LPV/r). Si es posible, determinar niveles plasmáticos del FCO.
- 28 Podría aumentar la toxicidad del ARV por el empeoramiento de la función renal causado por el FCO.
- 29 Incremento del riesgo de nefrotoxicidad.
- 30 El ARV puede reducir la absorción del FCO. Administrar el FCO 2h antes o 4h después del ARV.
- 32 -39% AUC claritromicina. 46% de los voluntarios sanos desarrollaron exantema cutáneo. Asociación no recomendada.
- 33 Utilizar azitromicina.
- 34 Ajustar dosis claritromicina según el aclaramiento de creatinina: 30-60 ml/min: reducir 50% ;< 30 ml/min: reducir 75%. Nunca más de 1 g/día (dosis altas se han relacionado con un incremento de la mortalidad).
- 35 Con ritonavir se han descrito casos mortales.
- 36 Cotrimoxazol reduce en un 58% la excreción renal de AZT. Sólo tiene importancia en caso de insuficiencia hepática o coadministración con inhibidores de la glucuronidación.
- 37 + 43% AUC 3TC posiblemente por competición a nivel de eliminación renal. Si se utiliza cotrimoxazol a dosis profilácticas, no se requiere modificar la dosis de 3TC. Evitar la asociación a dosis altas de cotrimoxazol.
- 38 Riesgo de toxicidad hematológica aditiva.
- 39 Incremento del riesgo de neuropatía periférica.
- 40 El FCO podría aumentar el AUC del ARV por inhibición de su metabolismo.
- 41 Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina, principalmente durante la adición o retirada del ARV.
- 42 Algun caso descrito en que, contrariamente a lo que sería de esperar, se requirió aumentar la dosis de anticoagulante al asociarlo a RTV, IDV ó NFV.
- 43 Deben utilizarse métodos anticonceptivos de barrera en pacientes que reciban el ARV.
- 44 Contraindicado por riesgo de ineficacia del ARV.
- 45 El FCO puede asociarse a NVP ó EFV.
- 46 Anticonvulsivantes con menor riesgo de interacción a nivel de metabolismo: ácido valproico y lamotrigina (porque se metabolizan por glucuronidación) y gabapentina y vigabatrina (que se eliminan principalmente por vía renal). Si bien el ác. valproico ha demostrado estimular la replicación del VIH in vitro, en la actualidad los argumentos no son suficientes para contraindicar su uso en pacientes tratados con HAART.
- 47 El FCO podría reducir el AUC del ARV por aumento de su metabolismo a nivel de citocromo P450.
- 48 El FCO puede asociarse al resto de IP.
- 49 Monitorizar eficacia del ARV.
- 50 NFV reduce un 20-40% AUC fenitoína. Puede requerir aumento de dosis.
- 51 RTV, NFV y EFV pueden asociarse a la mayoría de antidepresivos con precaución. Bupropion ha mostrado un bajo potencial de interacción con IDV, SQV, APV, DIV y NVP.
- 52 Utilizar metoclopramida o bien, si es necesario utilizar cisaprida, combinarla con ITIAN o NVP, pero no usar inhibidores enzimáticos como IP, DLV ni EFV.
- 53 + 74% AUC AZT con dosis altas de fluconazol. Reducir dosis de AZT en caso necesario.
- 54 Contraindicado por aumento de toxicidad del ARV.
- 55 + 50% C_{min} DLV.
- 56 Fluconazol, debido a su eliminación principalmente renal, no es de esperar que interaccione de forma relevante.
- 57 Contraindicado por riesgo de ineficacia del FCO.
- 58 Ajuste de dosis: IDV/DLV 600/400 mg c/8h. Datos farmacocinéticos preliminares apoyan el uso de 800-1200/600 mg c/12h.
- 59 + 32% AUC APV; + 44% AUC ketoconazol.
- 60 Alternativa con menor riesgo de interacción a nivel de metabolismo: cetirizina (que se elimina principalmente por vía renal).
- 61 Loratadina es una alternativa a astemizol y terfenadina en los casos en que deba utilizarse un antihistamínico no sedante. No obstante, debido a la experiencia clínica limitada, esta asociación deberá ser utilizada con precaución. Tal vez sea preferible utilizar cetirizina.
- 62 + 36% AUC ddC. Incremento del riesgo de toxicidad por ddC. Si es posible, utilizar otro antiácido como sucralfato, administrando ddC 2h antes.

Códigos / Descripción

- 63 La combinación cimetidina + NVP se puede administrar sin problema.
- 65 Famotidina puede asociarse a EFV.
- 66 Ranitidina puede asociarse sin problema a NVP ó EFV.
- 67 Alternativa: se puede utilizar sumatriptan.
- 68 En un estudio en pacientes VIH con linfoma no Hodgkin la terapia concomitante con CHOP+ HAART (AZT+ 3TC+ IDV/SQV ó D4T+ 3TC+ IDV/SQV) mejoró la evolución (menor número de enf. oportunistas y reducción significativa de la mortalidad) respecto a CHOP sin HAART. La incidencia de anemia y neurotoxicidad también fue mayor con CHOP+ HAART.
- 69 El FCO inhibe la fosforilación intracelular del ARV.
- 70 Utilizar vinblastina o bleomicina como alternativa.
- 71 Utilizar otros ITAN.
- 72 Posible reacción tipo disulfiram con la solución oral de Norvir® y Kaletra® y con las cápsulas de Norvir®. Kaletra® en cápsulas no contiene alcohol.
- 73 Contraindicado por riesgo de toxicidad aditiva.
- 74 Debe interrumpirse el tratamiento con ddC si es necesario administrar pentamidina (I.V.). No se reanuda el tratamiento con ddC hasta que no hayan transcurrido 2 semanas desde la finalización del tratamiento con pentamidina. La pentamidina en aerosol se puede administrar conjuntamente con ddC sin problemas.
- 75 Posible incremento del AUC de ambos fármacos por inhibición de la UDP-glucuroniltransferasa.
- 76 Utilizar otros antipsicóticos.
- 77 Ajuste de dosis: RTV 100-200 mg c/12h + APV 600-1200 mg c/12h. En investigación: APV/RTV 1200/200 mg c/24h. En un estudio retrospectivo se hallaron niveles plasmáticos de RTV (100 mg c/12h) significativamente menores en los pacientes tratados con APV (600 mg c/12h) respecto a los que recibieron IDV (200-800 mg c/12h) ó SQV (600-1000 mg c/12h). Ello sugiere una interacción negativa entre APV y RTV.
- 78 Ajuste de dosis: APV 1200 mg c/8h ó APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h.
- 79 + 15% AUC EFV. -36% AUC APV. Ajuste de dosis: APV 1200 mg c/8h solo ó APV/RTV 600-1200/100-200 mg c/12h ó APV/NFV 1200/1250 mg c/12h ó APV/IDV 1200/1200 mg c/12h. Dosis habitual de EFV. (En investigación APV/RTV/EFV 1200/300/600 mg c/24h).
- 80 + 68% AUC indinavir . Sin cambios AUC Ketoconazol (estudio con dosis únicas de 400 mg ketoconazol + 400 mg indinavir). Ajustar dosis IDV 600 mg c/8h.
- 81 Según datos preliminares, los mejores resultados farmacocinéticos y virológicos se alcanzaron con APV/SQV/RTV 600/1400/200 mg c/12h (reducciones de carga viral de 1 log₁₀ copias/mL a las 17 semanas como terapia de rescate).
- 82 Aunque la mayoría de pacientes no requieren aumento de dosis o un ligero aumento (10-15%), un pequeño porcentaje de pacientes pueden presentar síndrome de abstinencia. Se ha descrito una menor incidencia de diarrea por NFV.
- 83 -28% AUC IDV debido al efecto inductor de NVP sobre el CYP3A. Reducción AUC NVP < 10%. Valorar aumento de dosis de IDV a 1000 mg c/8h en función del AUC pues existe una gran variabilidad interindividual ó IDV/RTV 800/100 mg c/12h.
- 84 Aumentar IDV a 1000 mg c/8h ó IDV/RTV 800/100 mg c/12h junto con EFV. Sin embargo, se desaconsejan las pautas de IDV/RTV c/24h con EFV.
- 85 Reducción del 40-50% en el AUC de pravastatina.
- 86 x2-5 AUC IDV. Sin cambios AUC RTV. Ajuste de dosis: IDV/RTV 800/100-200 mg c/12h. En investigación 1200/200 mg c/24h.
- 87 x4-8 AUC SQV (CGD y CGB). Sin cambios AUC IDV. No existen datos suficientes sobre ajuste de dosis y no se utiliza en la práctica clínica.
- 88 + 51% AUC IDV. + 83% AUC NFV. Ajustes de dosis: IDV:1200 mg c/12h; NFV: 1250 mg c/12h.
- 89 + 90% AUC NFV. -42% AUC DLV. Monitorizar el recuento de neutrófilos (riesgo de leucopenia y neutropenia). Ajuste de dosis según datos farmacocinéticos preliminares: NFV/DLV 1250/600 mg c/12h.
- 90 + 152% AUC NFV. Sin cambios AUC RTV. Ajustes de dosis: NFV:500-750 mg c/12h; RTV:400 mg c/12h ó NFV/RTV 1250/200 mg c/12h. Datos preliminares NFV/RTV 2000/200 mg c/24h. Es importante tomarlos con suficiente cantidad de alimentos (p. ej. no es suficiente con un desayuno ligero).
- 91 x5-12.7 AUC SQV-CGD. x4-5 AUC SQV-CGB. + 18 a 30% AUC NFV. Ajuste de dosis: NFV 750 mg c/8h+ SQV-CGB 800 mg c/8h (en investigación una pauta c/12h: NFV/SQV-CGB 1250/1200 mg c/12h) ó NFV 750 mg c/8h+ SQV-CGD 600 mg c/8h (en investigación una pauta c/12h: NFV/SQV-CGD 1250/1000 mg c/12h).
- 92 Ambos fármacos pueden incrementar el nivel de ácido úrico y triglicéridos, lo que podría aumentar la probabilidad de pancreatitis por ddl. Separarlos 2h.
- 93 + 70% AUC RTV. Sin cambios AUC DLV. Considerar reducción de dosis de RTV a 400 mg c/12h.
- 94 + 18% AUC RTV; + 21% AUC EFV. Mayor incidencia de efectos adversos (mareo, náuseas, parestesias, alteración enzimas hepáticas...). Se recomienda monitorización de las enzimas hepáticas. Dosis RTV: 600 mg c/12h; si intolerancia 500 mg c/12h.
- 95 > x30 AUC SQV-CGD. > x20 AUC SQV-CGB. Sin cambios AUC RTV. Ajuste de dosis: RTV/SQV (preferiblementeCGD) 100/1000 mg c/12h ó 100-200/1600/24h. Administrarlos simultáneamente y con alimentos.
- 96 x4-5 AUC SQV. Monitorizar transaminasas. Ajuste de dosis: SQV-CGB/DLV 800/400 mg c/8h ó 1400/600 mg c/12h.
- 97 -27% AUC SQV-CGD. -3% AUC nevirapina. Debido a la baja biodisponibilidad de SQV, puede poner en peligro su eficacia terapéutica. NVP puede utilizarse en combinación con SQV/RTV400/400 ó 1000/100 c/12h ó 1600/200 mg c/24h (estudios en un número limitado de pacientes).
- 98 NVP no presenta interacción significativa con RTV y NFV. Puede combinarse también con IDV (valorar aumento de dosis de IDV a 1000 mg c/8h), APV (1200 mg APV c/8h ó APV/RTV 600/100 mg c/12h) ó LPV/r (aumentando la dosis a 4 cáps c/12h en caso de susceptibilidad reducida a lopinavir).
- 99 -62% AUC SQV-CGB. No se recomienda utilizar SQV como único IP en los regímenes que contengan EFV. SQV puede combinarse con EFV asociado a RTV: SQV/RTV 400/400 ó 1000/100 c/12h ó 1600/200 mg c/24h (estudios en un número limitado de pacientes).
- 100 Estos fármacos no deben asociarse, pues compiten por los mismos enzimas de fosforilación intracelular para su activación.
- 101 Al administrar estos fármacos de forma consecutiva no existe riesgo de bloqueo de la fosforilación.
- 103 Datos limitados. Ajuste de dosis: EFV 800 mg c/24h + NVP 400 mg c/12h. Elevada frecuencia de efectos secundarios. Posiblemente útil en pacientes naive y poco útil en terapia de rescate.
- 104 -2% AUC MKC-442. -28% AUC NFV. Puede requerir aumento de dosis de NFV.
- 105 Incremento del riesgo de cristaluria.
- 106 Cidofovir no modifica la cinética de AZT. Probenecid inhibe el aclaramiento renal de AZT. + 80% AUC AZT. Abandonar AZT o reducir la dosis a la mitad los días en que se administre el cidofovir/probenecid. Los días restantes no es necesario modificar la dosis.
- 107 Teóricamente podría existir interacción pues ambos fármacos se eliminan mayoritariamente por vía renal.
- 108 Toxicidad hematológica aditiva en 80% de los pacientes.

- 109 +50 a 70% AUC ddl. -23% AUC ganciclovir.
- 110 Teóricamente sería posible una interacción a nivel de fosforilación intracelular.
- 111 La mayoría de referencias revisadas contradican su asociación, en base a que ritonavir puede aumentar Cp de alprazolam, incrementando su toxicidad. Sin embargo, un estudio mostró que ritonavir en dosis múltiples (500 mg c/12h) redujo un 12% el AUC de alprazolam (1mg) administrado en dosis única. No se produjo ninguna toxicidad relevante a nivel clínico, solamente una prolongación de la sedación.
- 112 Como alternativa se puede utilizar loracepam.
- 113 Hidroxiurea es un inhibidor de la ribonucleótido reductasa celular que, en combinación con ddl, inhibe el VIH-1 tanto in vitro como in vivo. Monitorizar neutropenia.
- 114 + 1000% (11 veces) AUC sildenafilo.
- 115 + 300% AUC sildenafilo (estudio con SQV-CGB).
- 116 Con RTV pueden darse importantes incrementos (de hasta 10 veces) en la Cp de éxtasis por lo que esta combinación puede ser peligrosa. Se han descrito casos mortales.
- 117 Un caso descrito de muerte tras el uso recreacional de anfetamina IV en asociación a IP.
- 118 -46% AUC IDV, probablemente porque omeprazol reduce la solubilidad de IDV. Utilizar IDV/RTV 800/100 mg c/12h, ya que con esta asociación, la interacción con omeprazol carece de importancia.
- 119 Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han descrito casos de toxicidad grave: miopatía (incluyendo miositis y rhabdomiolisis), por lo que no se recomienda esta asociación.
- 120 Pravastatina no se metaboliza de forma significativa a través del CYP3A4, por lo que tiene menor riesgo de interacción a nivel de metabolismo hepático que el resto de estatinas.
- 121 + 36% AUC AZT. Probablemente no requiera ajuste de dosis.
- 122 x3 AUC AZT. Reducir dosis de AZT 50-75%.
- 123 + 50% AUC ddC por reducción del aclaramiento renal.
- 124 ddC puede reducir el AUC de isoniácida un 40% debido a interacción química por unión del excipiente de ddC a isoniácida.
- 125 Un caso descrito en que con RTV 400 mg c/12h tuvo que reducirse la dosis de carbamacepina de 600 a 100 mg c/24h, incluso en presencia de EFV. Otro paciente presentó una ataxia progresiva por toxicidad de carbamacepina probablemente debido a interacción con RTV.
- 126 -35% AUC rifabutina. Ajuste dosis rifabutina: 450-600 mg diarios ó 3 veces/semana.
- 127 El ARV incrementa el AUC de rifabutina más de 3 veces y la de su metabolito desacetilrifabutina más de 35 veces (los efectos tóxicos derivan tanto del fármaco como de su metabolito). Marcado incremento de las reacciones adversas incluyendo artralgias, uveítis y leucopenia. En las combinaciones que incluyan RTV, máximo 150 mg tres veces por semana de rifabutina.
- 128 + 204% AUC rifabutina. -32% AUC IDV. Ajustes de dosis: rifabutina 150 mg/día ó 300 mg 3 veces/semana; IDV:1000 mg c/8h.
- 130 Rifabutina a una dosis de 150 mg/día ó 300 mg tres veces por semana puede combinarse con IDV (1000 mg c/8h), NFV (1250 mg c/12h), APV (dosis estándar) ó Fos-APV. Cuando se empleen IP potenciados con RTV (LPV/RTV, APV/RTV, Fos-APV/RTV, IDV/RTV ó ATV/RTV) en combinación con rifabutina, debe reducirse la dosis de rifabutina a 150 mg tres veces por semana. También puede utilizarse rifabutina en combinación con NVP (dosis estándar de ambos) o con EFV (dosis estándar de EFV y dosis de rifabutina: 450- 600 mg diarios ó 3 veces por semana). Otra alternativa es utilizar rifampicina (600 mg/día ó 2-3 veces/semana) en combinación con EFV (valorar aumento de dosis de EFV a 800 mg/día, especialmente en pacientes con peso > 50 kg).
- 131 -32% AUC NFV. + 207% AUC rifabutina. Ajustes de dosis: rifabutina 150 mg/día ó 300 mg 3 veces/semana; NFV:1000 mg c/8h ó 1250 mg c/12h.
- 132 -15% AUC APV. + 193% AUC rifabutina. Monitorizar neutropenia. Ajustes de dosis: rifabutina 150 mg/día ó 300 mg 3 veces/semana.; APV:dosis habitual.
- 133 Varios estudios con un número reducido de pacientes indican que esta combinación puede utilizarse sin que se requiera ajuste de dosis. Sin embargo, otros indican que NVP (aun en ausencia de rifampicina) no alcanza las Cmin recomendadas en un elevado porcentaje de pacientes. Precaución, especialmente en pacientes pretratados con ININ.
- 134 Cuando se desee iniciar un IP+ rifabutina tras suspender rifampicina, deben transcurrir más de 3 semanas tras suspender la rifampicina para que desaparezca su efecto inductor.
- 135 -26% AUC EFV (tras 1 semana de asociación a rifampicina). Sin cambios AUC rifampicina. Valorar aumento de dosis de EFV a 800 mg/día (especialmente si peso > 50kg) + rifampicina 600 mg/día ó 3 veces/semana.
- 136 Estudios en un limitado número de pacientes han mostrado que la asociación de RTV con dosis habituales de rifampicina (600 mg/día ó 3 veces/semana) es clínicamente eficaz. Ningún paciente presentó toxicidad hepática grado III-IV.
- 137 Aunque pueden producirse reducciones en la concentración de metadona de hasta el 50%, la aparición de síndrome de abstinencia es poco frecuente.
- 138 Puede requerir un leve aumento en la dosis de metadona. Abacavir sin cambios.
- 139 La combinación de DLV/LPV/r 600/400/100 mg c/12h aumentó un 24% el AUC de LPV y un 53% su Cmin, respecto a su pauta estándar. Se produjeron asimismo aumentos en el AUC de RTV del 50% y reducciones en el AUC de DLV del 25-30%. No se ha establecido todavía el ajuste de dosis adecuado.
- 140 Datos farmacocinéticos preliminares sobre ajuste de dosis: IDV 600 mg c/12h + LPV/r 400/100 mg c/12h.
- 141 Hypericum reduce un 57% el AUC de IDV, así como el AUC de NVP. Podría suceder lo mismo con otros ARV. Asociación no recomendada.
- 142 Sin embargo, con la administración de una dosis única de 7.5 mg de midazolam junto con IP no se presentó toxicidad. Evitar dosis múltiples.
- 143 Se recomienda aumentar la dosis de Kaletra® a 4 cáps c/12h cuando se administre con NVP, EFV ó NFV a pacientes con susceptibilidad reducida a Kaletra®.
- 144 Dosis máximas de antifúngico 200 mg c/24h.
- 145 Con LPV/r: + 600% AUC atorvastatina. Máximo 10 mg c/24h y monitorizar toxicidad. Al menos un caso descrito de rhabdomiolisis (paciente con enfermedad hepática y que recibía también claritromicina).
- 146 Incremento de la intolerancia a RTV. Mecanismo desconocido.
- 147 Sin cambios AUC mefloquina con RTV 200 mg c/12h. -35% AUC RTV, aunque el efecto de mefloquina sobre RTV es variable e impredecible.
- 148 Datos farmacocinéticos preliminares sobre ajuste de dosis: EFV 800 mg c/24h + emivirine 500 mg c/12h.
- 149 Sinergia in vitro. Datos insuficientes sobre ajuste de dosis.
- 150 Datos farmacocinéticos preliminares sobre ajuste de dosis: APV 750 mg c/12h + LPV/r 400/100 mg c/12h. Se ha observado que los pacientes tratados con LPV/r + APV 600 mg c/12h presentan niveles de APV significativamente más bajos (Cmin APV 49-83% menor) que aquellos que reciben APV/RTV 600/100 c/12h. Ello sugiere una interacción negativa entre LPV y APV. También se ha observado una reducción en las concentraciones de LPV en presencia de APV, que podría tener importancia en pacientes pretratados. Debería valorarse un aumento de dosis de Kaletra® a 4 cáps c/12h en combinación con APV en caso de sospecha de resistencia. En un limitado número de pacientes, la adición de 100 mg RTV c/12h a una pauta de APV 600 mg c/12h+ Kaletra® 3 cáps c/12h como terapia de rescate mejoró la evolución inmunológica y virológica. En otro estudio (n= 100, rescate) el éxito virológico se correlacionó con la dosis de APV administrada. Monitorizar niveles plasmáticos

Códigos / Descripción

- de los IP, especialmente en presencia de NVP ó EFV.
- 151 +200% AUC ddl por aumento de su absorción. Posible reducción dosis de ddl.
- 152 -75% AUC IDV. Emivirine no debe asociarse a IDV como único IP.
- 153 Dosis máxima de nefazodona 300 mg c/24h.
- 154 Dosis máxima de nefazodona 50-100 mg c/24h.
- 155 Una dosis adicional de RTV de 100 mg c/12h aumentó un 46% el AUC de LPV/r.
- 156 Datos farmacocinéticos preliminares sobre ajuste de dosis: SQV 800-1000 mg c/12h + LPV/r 400/100 mg c/12h.
- 157 Máximo 25 mg sildenafilo en un periodo de 48h.
- 158 Monitorizar transaminasas. Ajuste de dosis: SQV-CGD/DLV 600/400 mg c/8h.
- 159 Antagonismo in vitro. Se desconoce el significado clínico.
- 160 Se han descrito tres casos de aumento de la TSH tras el inicio de IP en pacientes tratados con L-tiroxina por hipotiroidismo en los que el aumento de TSH no se acompañó de síntomas de hipotiroidismo y no requirió aumentar la dosis e L-tiroxina. Sin embargo, con RTV existe un caso descrito de reducción de la eficacia de levotiroxina al cabo de un mes de iniciar ritonavir (600 mg c/12h) requiriendo doblar la dosis de levotiroxina y otro caso descrito con IDV.
- 161 En voluntarios sanos, DLV 600 mg c/12h aumentó 4 veces el AUC de una dosis única de 1200 mg de APV. Con dosis múltiples de 600 mg c/12h de ambos en voluntarios sanos se redujo un 50% el AUC de DLV y un 70% su C_{min}, por lo que no se recomienda esta asociación.
- 162 Administrar con alimentos.
- 163 Sin cambios AUC APV, pero +167% C_{min} APV. +15% AUC NFV. Ajuste de dosis: APV/NFV 1200/1250 mg c/12h.
- 164 Los comprimidos tamponados de ddl deben administrarse con el estómago vacío (media hora antes ó 2 horas después de las comidas) y como mínimo 2 comprimidos en cada toma. En cuanto a las cápsulas de liberación entérica, los alimentos reducen un 20-25% el AUC de ddl. No está claro si esta reducción moderada puede tener alguna repercusión clínica, especialmente en el contexto de una terapia HAART. El laboratorio fabricante recomienda ingerir las cápsulas 2h antes ó 2h después de comer (al ingerirlas 1h antes de una comida ligera el AUC de ddl se redujo un 24%).
- 165 Con las cápsulas entéricas de ddl es probable que no se produzca interacción, ya que no contienen antiácidos en su formulación.
- 166 No existe riesgo de interacción con las cápsulas de ddl de liberación entérica, ya que no contienen antiácidos en su formulación.
- 167 Administrar con o sin alimentos.
- 168 Evitar las comidas ricas en grasa.
- 169 Puede tomarse también con leche desnatada, zumos, café o té ó una comida ligera en grasas. En combinación con RTV puede administrarse junto con una comida normal.
- 170 Administrar sin alimentos (media hora antes ó 2h después de comer).
- 171 +33% AUC amprenavir. -38% AUC IDV. Algunos autores sugieren aumentar la dosis de IDV a 1000 mg c/8h.
- 173 -24% AUC IDV. -17% AUC NFV. Se desconoce la relevancia clínica a largo plazo.
- 174 -28% AUC IDV (estudio con dosis únicas de IDV en un n° reducido de voluntarios sanos). Se desconoce la relevancia clínica a largo plazo.
- 175 Suplementos de ajo administrados dos veces al día durante 20 días redujeron un 50% el AUC de SQV (1200 mg c/8h). Se desconoce la relevancia clínica a largo plazo.
- 176 Existe un caso descrito de intoxicación digitalica en una paciente de 61 años en tratamiento con digoxina (0.25 mg/día oral) tres días después de la adición de RTV (200 mg c/12h) al tratamiento antirretroviral. El probable mecanismo sería una inhibición de la glicoproteína-P renal por parte de RTV.
- 178 -58% AUC olanzapina (con RTV 500 mg c/12h). Puede requerir aumento de dosis de olanzapina.
- 179 Sin cambios tenofovir. +50 a 60% AUC ddl. Se recomienda reducir la dosis ddl a 250 mg si peso >60 kg ó 200 mg si peso <60 kg. Administrar en ayunas o con una comida ligera. Varios casos descritos de pancreatitis, alguno de ellos mortal. Evitar esta asociación.
- 180 En niños tratados con APV/RTV ó APV/DLV, se observó una reducción en las C_p de APV a los 12 meses (respecto al 1º mes) del 50% en los que llevaban RTV y del 70% en los que llevaban DLV. Sin embargo, en adultos que recibían APV/RTV 1200/200 mg c/24h el AUC, C_{min} y C_{máx} de APV se mantuvieron estables hasta las 48 semanas.
- 181 Ausencia de interacción farmacocinética. Experiencia clínica limitada.
- 183 Un estudio in vitro ha mostrado una elevada capacidad de inhibir el metabolismo de bupropión por parte de RTV, NFV y EFV.
- 184 Un caso descrito de fracaso de la terapia antirretroviral con la asociación IDV-carbamazepina.
- 185 Existe un caso descrito de un paciente de 48 años VIH+ que presentó concentraciones séricas de fenitoína muy altas (39,32 mcg/mL) dos meses después de la introducción de indinavir en su tratamiento.
- 186 Existe un caso descrito de síndrome de Cushing en un paciente tratado con APV/RTV 600/100 mg c/12h desde hacía 5 meses, al iniciar fluticasona inh 500 mcg c/12h.
- 187 +20% AUC ADV. Reducción significativa AUC SQV-CGB (en pacientes tratados con SQV/RTV 400/400 mg c/12h junto con ADV, el aclaramiento de SQV-CGB 50% mayor). Se desconoce la posible repercusión clínica.
- 188 Sin cambios EFV. -74% en AUC de atazanavir. No se recomienda esta asociación hasta que no existan datos sobre el aumento de dosis de atazanavir requerido. Sí puede utilizarse en combinación con RTV. Datos farmacocinéticos preliminares sobre ajuste de dosis: ATV/RTV/EFV 400/200/600 mg c/24h.
- 189 No requiere ajuste de dosis de ATV. x2.5 AUC Rifabutina (con ATV solo ó combinado con RTV). Reducir dosis de rifabutina a 150 mg c/48h.
- 190 Interacción sin importancia clínica, que puede ser beneficiosa en países subdesarrollados (con itraconazol 100 mg c/24h + SQV-CGB 800 ó 1200 mg c/12h, parámetros farmacocinéticos de SQV similares a SQV-CGB 1400 mg c/12h).
- 192 Probablemente con RTV a dosis bajas no se requiera ajuste de dosis de metadona, tal como sucede p. ej. con SQV/RTV 1600/100 mg c/24h.
- 193 El éxtasis se metaboliza principalmente a través del CYP2D6. Ritonavir inhibe el CYP2D6 y con RTV a dosis plenas se han descrito casos mortales. Precaución.
- 194 En un estudio en 12 voluntarios sanos, al asociar SQV-CGB 1200 mg c/12h con cimetidina 400 mg c/12h se obtuvo un AUC de SQV un 120% mayor al obtenido con una dosis estándar de 1200 mg c/8h.
- 195 Monitorizar estrechamente los efectos secundarios y alteraciones de laboratorio relacionados con atorvastatina. Utilizar la menor dosis posible de atorvastatina o utilizar pravastatina como alternativa.
- 196 Fluvastatina se metaboliza a través del CYP2C9 y el antirretroviral inhibe esta isoenzima. Se recomienda evitar esta asociación ya que existen alternativas más seguras.
- 200 Debido a su efecto inmunomodulador, no se recomienda el uso de equinácea en pacientes con infección por VIH, tuberculosis o que reciban terapia inmunosupresora. Sin embargo, esta recomendación tiene solo un fundamento técnico sin que existan estudios que lo confirmen.
- 202 RTV 600 mg aumentó un 165% el AUC de loperamida (dosis única 16 mg). Sin embargo, no se observaron efectos secundarios a nivel de sistema nervioso central.

Códigos / Descripción

- 203 ATV + ddl en comprimidos tamponados: se reduce la absorción de ATV (-87% AUC ATV). No interaccionan si se separan 1h.
- 204 Atazanavir (400 mg/día) + SQV-CGB 800, 1200 ó 1600 mg c/24h con alimentos grasos: x5.4-7.1 veces AUC SQV-CGB.
- 205 ATV/RTV 300/100 mg c/24h, después de una comida ligera: aumento x3.38 veces el AUC de atazanavir, 1.86 veces su C_{máx} y 10 veces su C_{min}. Sin cambios en RTV. Monitorizar aumento de bilirrubina.
- 206 Reducir a la mitad la dosis del fármaco cuando se asocie al antirretroviral.
- 207 En un estudio con 265 pacientes, 16% de los que fueron tratados con ribavirina en combinación con ddl presentaron toxicidad mitocondrial (OR: 18.3). Con d4T, se observó un ligero incremento del riesgo (OR:2.6, no significativo). Evitar ddl o monitorizar estrechamente (Casos mortales descritos).
- 208 -75% AUC LPV. Datos preliminares con LPV/RTV 400/400 mg c/12h+ rifampicina: parámetros farmacocinéticos de LPV similares a los habituales (con LPV/RTV 800/200 mg c/12h el riesgo de niveles subterapéuticos es mayor). Monitorizar niveles plasmáticos de LPV y transaminasas.
- 209 No existen datos de seguridad y eficacia con esta combinación que permitan recomendar un ajuste de dosis.
- 210 Según datos preliminares: TPV/RTV 500/100-200 mg ó 750/200 mg c/12h.
- 211 Se recomienda aumentar la dosis de Kaletra® a 4 cáps /12h si la dosis de capravirina es igual o superior a 700 mg c/12h. Se está investigando cuál es la mejor dosis de capravirina.
- 212 Se recomienda monitorizar niveles plasmáticos.
- 213 En un número reducido de pacientes transplantados, EFV redujo las C_p de tacrolimus.
- 214 En un número reducido de pacientes transplantados, el ARV no alteró las C_p de tacrolimus.
- 216 Datos farmacocinéticos iniciales: capravirina 1400 mg c/12h + NFV 1250 mg c/12h (voluntarios sanos): NFV sin cambios, AUC de capravirina se duplicó. En pacientes VIH+ el AUC de capravirina fue aprox del 65% de la obtenida en voluntarios sanos.
- 217 -26% AUC ATV. Se recomienda utilizar ATV/RTV 300/100 mg c/24h en combinación con tenofovir.
- 218 En un número reducido de voluntarios sanos, se observó una reducción de las concentraciones de ambos: -33% AUC LPV, -31% AUC fenitoína.
- 219 NFV 1000 mg c/12h + Kaletra® 3 ó 4 caps c/12h.
- 220 En un número limitado de pacientes, micofenolato 500 mg c/12h aumentó un 27% el aclaramiento plasmático de NVP.
- 221 EFV (600 mg c/24h) redujo significativamente la C_{min} de NFV (1250 mg c/12h) de 1.5 a 0.52 mcg/mL. Monitorizar eficacia NFV.
- 222 Empezar con dosis bajas de ciclosporina (dosis inicial aprox C_{yA}: con LPV/r: 25 mg c/12 ó 24h; con NFV: 50-75 mg c/12h; con IDV 75-100 mg c/12h; con NFV/APV: 50 mg c/12h). Se ha observado que en pacientes tx de hígado y/o riñón tratados con IP, es necesario ir reduciendo progresivamente la dosis de ciclosporina a lo largo del tiempo debido a un aumento en su absorción (dosis de mantenimiento de C_{yA} aprox.: con LPV/r: 25 mg c/24 ó 48h; con NFV: 25 mg c/12h; con IDV 75 mg c/12h (datos limitados); con NFV/APV: 75 mg diarios repartidos en dos tomas).
- 223 Los expertos recomiendan: con NVP: dosis iniciales de ciclosporina de aprox 200 a 250 mg c/12h y dosis de mantenimiento de aprox. 100-175 mg c/12h; Con EFV: dosis iniciales de ciclosporina de aprox 350 a 450 mg c/12h y dosis de mantenimiento de aprox. 250 a 400 mg c/12h. Monitorizar niveles de ciclosporina.
- 224 Aumento de aprox. 2.5 veces en el AUC de atorvastatina con FOS-amprenavir +/- RTV. Basándose en que la dosis máxima de atorvastatina autorizada es de 80 mg diarios, se recomienda utilizar dosis menores o iguales a 20 mg c/24h monitorizando la toxicidad ó utilizar otras estatinas como pravastatina ó fluvastatina. Se han descrito aumentos leves de CPK en 27% de los voluntarios sanos.
- 225 Experiencia limitada no ha mostrado evidencia de interacción clínicamente importante.
- 226 FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h ó 1400/200 mg c/24h. En pacientes que reciban ITINN, valorar FOS-APV/RTV 700/100 mg c/12h ó 1400/300 mg c/24h (Datos iniciales). Utilizar siempre fosamprenavir asociado a ritonavir.
- 227 ddl cápsulas entéricas-tipranavir/r: separar 4h ambas tomas.
- 228 En investigación. ATV 400 mg c/24h; APV 1200 mg c/24h ó 600 mg c/12h. ATV ejerce efecto "booster" sobre APV.
- 229 Interacción mayor con LPV/r>NFV>IDV. Los expertos sugieren una dosis inicial de tacrolimus de: con LPV/r 0,5 mg c/12h; con NFV 1mg c/12h, y una dosis de mantenimiento de tacrolimus de: con LPV/r 0,5 mg c/48h y con NFV 0,5 mg c/24-48h. En pacientes tratados con Kaletra® puede ser suficiente una dosis inferior a 1 mg por semana de tacrolimus y cuando se inicia Kaletra® en un paciente en tratamiento con tacrolimus, el paciente puede ser que no requiera la siguiente dosis de tacrolimus hasta que transcurran de 3 a 5 semanas (dependiendo de la función hepática). En 6 pacientes tratados con IDV/NFV, la dosis media requerida de tacrolimus fue de 0,6 mg/día (incluso menos con NFV). Monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de tacrolimus, especialmente al añadir/suspender IP.
- 230 Se ha descrito toxicidad neurológica tras la asociación de IDV/RTV con: buspirona (síntomas parkinsonianos) y con risperidona (un caso de coma profundo reversible y otro de sd. extrapiramidal).
- 231 Se ha descrito un caso de hipotensión ortostática y bloqueo cardíaco con nifedipina de liberación retardada y NFV.
- 232 Los expertos recomiendan dosis iniciales de tacrolimus de aprox 3 mg c/12h y dosis de mantenimiento de aprox. 3 mg c/24h (repartido: 1mg - 0 - 2 mg). Monitorizar niveles de tacrolimus.
- 234 EFV redujo un 48% la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa de atorvastatina (10 mg/día) y un 60% la de simvastatina (40 mg/día). Algunos pacientes pueden requerir aumentos de dosis, que deben hacerse de forma gradual y con una cuidadosa monitorización de la toxicidad.
- 235 Datos farmacocinéticos iniciales sobre ajuste de dosis: FOS-APV 700 mg c/12h + SQV-CGD/RTV 1000/100-200 mg c/12h. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de SQV cuando se utilicen 100 mg c/12h de RTV.
- 236 Datos farmacocinéticos iniciales sobre ajuste de dosis: SQV/RTV/ATV 1600/100/300 mg c/24h.
- 237 Algunos autores han utilizado esta combinación monitorizando estrechamente los niveles plasmáticos. Como alternativa puede utilizarse la combinación LPV/r + APV.
- 238 En presencia de inhibidores del citocromo P-450 podría reducirse la eficacia terapéutica de LAAM, ya que se reduciría su metabolismo activo, más potente que el fármaco de origen.
- 239 La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una nota informativa en la que se recomienda a los profesionales sanitarios evitar la asociación de rifampicina con SQV/RTV debido al riesgo de toxicidad hepática aguda.
- 240 Contraindicado por vía oral. Posible administración de midazolam IV a dosis reducidas (aprox

- una cuarta parte), con mucha precaución.
- 241 ATV en combinación con RTV (300/100 mg c/24h) puede emplearse en combinación con antihistamínicos-H2 sin necesidad de espaciarlos. Si se desea utilizar ATV 400 mg c/24h no potenciado, ATV deberá administrarse 2h antes de la dosis de antihistamínico-H2.
- 242 En voluntarios sanos, duplicando la dosis de lamotrigina (200 mg c/12h), se alcanzó un AUC bioequivalente con 100 mg c/12h en ausencia de LPV/r.
- 243 En voluntarios sanos, FPV/r 700/100 mg c/12h redujo aprox. un 50% el AUC de paroxetina 20 mg c/24h. Se desconoce la posible repercusión clínica.
- 244 En voluntarios sanos, con una dosis única de 20 mg de prednisona + RTV (200 mg c/12h), aumentó el AUC de prednisolona(metabolito activo) 30-40%.
- 246 Monitorizar nefrotoxicidad
- 247 EFV reduce un 50% el AUC de maraviroc (UK-427,857).
- 248 La coadministración con Kaletra® aumentó 4 veces el AUC de UK-427,857 en un estudio en voluntarios sanos y 2 veces en un estudio en pacientes.
- 249 Se recomienda reducir a la mitad la dosis de maraviroc (UK-427,857) cuando se utilice en combinación con inhibidores del CYP3A4 como los IP ó ketoconazol.
- 250 Reducir la dosis de rifabutina a 150 mg c/48h ó tres veces por semana. Tipranavir/RTV no requiere ajuste.
- 251 ATV 400 mg c/24h + NFV 1250 mg c/12h: parámetros farmacocinéticos de ATV sin cambios; AUC NFV y M8 sin cambios, pero Cmin mayores (+ 57.4% Cmin NFV; + 124% Cmin M8).
- 252 Los estudios preliminares han obtenido buenos resultados con 300-400 mg diarios de ATV en combinación con fosAPV/RTV 700/100 mg c/12h.
- 253 Ausencia de interacción con ATV 400 mg c/24h. Aunque no es de esperar que ATV/r 300/100 mg c/24h induzca síndrome de abstinencia, se recomienda precaución hasta que la experiencia clínica sea mayor.
- 254 La administración de 400 mg c/12h de RTV junto con voriconazol está contraindicada (reducción del 82% en el AUC de voriconazol). No se ha investigado el efecto de dosis bajas de RTV sobre la farmacocinética de voriconazol, por lo que se recomienda precaución.
- 255 Algunos estudios han demostrado aumento del riesgo de fracaso virológico.
- 256 La coadministración con SQV/RTV 1000/100 mg c/12h aumentó 9,8 veces el AUC de UK-427,857. En presencia de efavirenz este incremento se redujo un 50% (el AUC aumentó 5 veces en lugar de 9,8).
- 257 En los pacientes con dependencia a opiáceos que reciban tratamiento antirretroviral con efavirenz, el uso de buprenorfina como terapia de mantenimiento puede ser preferible al uso de metadona, ya que, a diferencia de ésta, con buprenorfina no se produce síndrome de abstinencia.
- 258 En individuos de raza negra, se ha observado aumento de niveles plasmáticos de NVP con elevada incidencia de hepatotoxicidad. Monitorizar transaminasas.
- 259 La inhibición de la formación del metabolito 14-OH-claritromicina podría reducir la eficacia de claritromicina frente a H. influenzae.
- 260 TPV/RTV 500/200 mg c/12h reduce un 70% el AUC de SQV, un 45% el AUC de APV y un 49% el AUC de LPV/r.

- Solicitud de medicamentos extranjeros
Ministerio de Sanidad y Consumo
Tel: 91 822 52 97 - Fax: 91 822 53 10
(Tramitar a través del Servicio de Farmacia del hospital)
- Para solicitar antirretrovirales es necesario enviar:
Solicitud de tratamiento con antirretrovirales
- Para solicitar otros fármacos es necesario enviar:
- Formulario A2
- Formulario A3
- Solicitud de Medicamentos de Uso Compasivo
Ministerio de Sanidad y Consumo
Tel: 91 822 53 04 - Fax: 91 822 53 12
(Tramitar a través del Servicio de Farmacia del hospital)
- Es necesario enviar:
- Consentimiento firmado del paciente
- Conformidad del Director Médico del hospital
- Informe médico (si se solicitan antirretrovirales es necesario especificar toda la información contenida en la solicitud de tratamiento con antirretrovirales)
- Notificación de sospecha de Reacción adversa a medicamentos
Enviar al centro de farmacovigilancia de la comunidad autónoma o al servicio de farmacia del hospital

- **Montse Tuset Creus**
Especialista Senior
Servicio de Farmacia
*Idibaps-Hospital Clínic
Barcelona
e-mail: mtuset@clinic.ub.es

- **José M^a Miró Meda**
Médico Consultor
Servicio de Enfermedades Infecciosas
*Idibaps-Hospital Clínic
Profesor Asociado de Medicina
Universidad de Barcelona
Barcelona
e-mail: miro@medicina.ub.es

- **Carlos Codina Jané**
Consultor Senior
Servicio de Farmacia
*Idibaps-Hospital Clínic
Barcelona.
e-mail: ccodina@clinic.ub.es

- **Josep Ribas Sala**
Farmacéutico Consultor Senior
Servicio de Farmacia
*Idibaps-Hospital Clínic
Barcelona.
e-mail: jribas@clinic.ub.es

* Instituto de investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer

Citocromo p-450

Indiana University Department of Medicine
<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
The University of Liverpool
<http://www.hiv.druginteractions.org>
(acceder a Pharmacology Resources-Metabolism & kinetics)
The International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology
<http://www.icgeb.trieste.it>
(acceder a P450 Protein Directory)

Interacciones

Toronto General Hospital
http://www.tthhivclinic.com/interact_tables.html
<http://www.tthhivclinic.com/pdf/Recdrug2.pdf> (Interacciones con drogas de abuso)
University of California. UCSF Center for HIV Information
<http://www.hivinsite.com/InSite.jsp?page=ar-00-02>
The University of Liverpool:
<http://www.hiv-druginteractions.org>
Southern Alberta Clinic:
<http://www.crha-health.ab.ca/clin/sac/druginte.htm>
San Francisco Project Inform:
<http://www.projinf.org/fs/drugin.html>
Medscape:
<http://www.medscape.com/px/hivscheduler>
AIDSMeds:
<http://aidsmeds.com/>
HIV Medication Guide (JAG):
<http://www.hivmedicationguide.com/>
También disponible en francés: <http://www.guidetherapeutiquevih.com/>
HIV Dent:
<http://www.hivdent.org/drugs1/druginteract.htm>
Food Medication Interactions:
<http://www.foodmedinteractions.com>
(Web de pago que ofrece información de libros y software sobre interacción de fármacos con alimentos y plantas).
HIV/AIDS Treatment Information Service:
<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
(Acceso a las Guías de Tratamiento Antirretroviral del Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Incluye tablas sobre las principales interacciones de los antirretrovirales).

9- BIBLIOGRAFÍA

Abacavir (Ziagen®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Triangle Park. North Carolina. Estados Unidos. Agosto 2004.

Adkins JC, Noble S. Efavirenz. *Drugs* **1998**; 56:1055-1065

Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, Gerald M, Stoltz R, O'Mara E. Pharmacokinetic (PK) effect of rifabutin (RIF) on atazanavir (ATV) with and without ritonavir (RTV) in healthy subjects [abstract nº 445]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, **2002**.

Agarwala S, Gray K, Wang Y, Grasela D. Pharmacokinetic Effect of Omeprazole on Atazanavir Co-administered with Ritonavir in Healthy Subjects [abst 658]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, **2005**.

Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Hughes E, Chung E, et al. Pharmacokinetic effect of Famotidine on Atazanavir with and without Ritonavir in healthy subjects [abstract 11]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, **2005a**

Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* **1999**;13:957-962.

Amprenavir (Agenerase®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. North Carolina. Estados Unidos. Febrero **2004**.

Anderson PL, Brundage RG, Weller D, Kawle SP, Bushman LR, Fletcher CV. The pharmacokinetics of zidovudine-trifosfate (ZDV-TP) in HIV-infected adults [abstract 6.3]. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Washington DC, U.S.A., April 11-13, **2002**.

Angeli E, Meraviglia P, Del Sorbo F, Toia MC, Adriani B, Cargnel A. Autoimmune hypothyroidism under HAART: possible interactions between indinavir (IDV) and levothyroxine [WePeB4220]. XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa, July 9-14, **2000**.

Anónimo. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *Morb Mortal Wkly Rep* **2002**;51:214-215.

Atazanavir (Reyataz®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Bristol-Myers Squibb. Hounslow. United Kingdom. Julio **2005**.

Back D. HIV Drug Interactions. The University of Liverpool. <http://www.hiv-druginteractions.org/index.asp> [Con acceso: 3 de Octubre de 2005].

Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* **2004**;58:S831-840.

Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* **2003**;37:676-678.

Baño Rodrigo MD, Agujetas Rodriguez M, López García ML, Guillén Llera JL. La nevirapina induce síntomas de abstinencia en pacientes en programa de mantenimiento con metadona con infección por VIH. *Rev Clin esp* **2000**;200:12-14.

Barry M, Belz G, Roll S, O'Grady P, Swaminathan A, Gerald M, et al. Interaction of nelfinavir with atorvastatin and pravastatin in normal healthy volunteers [abstract nº P260]. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 22-26 October **2000**.

Basso S, Solas C, Quinson AM, Ravaux I, Poizot-Martin I, Bacconier J, et al. Pharmacokinetic interaction between lopinavir/r and amprenavir in salvage therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2002**;31:115-117.

Bell C, Hughes A, Asher K, Scullard G, Walsh J. Therapeutic drug monitoring (TDM) in patients taking fosamprenavir & kaletra as dual PI based antiretroviral therapy [abstract TuPeB4618]. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 11-16 July **2004**.

Bertz RJ, Granneman GR. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* **1997**;32:210-258.

Bertz R, Foit C, Chiu YL, Bernstein B, Boller S, Owen JR, et al. Multiple-dose Kaletra (lopinavir/ritonavir) does not affect the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe, desipramine [abstract nº 433]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, **2002**.

Blanchard JN, Wohlfeiler M, Canas A, King K, Lonergan JT. Pancreatitis with didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Clin Infect Dis* 2003;37:57-62.

Blanche P, Rigolet A, Gombert B, Ginsburg C, Salmon D, Sicard D. Ergotism related to a single dose of ergotamine tartrate in an AIDS patient treated with ritonavir. *Postgrad Med J* **1999**;75:546-547.

Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs*. Austin, TX: American Botanical Council, **2000**.

Boelaert JR, Dom GM, Huitema AD, Beijnen JH, Lange JM. The boosting of didanosine by allopurinol permits a halving of the didanosine dosage. *AIDS* **2002**;16:2221-2223.

Boffito M, Hoggard PG, Meaden RE, Bonora S, Raiteri R, Sinicco A, et al. Lopinavir/Ritonavir Protein Binding Through the 12 Hour Dosing Interval: An In Vivo Evaluation [abstract nº1407]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, **2002**.

Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, Hoggard PG, Back DJ, Di Perri G. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with HIV infection and undergoing chronic methadone treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2002a**; 18: 341-2.

Bonate PL, Reith K, Weir S. Drug interactions at renal level: implications for drug development. *Clin Pharmacokinet* **1998**;34:375-404.

Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* **2002**;71:537-592.

Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* **2005**;25:33-51.

Breilh D, Berthoin K, Pellegrin I, Xuereb F, Munck M, Remi H, et al. In Vivo Intracellular and Plasma Pharmacokinetic Parameters to the Combination of Lopinavir/r and Amprenavir in HIV Infected Patients During Salvage Therapy [abstract H-1714]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, **2002**.

Brennan-Benson P, Lyas R, Pakianathan M, Harrison T, Macallan D. High dose efavirenz with rifampicin for HIV infected patients with concomitant tuberculosis: one size does not fit all [Abstract P194]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK., 14-18 November, **2004**.

Brown LS, Chu M, Aug C, Dabo S. The use of nelfinavir and two nucleosides concomitantly with methadone is effective and well-tolerated in hepC co-infected patients [abstract I-206]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, December 16-19, **2001**.

Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW. Drug Interactions with zidovudine. *AIDS* **1993**, 7:445-460.

Burger BM, Hugen PWH, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Prins JM, van der Poll T, et al. A retrospective cohort-based survey of patients using twice-daily indinavir+ritonavir combinations: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *JAIDS* **2001**;26:218-224.

Burger D, Agarwala S, Child M, Wang Y, Grasela D. Effect of Rifampin on Steady-state Pharmacokinetics of Atazanavir and Ritonavir in Healthy Subjects [abst#657]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, **2005**.

Butt AA. Fatal lactic acidosis and pancreatitis associated with ribavirin and didanosine therapy. *AIDS Read* **2003**;13:344-348.

Caballero-Granado F, Viciano P, Cordero E, Comez-Vera M, del Nozal M, López-Cortés L. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and ritonavir in an AIDS patient. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**;41:1207.

Callens S, De Schacht C, Huyst V, Colebunders R. Pancreatitis in an HIV-infected person on a tenofovir, didanosine and stavudine containing highly active antiretroviral treatment. *J Infect* **2003**;47:188-189.

Capparelli EV, Letendre SL, Ellis RJ, Holland D, McCutchan JA. Characterization of Abacavir (ABV) CSF Penetration in HIV Infected Patients Using a Population Pharmacokinetic Model [abstract n° A-1404]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, **2002**.

Carr RA, Andre AK, Bertz RJ, Hsu A, Lam W, Chang M, et al. Concomitant Administration of ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) Results in a Clinically Important Pharmacokinetic (PK) Interaction with Atorvastatin (ATO) but not Pravastatin (PRA) [abstract n° 1644]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September **2000**.

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. and the ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* **2004**; 292: 2839-48.

CDC. Updated Guidelines for the Use of Rifamycins for the Treatment of Tuberculosis Among HIV-Infected Patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors - Updated January 20, 2004. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm [Con acceso: 26 de Agosto de 2005].

Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* **2001**; 51: 213-7.

Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *CID* **2002**;34:1143-5.

Colebunders R, Dreezen C, Florence E, Pelgrom Y, Schrooten W, and the Eurosupport Study Group. The use of complementary and alternative medicine by persons with HIV infection in Europe. *International Journal of STD & AIDS* 2003;14:672-674.

Corbett AH, Davidson L, Park JJ, Patterson K, Eron JJ, Ngo L, et al. Dose Separation Strategies to Overcome the Pharmacokinetic Interaction of a Triple Protease Inhibitor Regimen Containing Fosamprenavir, Lopinavir, and Ritonavir [abstract 611]. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, **2004**.

Davies L, Yoganathan K. Fatal acute pancreatitis in an HIV-positive man – the result of an interaction between tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and didanosine (DDI)? [abstract P124]. 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 17-21 November **2002**.

De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Hoetelmans RM, Cauda R. Deep Salvage With Amprenavir and Lopinavir/Ritonavir: Correlation of Pharmacokinetics and Drug Resistance With Pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Synd* **2004**; 35 (4): 359-366.

De Maat M, Hoetelmans RMW, Mathôt RAA, van Gorp ECM, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* **2001**;15:420-1.

Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* **2002**;41:913-958.

Didanosina (Videx®, Videx EC®). Ficha técnica del producto. Bristol-Myers Squibb. Princeton. New Jersey. Estados Unidos. Enero **2004**.

Donahue J, Dowdy D, Ratnam KK, Price J, McKinsey J, Unutmaz D, et al. Evidence of systemic P-glycoprotein (P-gp) inhibitory activity in patients receiving twice-daily nelfinavir (Viracept) [abstract nº 435]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, February 24-28, **2002**.

Dragovic G, Jevtovic DJ. Incidence of pancreatitis in HIV/AIDS- patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs [abstract 920]. The 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, July 13-16, **2003**.

Efavirenz (Sustiva®). Ficha técnica del producto. Bristol-Myers Squibb. Hounslow, United Kingdom. Marzo **2004**.

Emtricitabina (Emtriva®) Ficha técnica del producto. Gilead Sciences. Cambridge, United Kingdom. Octubre **2003**.

Enfuvirtida (Fuzeon®) Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley, New Jersey. Estados Unidos. Marzo 2003.

Estavudina (Zerit®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Bristol-Myers Squibb. Princeton, New Jersey. Estados Unidos. Junio 2004.

Farthing C, Khanlou H. Co-administration of atazanavir with proton- pump inhibitors and H2-blockers [Abstract P289]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK., 14-18 November, **2004**.

Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* **2002**;359:30-36.

Fetrow CW, Avila JR, eds. Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines. Springhouse, Penn.: Springhouse Corp; **2001**.

Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al.; NIAID AIDS Clinical Trials Group. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* **2002**;16:569-77.

Fleischer R, Boxwell D, and Sherman KE. Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. *Clinical Infectious Diseases* **2004**; 38: e79-e80.

Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL, Stein DS. The Effect of Antacids and Ranitidine on the Pharmacokinetics (PK) of GW433908 (908) (APV10007) [abstract 1606]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, **2003**.

Fosamprenavir (Telzir®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Greenford, UK. Julio 2004.

Fraga Fuentes MD, Garcia Diaz B, de Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Influencia de los alimentos en la absorción de los antimicrobianos. *Nutr Hosp* **1997**;12:277-288.

Furuta T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* **2005**;20:153-167.

Gabapentina (Neurontin®). Ficha técnica del producto. Pfizer Pharmaceuticals Ltd. New York. Estados Unidos. Mayo **2004**.

Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **2003**; 55:199-202.

Garcia-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Engl J Med* **2002**;347:1287-1288.

Georges B, Galland S, Rigault C, Le Borgne F, Demarquoy J. Beneficial effects of L-carnitine in myoblastic C2C12 cells. Interaction with zidovudine. *Biochem Pharmacol* **2003**;65:1483-1488.

Gries JM, Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Soriano V, Borucki MJ, Piliro P, et al. Ribavirin does not perturb the intracellular or plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HCV/HIV-coinfection: final results of a randomized clinical study [abstract 4]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March **2004**.

Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wiltse J, Crumpacker C, Liebes L, Stein DS, et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's Wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258. *Ann Intern Med* **1999**;130:510-514.

Guo Y, Fung HB. Fatal lactic acidosis associated with coadministration of didanosine and tenofovir disoproxil fumarate. *Pharmacotherapy* **2004**;24:1089-1094.

Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulik RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* **2004**;18:2391-2400.

Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, marcellin P, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose: *Ann Intern Med* **2004**;140:346-355.

Hamzeh FM, Benson C, Gerber J, Currier J, McCrea J, Deutsch P, et al. Steady-state pharmacokinetic interaction of modified-dose indinavir and rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* **2003**;73:159-169.

Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* **2002**;35:111-112.

Harvie P, Omar RF, Dusserre N, Lansac N, Desormeaux A, Gourde P, et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'- dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *J Pharmacol Exp Ther* **1996**;279:1009-1017.

Havliř D, Gilbert P, Bennett K, Collier A, Hirsch M, Tebas P, et al. Randomized trial of continued indinavir (IDV)/ZDV/3TC vs. switch to IDV/DDI/D4T or IDV/DDI/D4T + hydroxyurea in patients with viral suppression [abstract 456]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California, January-February **2000**.

Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* **2002**;54:349-356

Hesse LM, von Moltke LL, Shader LL, Greenblatt DJ. Ritonavir, efavirenz, and nelfinavir inhibit CYP2B6 activity in vitro: potential drug interactions with bupropion. *Drug Metab Dispos* **2001**;29:100-102.

Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johnen A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci* **2000**;97:3473-3478.

Hoggard PG, Veal GJ, Wild MJ, Barry MG, Back DJ. Drug interactions with zidovudine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**;39:1376-1378.

Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical Pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* **1998**;35:275-291

Hsyu PH, Schultz-Smith MD, Lillibridge JH, Lewis RH, Kerr BM. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors atorvastatin and simvastatin. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**; 45: 3445-3450.

Huisman MT, Smit JW, Crommentuyn KML, Zelcer N, Wiltshire HR, Beijnen JH, et al. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS* **2002**;16:2295-2301.

Indinavir (Crixivan®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Merck & Co, Inc. Whitehouse Station. New Jersey, Estados Unidos. Mayo **2004**.

Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* **2002**;8:841-5.

Jain AK, Venkataramanan R, Egtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* **2003**;9:954-960.

Kashuba ADM, Bertino JS Jr. Mechanisms of drug interactions. En: Piscitelli SC, Rodvold KA, Eds. *Drug interactions in infectious diseases*. Totowa, New Jersey: Humana Press, **2001**:13-38.

Kashuba ADM, Tierney C, Downey GF, Vergis EN, Klingman K, Mellors J, et al. Combining GW433908 (Fosamprenavir; 908) With Lopinavir/Ritonavir (LPV/R) In HIV-1 Infected Adults Results In Substantial Reductions In Amprenavir (APV) And LPV Concentrations: Pharmacokinetic (PK) Results From Adult ACTG Protocol A5143 [abstract H-855a]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, **2003**.

Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS* **2002**;16:797-798.

Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* **2001**; 70:189-199.

Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic

CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet* **1989**;45:889-904.

Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* **2005**;77:1-16.

Kirian MA, Higginson RT, Fulco PP. Acute onset of pancreatitis with concomitant use of tenofovir and didanosine. *Ann Pharmacother* **2004**;38:1660-1663.

Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [9/2005]).

Klein MB, Campeol N, Lalonde RG, Brenner B, Wainberg MA. Didanosine, interferon-alfa and ribavirin: a highly synergistic combination with potential activity against HIV-1 and hepatitis C virus. *AIDS* **2003**;17:1001-1008.

Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS* **2002**;16:543-550.

Kosel BW, Storey SS, Collier AC. Lack of interaction between atazanavir and lansoprazole. *AIDS* **2005**;19:637-638.

Kupferschmidt HH, Fattinger KE, Ha RR, Follath F, Krahenbuhl S. Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *Br J Clin Pharmacol* **1998**;45:355-359.

Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* **2001**;357:280-281.

Lamivudina (Epivir®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Basingstone, UK. Mayo **2004**.

Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* **2002**;12:251-263.

Lee CG, Ramachandra M, Jeang KT, Martin MA, Pastan I, Gottesman MM. Effect of ABC transporters on HIV-1 infection: inhibition of virus production by the MDR1 transporter. *FASEB J* **2000**;14:516-522.

Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naive HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS* **2005**;19:213-215.

Levy RH, Thummel KE, Tragger WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editores. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, **2000**.

Liaudet L, Buclin T, Jaccard C, Eckert P. Drug points: severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *BMJ* **1999**;318:771.

Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz RJ, Robinson M, Gaedigk A, et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in two-way drug interaction through cytochrome P-450 induction. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2004**; 36: 1034-1040.

Lin-in A, Foisy MM Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs *Ann Pharmacother* **1999**;33:461-473.

Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. *Ann Pharmacother* **2002**;36:621-623.

Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* **2002**;41:681-690.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Abbott. Abbott Park. North Chicago. Illinois, Estados Unidos. Noviembre **2000**.

Loutfy M, Raboud J, Thompson C, Tseng A, Abdurrahman Z, Kovacs C, et al. Clinical impact of double protease inhibitor boosting with lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* **2003**; 4: 301-310.

Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* **1985**;10:63-79.

Ma MK, Woo MH, McLeod HL. Bases genéticas del metabolismo de fármacos. *Am J Health-Syst Pharm. Ed. Esp.* **2003**;2:87-95.

Mah Ming JB, Gill MJ. Drug-induced rhabdomyolysis after concomitant use of clarithromycin, atorvastatin, and lopinavir/ritonavir in a patient with HIV. *AIDS Patient Care STDS* **2003**;17:207-210.

Manosuthi W, Sungkanuparph S, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Ruxrungtham K, Prasithsirikul W, et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: A preliminary result [abstract MoOrB1013]. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 11-16 July **2004**.

Martin CM, Hoffman V, Berggren RE. Rhabdomyolysis in a Patient Receiving Simvastatin Concurrently with Highly Active Antiretroviral Therapy [abstract nº 1297]. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, September **2000**.

Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* **2004**;364:65-67

Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? [letter] *AIDS* **2002**; 16: 296-297.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis* **2003**;37:476-482.

McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, Morse G, Friedland G, Gourevitch M, Jatlow P. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. *Am J Addict* **2004**;13:163-180.

McCance-Katz EF, Pade P, Friedland G, Morse G, Moody D, Rainey P. Efavirenz Decreases Buprenorphine Exposure, but Is Not Associated with Opiate Withdrawal

in Opioid Dependent Individuals [abstract 653]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, **2005**.

Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea para la prevención y el tratamiento del resfriado común (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, **2005**. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Metroka CE, McMechan MF, Andrada R, Laubenstein LJ, Jacobus DP. Failure of prophylaxis with dapsone in patients taking dideoxyinosine. *N Engl J Med* **1991**; 325:737.

Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2005**;23(6):353-62.

Montero A, Giovannoni AG, Tvrde PL. Leg ischemia in a patient receiving ritonavir and ergotamine [letter]. *Ann Intern Med* **1999**;130:329-330.

Moreno A, Quereda C, Moreno L, Perez-Elias MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther* **2004**;9:133-138.

Moreno F, Hardin TC, Rinaldi MG, Graybill J R. itraconazole-didanosine excipient interaction. *JAMA* **1993**;269:1508.

Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. *Am J Med* **2001**;110:594.

Mur MA, Cobos R, Hurtado MF, Martínez-Tutor MJ. Estudio de interacciones entre fármacos antirretrovirales y tratamiento concomitante. *Farm Hosp* **2003**;27:32-40.

Murphy MD, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* **2003**;36:1082-5.

Neff G, Tzakes A, Safdar K, Jayaweera D. Liver Transplantation in HIV, Complex Pharmacokinetic Interactions between Tacrolimus and Highly Active Antiretroviral Therapy [abstract nº 8.4]. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Cannes, France, 27-29 March **2003**.

Nelfinavir (Viracept®). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley. New Jersey, Estados Unidos. Septiembre **2003**.

Nevirapina (Viramune®). Ficha técnica del producto. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim am Rhein, Alemania. Enero **2005**.

Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* **2003**;17:637-638.

O'Mara E, Randall D, Passarell J, Steinberg S, Grasela D, Cirincione. Population Pharmacodynamic Assessment of Atazanavir Exposure, Uridine Diphosphate-Glucuronosyl Transferase (UGT) 1A1 Genotype and Safety in Healthy Subjects

[abstract A-1253]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, **2002**.

Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family April 07, **2005**. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf [Con acceso: 26 de Agosto de 2005].

Pardo Rey C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine, and ritonavir. *Clin Infect Dis* **2003**;37:72-73.

Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in india who are coinfectd with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2004**; 37: 1166-1169.

Pecora Fulco P, Kirian MA. Effect of tenofovir on didanosine absorption in patients with HIV. *Ann Pharmacother* **2003**;37:1325-1328.

Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of efavirenz in HIV patients on rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis* **2004**; 8: 211-216.

Penzac SR, Reddy Ys, Grimsley SR. Depression in patients with HIV infection. *AJHSP* **2000**;57:376-386.

Phan T, Agalotis D, White G, Britton W. Ischaemia peripheral neuritis secondary to ergotism associated with ritonavir therapy. *Med J Aust* **1999**;171:502.

Pinzani V, Faucherre V, Peyriere H, Blayac JP. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *The Annals of Pharmacotherapy* **2000**;34:405-407.

Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John´s wort. *Lancet* **2000**;355:547-8.

Piscitelli SC, Rodvold KA, Eds. Drug interactions in infectious diseases. Totowa, New Jersey: Humana Press, **2001**.

Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *CID* **2002**;34:234-238.

Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, Niubo J, Dalmau D, Leon A, et al. Early virologic failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antiviral Therapy* **2005**;10:171-177.

Polk RE, Brophy DF, Israel DS, Patron R, Sadler BM, Chittick GE et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:502-508.

Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs* **2003**;63:1299-1324.

Raffi F, Reliquet V, Auger S, Besnier JM, Chennebault JM, Billaud E, et al. Efficacy and safety of stavudine and didanosine combination therapy in antiretroviral-experienced patients. *AIDS* **1998**; 12: 1999-2005.

Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, Taburet AM, Droz C, Le Tiec C, et al.; Puzzle 1 Study Group. Salvage therapy with amprenavir, lopinavir and ritonavir 200 mg/d or 400 mg/d in HIV-infected patients in virological failure. *Antivir Ther* **2004**; 9: 615-25.

Randall D, Agarwala S, Mummaneni V, Geraldles M, Giordano M, O'Mara E. Tissue Compartment Concentrations of Atazanavir (ATV) in Cerebrospinal Fluid, Seminal Fluid and Plasma in HIV + Subjects [abstract nº H-1711]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, **2002**.

Ray AS, Olson L, Fridland A. Role of purine nucleoside phosphorylase in interactions between 2,3-dideoxyinosine and allopurinol, ganciclovir, or tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 1089-1095.

Ribell M, Vidal I, Deig E, Garcia P, Soler A, Pedrol E. No outstanding clinical interactions between bupropion and antiretroviral therapy (AT) [abstract 4.3/2]. 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, **2003**.

Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *JAIDS* **2001**;28:450-453.

Ritonavir (Norvir®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Abbott. Abbott Park. North Chicago. Illinois, Estados Unidos. Octubre **2003**.

Rolan PR. Plasma protein binding displacement interactions-why are they still regarded as clinically important?. *Br J Clin Pharmacol* **1994**;37:125-128.

Rosenthal E, Sala F, Chichmanian R, Batt M, Cassuto J. Ergotism related to concurrent administration of ergotamine tartrate and indinavir. *JAMA* **1999**;281:311.

Rosso R, Di Biagio A, Ferrazin A, Bassetti M, Ciravegna BW, Bassetti D. Fatal lactic acidosis and mimicking Guillain-Barre syndrome in an adolescent with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* **2003**;22:668-670.

Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G. Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;53:292-297.

Sanchez-Romero A, Duran-Quintana JA, Garcia-Delgado R, Margarito-Rangel C, Poveda-Andres JL. Posible interaccion gabapentina fenitoina. *Rev Neurol* **2002**;34:952-953.

Sankatsing SUC, Beijnen JH, Schinkel AH, Lange JMA, Prins JM. P glycoprotein in human immunodeficiency virus type 1 infection and therapy. *Antimicrobial Agents Chemother* **2004**;48:1073-1081.

Saquinavir cápsulas duras (Invirase®). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley. New Jersey, Estados Unidos. Diciembre **2003**.

Saquinavir cápsulas blandas (Fortovase®). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley. New Jersey, Estados Unidos. Diciembre **2003**.

Schindzierlorz A, Pike I, Daniels M, Pacelli L, Smaldone L. Rates and risk factors for adverse events associated with didanosine in the expanded access program. *Clin Infect Dis* **1994**, 19: 1076 -1083.

Schonder KS, Schullo MA, Okusanya O. Tacrolimus nd lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother* **2003**;37:1793-1796.

Sellers E, Lam R, McDowell J, Corrigan B, Hedayetullah N, Somer G, et al. The Pharmacokinetics (PK) of Abacavir (ABC) and Methadone (M) Following Coadministration: CNA1012 [abstract 663]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California, **1999**.

Sheneberger R, Schneider S. An impact of protease inhibitors on thyroid stimulating hormone regulation? [abstract 4270]. XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa, July 9-14, **2000**.

Soldner A, Christians U, Susanto M, Wachter VJ, Silverman JA, Benet LZ. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res* **1999**;16:478-485.

Speck RR, Yu XF, Hildreth J, Flexner C. Differential effects of P-glycoprotein and multidrug resistance protein-1 on productive human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* **2002**;186:332-340.

Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* **2002**;315:137-155.

Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2003**;33:650-651.

Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* **2003**;76:370-375.

Stocker H, Kruse G, Kreckel P, Herzmann C, Arasteh K, Claus J, et al. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48: 4148-4153.

Sud K, Singh B, Krishna VS, Thennarasu K, Kohli HS, Jha V, et al. Unpredictable cyclosporin--fluconazole interaction in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* **1999**;14:1698-1703.

Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. **2004**;48:2091-2096.

Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, Droz C, Barrail A, Vincent I, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* **2004a**; 75:310-323.

Teicher E, Taburet AM, Vincent I, Faivre L, Abbara C, Samuel D, et al. Management of Drug-to-drug Interactions between Tacrolimus and HAART [abstract 662]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, **2005**.

Tenofovir disoproxil fumarato (Viread ®). Ficha técnica del producto. Laboratorios Gilead. Foster city. California, Estados Unidos. Junio **2004**.

Thummel KE, Kunze KL, Shen DD. Enzyme-catalyzed processes of first-pass hepatic and intestinal drug extraction. *Adv Drug Deliv Rev* **1997**;27:99-127.

Thummel KE, Wilkinson GR. *In vitro* and *in vivo* drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1998**;38:389-430.

Tribble MA, Gregg CR, Margolis DM, Amirkhan R, Smith JW. Fatal ergotism induced by an HIV protease inhibitor. *Headache* **2002**;42:694-695.

Tseng A, Fletcher D. Interaction between ritonavir and levothyroxine. *AIDS* **1998**; 12: 2235-2236.

Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine [letter]. *AIDS* **2002**;16:505-506.

Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de Interacciones Farmacológicas en VIH. 5ª Ed. en Guía de bolsillo y en CD-ROM. Barcelona: Autores y Bristol-Myers, S.L. 2005. Disponible en: <http://www.interaccionesHIV.com> [Con acceso: 26 de Agosto de **2005**].

Van Praag RM, Weverling GJ, Portegies P, Jurriaans S, Zhou XJ, Turner-Foisy ML, et al. Enhanced penetration of indinavir in cerebrospinal fluid and semen after the addition of low-dose ritonavir. *AIDS* **2000**;14:1187-1194.

Veldkamp AI, Harris M, Montaner JSG, Moyle G, Gazzard B, Youle M, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. *JID* **2001**;184:37-42.

Vila A, Mykietiuk A, Bonvehi P, Temporiti E, Uruena A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infet Dis* **2001**;33:788-789.

Vishnuvardhan D, von Moltke LL, Richert C, Greenblatt DJ. Lopinavir: acute exposure inhibits P-glycoprotein; extended exposure induces P-glycoprotein. *AIDS* **2003**;17:1092-1094.

Wedlung PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* **2000**; 61:174-183.

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *NEJM* **2005**;352:2211-2221.

Willson TM, Kliewer SA. PXR, CAR and drug metabolism. *Nat Rev drug discov* **2002**;1:259-266.

Wire MB, Baker KL, Moore KHP, Weller S, Lou Y, Stein DS. The Pharmacokinetic (PK) Interaction of GW433908 (908) with Atorvastatin (ATO) and 908/ Ritonavir (RTV) with ATO (APV10013) [abstract 1622]. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, **2003**.

Wire MB, Shelton MJ, Lou Y, Baker KL, Staley LJ, Thomas GJ, et al. Ritonavir (RTV) Increases Plasma Amprenavir (APV) Exposure to a Similar Extent When Co-administered with Either Fosamprenavir (FPV) or APV (APV10022) [abstract A-450]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, **2004**.

Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, Lou Y, and Stein DS. The Pharmacokinetic Interaction between GW433908 and Lopinavir/Ritonavir (APV10011 and APV10012) [abstract 612]. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, February 8-11, **2004a**.

Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2001**;41:815-50.

Yeh R, Gaver V, Park J, Patterson K, Rezk N, Baxter-Meheux F, et al. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and CYP2C19 activity, as measured by warfarin and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers [abstract 13]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March **2004**.

Young B, Baker R, Stewart C, Widick B, Zellner P, Wood K. Characterization of St. John's wort use in a community clinic: Lack of association with viral breakthrough [abstract 379]. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, July 8-11, **2001**.

Young B, Baker R, Wood K, and the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Safety and tolerability of didanosine combined with tenofovir DF in ambulatory HIV-1 infected adult individuals [abstract F16/5]. 1st EACS Resistance & Pharmacology Workshop. Warsaw, Poland, October 25 - 29, **2003**.

Zalcitabina (Hivid®). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley, New Jersey, Estados Unidos. Septiembre **2002**.

Zidovudina (Retrovir®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. North Carolina, Estados Unidos. Abril **2003**.