



Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2015-2017

Liliana Osorio T.¹, Mónica Rivera C.¹, Daniel Esteban Pino Marín¹, Newar Andrés Giraldo¹ y Pedro Amariles¹

The clinical relevance of drug interactions in patients with human immunodeficiency virus infection: update 2015-2017

Background: The pharmacokinetics of anti-retrovirals (ARVs) can be modified by other concomitant medicinal products. It is timely to update the interactions between new ARVs and drugs of chronic use to maintain therapeutic success. **Aim:** To update information about drug interactions in patients with HIV/AIDS on antiretroviral therapy. **Methods:** Comprehensive literature review in MEDLINE/PubMed database from January of 2015 to June of 2017, using the Mesh terms: *Anti-retroviral agents and drug interactions or herb-drug interactions or food-drug interactions*. Publications with drug interactions in humans, in English or Spanish, and with full text were retrieved. Additionally, citation lists from identified articles were reviewed. The study inclusion was assessed by three independent researchers and by consensus among them when was necessary. Clinical relevance of drug interaction was grouped into levels according to seriousness and probability of occurrence. **Results:** 466 articles were identified; full text was accessed in 444. Of these, 164 provided interactions, which allowed the identification of a total of 534 pairs of drug interactions. The interactions that presented a higher risk of generating safety and effectiveness problems were 308 (57.7%) of level 2 and 35 (6.6%) of level 1. **Conclusions:** We identify 534 new pairs of drug interactions, of which 308 (64.2%) are the most clinically relevant.

Keywords: drug interactions; antiretroviral agents; HIV; AIDS

Palabras clave: interacciones medicamentosas; anti-retrovirales; VIH; SIDA.

¹Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

El Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica recibió apoyo económico de la convocatoria de estrategia de sostenibilidad 2018-2019 de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 5 de abril de 2018

Aceptado: 4 de junio de 2019

Correspondencia a:

Pedro Amariles
pedro.amariles@udea.edu.co

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es uno de los principales problemas de salud pública y para el 2016 había aproximadamente 36,7 millones de personas infectadas¹. La terapia anti-retroviral combinada (TARc) ha permitido un control en la progresión de la infección, ya que contribuye a la disminución de la morbi-mortalidad y al aumento de la esperanza de vida en los pacientes infectados^{2,3}.

El perfil farmacocinético de los medicamentos de la TARc puede ser afectado por isoenzimas, transportadores y estructuras, cuya actividad puede ser modificada por medicamentos concomitantes, utilizados para el tratamiento de enfermedades crónicas, lo que puede generar la aparición de una interacción medicamentosa (IM) y, con ello, poner en riesgo la salud del paciente y el logro de los objetivos terapéuticos⁴. Por ello, las IM son un tema relevante relacionado con la farmacoterapia de pacientes con infección por VIH/SIDA. En este sentido, se han realizado varias revisiones sobre el tema⁵⁻⁸; sin embargo, dicha información requiere ser actualizada, debido a la comercialización de nuevos anti-retrovirales (ARVs) y,

especialmente, a la identificación de nuevas IM o a la generación de nueva información de IM previamente identificadas.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue actualizar la información disponible relacionada con parejas de IM entre ARVs y otros medicamentos, alimentos y fitoterapéuticos, siguiendo el método de evaluación de la relevancia clínica de interacciones, basados en la gravedad y probabilidad de ocurrencia⁵.

Método

Se realizó una revisión estructurada en PubMed/MEDLINE desde el 1 de enero de 2015 hasta el 30 de junio de 2017 sobre interacciones medicamentosas de ARVs utilizando los términos Mesh: *Anti-retroviral agents AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*. Se seleccionaron los artículos que cumplían los siguientes criterios de inclusión: artículos con parejas de IM de ARVs en humanos, publicados en inglés o español con acceso a texto completo.

La relevancia clínica de las IM se evaluó siguiendo



un método basado en la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de la interacción⁵. En este sentido, la probabilidad de aparición de la interacción se estableció en tres categorías (*definida, probable o posible*), a partir del tipo de estudio que documenta la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisiones previas e indexadas⁶⁻⁸. Por su parte, la gravedad de la interacción se estableció como *grave, moderada o leve*, a partir del efecto en la salud del paciente provocado por la interacción⁵.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones se agruparon de la siguiente manera:

- Nivel 1 (*riesgo muy alto*): Resultante de la combinación de grave y definida, o grave y probable. La utilización simultánea de los medicamentos se considera contraindicada “de forma absoluta”.^[1,2]
- Nivel 2 (*riesgo alto*): Resultante de la combinación^[3,4] de grave y posible; moderada y definida o moderada y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la pauta posológica, valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 3 (*riesgo medio*): Resultante de la combinación de moderada y posible; leve y definida, o leve y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 4 (*riesgo bajo*): Resultante de la combinación de leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.
- Nivel 5 (*sin riesgo-evidencia de ausencia de interacción*): Resultante de las combinaciones seguras de medicamentos que no generan modificaciones en la magnitud y el efecto de los fármacos implicados.

Resultados

La estrategia de búsqueda “*Anti-retroviral agents AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*” arrojó 466 artículos; se accedió a texto completo a 444. De éstos, 164 aportaron IM; sin embargo, solo 534 parejas de interacciones no se habían identificado en las anteriores revisiones sobre la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados por el VIH6-8. De estas 534 parejas, 343 (64,2%) fueron las valoradas con un mayor riesgo de generar problemas de seguridad y efectividad: 308 (57,7%) de nivel 2 y 35 (6,6%) de nivel 1 (Tabla 1).

En las Tablas 2 a 5 se detalla información de las interacciones nivel 1 y 2. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (ITRNN) fueron los ARVs con mayor número de parejas de IM de relevancia clínica niveles 1 y 2, alcanzando 156 (29,2%) para IP y 65 (12,1%) para ITRNN (Tablas 2 y 3). Con cobicistat se identificaron 54 (10,3%) IM; mientras que para los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRAN), inhibidores de la integrasa e inhibidores de entrada se establecieron 30 (5,6%), 23 (4,3%) y 7 (1,3%), respectivamente (Tablas 4 y 5). Por su parte, de las 534, se identificaron 74 parejas de medicamentos (13,9%) con evidencia de ausencia de interacciones (nivel 5), de las cuales 22 estuvieron relacionadas principalmente con inhibidores de la integrasa, 20 con ITRAN, 14 con ITRNN, 12 con IP y 6 con inhibidores de entrada. En la Tabla 6, por su pertinencia clínica, se detalla la información de 53 de estas 74 parejas.

Se excluyeron 56 parejas de IM con medicamentos que actualmente están en desuso en la práctica clínica: 34 de IP (amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir), una de un ITRNN (lorsivirina), una de un

Tabla 1. Resumen de las interacciones medicamentosas encontradas

Total de parejas de interacciones	534 (100,0%)				
Mecanismo farmacocinético	376 (70,4%)				
Inhibición enzimática	208 (38,9%)				
Inducción enzimática	122 (22,8%)				
Cambios en bio-disponibilidad	38 (7,1%)				
Cambios en la bio-disponibilidad/inducción enzimática	2 (0,4%)				
Bi-direccionales	7 (1,3%)				
Mecanismo farmacodinámico	83 (15,5%)				
Sinergismo	83 (15,5%)				
Mecanismo farmacocinético/farmacodinámico	1 (0,2%)				
Nivel de la relevancia clínica de la interacción medicamentosa (IM)					
Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Evidencia de ausencia de IM	Total, n (%)
35 (6,6%)	308 (57,7%)	84 (15,7%)	33 (6,16%)	74 (13,8%)	534 (100,0%)


Tabla 2. Nuevas interacciones medicamentosas con inhibidores de proteasa Nivel 1 y 2

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente anti-retroviral	Gravedad/ Probabilidad	Comentarios-sugerencias
Antimaláricos			
Artemeter/lumefantrina ^{9,10}	LPV/rtv	1: Riesgo muy alto	El LPV/rtv puede aumentar las Cp de lumefantrina en 439,0% y la concentración de dihidroartemisinina en 143,0%. Monitorizar parámetros de seguridad del anti-malárico
Antituberculoso			
Isoniazida ^{11,12}	LPV/rtv	1: Riesgo muy alto	La utilización concomitante de LPV/rtv e isoniazida puede producir hepatotoxicidad. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad hepática
Antivirales de acción directa			
Grazoprevir/elbasvir ¹³	ATV	1: Riesgo muy alto	El ATV puede aumentar el ABC de grazoprevir en 958,0% y la de elbasvir en 376,0%. Monitorizar parámetros de seguridad del antiviral. La administración de grazoprevir/elbasvir con IP potenciados, está contraindicada
Grazoprevir/elbasvir ¹³	DRV	1: Riesgo muy alto	El DRV puede aumentar el ABC de grazoprevir en 650,0% y la de elbasvir en 66,0%. La administración de grazoprevir/elbasvir con IP potenciados, está contraindicada
Grazoprevir/elbasvir ¹³	LPV/rtv	1: Riesgo muy alto	El LPV/rtv puede aumentar ABC de grazoprevir en 1.186,0% y la de elbasvir en 271,0%. La administración de grazoprevir/elbasvir con IP potenciados, está contraindicada
Psicoestimulante/Drogas de abuso			
Metileno-dioxi-metanfetamina (MDMA) ¹¹	ATV, FPV, LPV/rtv, DRV, RTV.	1: Riesgo muy alto	Los IP pueden aumentar la Cp de MDMA. Advertir a los pacientes sobre los riesgos de esta combinación
Fitoterapéuticos			
Extractos de ajo (<i>Allium sativum</i>) ^{14,15}	ATV	2: Riesgo alto	Los preparados de ajo pueden inducir la CYP3A4 intestinal y la P-gp disminuyendo las Cp del IP. Monitorizar parámetros de efectividad del ATV; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Analgesico opioide			
Metadona ^{2,11}	FPV	2: Riesgo alto	La utilización de fosamprenavir y metadona puede producir prolongación del intervalo QT. Monitorizar parámetros de seguridad
Antiasmático/corticosteroides			
Mometasona ^{11,16} Triamcinolona ¹⁷	ATV, FPV, DRV, LPV/rtv, RTV	2: Riesgo alto	Los IP pueden aumentar la Cp de mometasona y triamcinolona, produciendo síndrome de Cushing. Monitorizar parámetros de seguridad del corticosteroides y las Cp de cortisol. Suspender el tratamiento si es necesario y utilizar como alternativa beclometasona
Antimicrobiano/macrólido y sulfa			
Azitromicina ¹¹ Cotrimoxazol ¹⁹	ATV, LPV/rtv	2: Riesgo alto	La utilización de éstos antimicrobianos con los IP puede producir prolongación del intervalo QT. Monitorizar parámetros de seguridad
Cotrimoxazol ^{12,16}	DRV	2: Riesgo alto	Esta combinación puede generar reactividad cruzada cuando los pacientes son alérgicos a cotrimoxazol; por ende, pueden presentar alergia a DRV y generar erupciones, exantema cutáneo, rash e incluso síndrome de Stevens-Johnson. Se recomienda vigilar clínicamente la posible reactividad cruzada



Antiviral de acción directa			
Daclatasvir ^{13,17}	ATV	2: Riesgo alto	El ATV puede aumentar el ABC y la Cmin de daclatasvir, a través de la inhibición de la CYP3A4, la P-gp y la OATP1B1. Monitorizar parámetros de seguridad de daclatasvir; se debe disminuir la dosis de daclatasvir cuando se administra conjuntamente con ATV
Sofosbuvir ²⁰	DRV	2: Riesgo alto	El DRV aumenta la exposición de sofosbuvir de 21,0 a 45,0%. Monitorizar parámetros de seguridad de sofosbuvir; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Anticoagulante			
Apixabán ²¹ Rivaroxabán ²¹	ATV, FPV, DRV, LPV/ rtv, RTV	2: Riesgo alto	Los IP pueden aumentar la Cp de apixabán y rivaroxabán, aumentando el riesgo de presentar episodios hemorrágicos. Monitorizar parámetros de seguridad del anticoagulante; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Dabigatrán ²²	RTV	2: Riesgo alto	El RTV puede inhibir la P-gp y aumentar la Cp de dabigatrán. Monitorizar parámetros de seguridad del anticoagulante. Se recomienda administrar dabigatrán dos horas antes del RTV
Anticonceptivo			
Etinil-estradiol/noretindrona ²³ Noretisterona ^{24,25,26}	FPV	2: Riesgo alto	El FPV puede disminuir la Cp de noretisterona y de etinil-estradiol/noretindrona. Este último, a su vez puede disminuir las concentraciones plasmáticas de FPV. Monitorizar parámetros de efectividad de los anticonceptivos e implementar el método de barrera como método complementario de planificación
Antihistamínico			
Difenhidramina ¹⁹	RTV	2: Riesgo alto	El RTV puede aumentar la Cp de difenhidramina. Monitorizar parámetros de seguridad de difenhidramina. Vigilar el uso de esta combinación en adultos mayores.
Antimalárico			
Atovacuona ^{22,27,28}	ATV	2: Riesgo alto	El ATV puede disminuir la Cp de atovacuona en 46,0%. Monitorizar parámetros de efectividad de atovacuona; un ajuste de dosis puede ser necesario
Atovacuona ^{29,27}	LPV/rtv	2: Riesgo alto	El LPV/rtv puede inhibir la CYP3A4 y disminuir la Cp de atovacuona en 74,0%. Monitorizar los parámetros de efectividad de atovacuona; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Mefloquina ^{27,29}	LPV/rtv	2: Riesgo alto	El LPV/rtv puede disminuir el ABC de mefloquina en 28,7%. Monitorizar parámetros de efectividad de mefloquina; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Quinina ^{27,30}	LPV/rtv	2: Riesgo alto	El LPV/rtv puede disminuir el ABC y la Cmax de quinina en 56,0 y 47,0%, respectivamente. Monitorizar parámetros de efectividad de quinina; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Artesunato/pironaridina ²⁷	RTV	2: Riesgo alto	El artesunato/pironaridina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RTV. Monitorizar parámetros de seguridad de RTV; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antidiabético/tiazolidinedionas y sulfonilúrea			
Rosiglitazona ²¹	ATV	2: Riesgo alto	El ATV puede aumentar el ABC de rosiglitazona en 35,0%. Monitorizar parámetros de seguridad de rosiglitazona; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antituberculoso			
Bedaquilina ^{31,32}	LPV/rtv	2: Riesgo alto	El LPV/rtv puede reducir el aclaramiento sistémico de bedaquilina. Monitorizar parámetros de seguridad de bedaquilina; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Delamanid ³²	LPV/rtv	2: Riesgo alto	El uso concomitante de delamanid y LPV/rtv puede producir prolongación del intervalo QT. Monitorizar la función cardíaca
<p>IP: inhibidores de proteasa; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; FPV: fosamprenavir; LPV/rtv: lopinavir/ritonavir; RTV: ritonavir; MDMA: 3,4-metilendioxi metanfetamina; Cmin: concentración mínima; Cmax: concentración máxima; ABC: área bajo la curva; P-gp: glicoproteína P; CYP: citocromo; OATP1B1: polipéptido de aniones orgánicos 1B1; Cp: concentración plasmática.</p>			


Tabla 3. Nuevas interacciones medicamentosas con inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos Nivel 1 y 2

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente anti-retroviral	Gravedad/ Probabilidad	Comentarios-sugerencias
Antiviral de acción directa			
Grazoprevir/elbasvir ¹³	EFV	1: Riesgo muy alto	El EFV puede disminuir el ABC de grazoprevir en 84,0% y la de elbasvir en 54,0%. Monitorizar parámetros de efectividad del antiviral. La administración de grazoprevir/elbasvir con EFV, está contraindicada
Anticoagulante			
Rivaroxabán ²¹ Apixabán ²¹	EFV, NVP, RPV, ETR.	2: Riesgo alto	Los ITRNN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y apixabán. Monitorizar parámetros de efectividad del anticoagulante; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antiagregante plaquetario			
Clopidogrel ²¹	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de clopidogrel, a través de la inducción de la CYP2C19. Monitorizar parámetros de efectividad de clopidogrel; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Anticonceptivo			
Acetato de ulipristal/levonorgestrel ²⁶	EFV	1: Riesgo muy alto	El EFV puede disminuir el ABC y la efectividad del anticonceptivo de emergencia. Se debe informar a la paciente la necesidad de emplear un método de anticoncepción de emergencia no hormonal
Norgestimato ²⁶	EFV	1: Riesgo muy alto	El EFV puede reducir el ABC, Cmax y Cmin de norgestimato en 64,0, 46,0 y 82,0%, respectivamente. Adicionalmente reduce en 17,0% el metabolito activo de norgestimato, el desacetil-norgestimato. Se debe informar a la paciente la necesidad de emplear un método de anticoncepción de emergencia no hormonal
Antimalárico			
Artemeter/lumefantrina ⁹	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la biodisponibilidad de artemeter en 71,0% y de lumefantrina en 69,9% Monitorizar parámetros de efectividad del antimalárico; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Artemeter/lumefantrina ⁹	NVP	2: Riesgo alto	La NVP puede disminuir la exposición a dihidroartemisina en 44,0%. Monitorizar parámetros de efectividad del antimalárico; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Artesunato/pironaridina ²⁷	EFV, NVP	2: Riesgo alto	Se ha observado un aumento significativo de las transaminasas hepáticas (ALT y AST) en el tratamiento de EFV y NVP con pironaridina. Monitorizar la función hepática
Atovacuona ^{27,30}	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de atovacuona en 75,0%. Monitorizar parámetros de efectividad de atovacuona; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Dihidroartemisina ^{28,29,33}	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de dihidroartemisina en 71,7%. Monitorizar parámetros de efectividad de dihidroartemisina; un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Dihidroartemisina ²⁶	NVP	2: Riesgo alto	La NVP disminuye el ABC de dihidroartemisina en 30,0%. Monitorizar parámetros de efectividad de dihidroartemisina; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Dihidroartemisina/piperaquina ³³	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir significativamente el ABC de dihidroartemisina/piperaquina en 47,0% durante el embarazo. Monitorizar parámetros de efectividad del antimalárico; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Quinina ²⁷	EFV, RPV	2: Riesgo alto	La combinación de EFV o RPV con quinina puede producir prolongación del intervalo QT. Monitorizar los cambios en el ECG
Mefloquina ²⁷	EFV, ETR, NVP	2: Riesgo alto	EFV, ETR o NVP pueden disminuir la Cp de mefloquina por inducción de CYP3A4. Monitorizar parámetros de efectividad de mefloquina



Antidiabético/sulfonilúrea			
Glibenclamida ²¹	EFV, ETR	2: Riesgo alto	EFV o ETR pueden aumentar la Cp de glibenclamida por inhibición de la enzima CYP2C9
Condición especial			
Pacientes pediátricos ³⁴	EFV	2: Riesgo alto	La Cp de EFV en niños pueden verse disminuida significativamente aún al recibir las dosis recomendadas. Monitorizar parámetros de efectividad del EFV en niños entre 6 y 8 años; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antiviral de acción directa			
Daclatasvir ¹⁷	ETR, NVP	2: Riesgo alto	ETR o NVP pueden disminuir el ABC de daclatasvir al inducir la CYP3A4. Monitorizar parámetros de efectividad de daclatasvir; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Daclatasvir ^{14,16}	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir el ABC en 32,0% de daclatasvir. Monitorizar parámetros de efectividad del antiviral, se debe aumentar la dosis de daclatasvir a 90 mg dos veces al día, cuando se administra conjuntamente con EFV
Simeprevir ^{13,15,16,35,36}	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de simeprevir en 71,0%. Monitorizar parámetros de efectividad de simeprevir; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Simeprevir ¹⁴	ETR	2: Riesgo alto	La ETR puede disminuir la Cp de simeprevir. Monitorizar parámetros de seguridad de simeprevir; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Ledipasvir/sofosbuvir ¹⁴	RPV	2: Riesgo alto	La RPV puede producir prolongación del intervalo QT con ledipasvir/sofosbuvir. Monitorizar el ECG; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ^{13,15,16,35,36}	NVP, ETR, RVP, EFV	2: Riesgo alto	La NVP y ETR pueden disminuir la Cp de 3D. Monitorizar parámetros de efectividad del antiviral El 3D puede disminuir la Cp de RVP y EFV. Monitorizar parámetros de efectividad del ITRNN empleado
Benzodiacepinas			
Clonazepam Estazolam ^{22,36}	EFV	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de clonazepam y estazolam Monitorizar parámetros de seguridad de clonazepam y estazolam; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Inhibidor de entrada			
Maraviroc ³⁷	NVP	2: Riesgo alto	La NVP puede disminuir la Cmax y el ABC de MVC en 101,0 y 154%, respectivamente. Monitorizar parámetros de efectividad de MVC. Se recomienda aumentar la dosis del MVC
Inhibidor de la integrasa			
Dolutegravir ^{38,39}	NVP	2: Riesgo alto	La NVP puede disminuir la Cp de DTG, el ABC, la Cmin y la vida terminal media en 219,0, 234,0 y 215,0%, respectivamente. Monitorizar parámetros de efectividad del DTG, se recomienda ajustar la dosis a 50 mg cada 12 h
Producto natural			
<i>Piper nigrum</i> ^{14,40}	NVP	2: Riesgo alto	<i>Piper nigrum</i> puede aumentar el ABC de NVP. Monitorizar parámetros de seguridad de NVP. Suspender el uso de <i>Piper nigrum</i> si llega a ser necesario
ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; ETR: etravirina; CYP: citocromo; C _{máx} : concentración máxima; C _{min} : concentración mínima; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ECG: electrocardiograma; 3D: paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir; ABC: área bajo la curva; Cp: concentración plasmática; MVC: maraviroc; DTG: dolutegravir.			



Tabla 4. Interacciones medicamentosas con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos, inhibidores de integrasa e inhibidores de entrada. Nuevas interacciones medicamentosas con ITRAN, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada Niveles 1 y 2

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente anti-retroviral	Gravedad/probabilidad	Comentarios-sugerencias
Antiácido			
Carbonato de calcio ^{21,41,42,43,44} Hidróxido de aluminio ^{21,41,42,43,44} Hidróxido de magnesio ^{21,41,42,43,44}	EVG	2: Riesgo alto	Los antiácidos pueden producir quelación, y así alterar la absorción de EVG. Administrar con al menos dos hora de diferencia entre EVG y los antiácidos
Carbonato de calcio ^{21,41,42,43,44} Hidróxido de aluminio ^{21,41,42,43,44} Hidróxido de magnesio ^{21,41,42,43,44}	RAL	2: Riesgo alto	Los antiácidos pueden producir quelación y disminuir la absorción de RAL y con ello, disminuir sus concentraciones plasmáticas hasta 67%. Administrar con al menos una hora de diferencia entre RAL y los antiácidos
Fumarato ferroso ^{21,41,42,43,44,45} Carbonato de calcio ^{21,41,42,43,44,45} Hidróxido de aluminio ^{21,41,42,43,44,45} Hidróxido de magnesio ^{21,41,42,43,44,45}	DTG	2: Riesgo alto	Los antiácidos pueden producir quelación y afectar la absorción de DTG, principalmente los antiácidos que contienen cationes polivalentes como Mg ²⁺ , Al ³⁺ , Fe ²⁺ , Ca ²⁺ y Zn ²⁺ . Administrar dos horas antes o seis horas después DTG de los antiácidos
Antiarrítmico			
Dofetilida ³⁸	DTG	2: Riesgo alto	El DTG puede aumentar la Cp de dofetilida, a través de la inhibición del OCT2. Monitorizar parámetros de seguridad; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Anticonvulsivante			
Oxcarbazepina ³⁶	DTG, EVG	1: Riesgo muy alto	La oxcarbazepina puede disminuir a Cp de DTG y EVG. Monitorizar parámetros de efectividad del anti-retroviral. Evitar el uso de esta combinación. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Oxcarbazepina ³⁸	MVC	1: Riesgo muy alto	La oxcarbazepina puede disminuir la Cp de MVC. Monitorizar parámetros de efectividad de MVC. Evitar el uso de esta combinación. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Primidona ³⁶	DTG, EVG	1: Riesgo muy alto	La primidona puede disminuir la Cp de DTG y EVG. Monitorizar parámetros de efectividad de DTG y EVG. Evitar el uso de esta combinación. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Primidona ³⁸	MVC	1: Riesgo muy alto	La primidona puede disminuir a Cp de MVC. Evitar el uso de esta combinación. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Ácido valproico ³⁶	AZT	2: Riesgo alto	El ácido valproico puede aumentar la Cp de AZT en 80,0%. Adicionalmente, la administración de estos medicamentos puede producir anemia. Monitorizar parámetros de seguridad de AZT; un ajuste en la dosis puede ser necesario. Monitorizar la función hematológica. La administración de ácido valproico basado en valproato de magnesio debe ser separado de AZT
Carbamazepina ^{36,38}	DTG	2: Riesgo alto	La carbamazepina puede disminuir el ABC, la Cmax y la Cmin del DTG en 49,0, 33,0 y 73,0%, respectivamente. Monitorizar parámetros de efectividad de DTG. Se recomienda ajustar la dosis de DTG a 50mg cada 12 h, o preferir la utilización de anticonvulsivantes sin efecto inductor sobre el CYP450 como levetiracetam
Carbamazepina ³⁶	EVG	2: Riesgo alto	La carbamazepina puede disminuir la Cp del EVG. Monitorizar parámetros de efectividad de EVG. Se recomienda la utilización de anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Fenitoína ^{36,38}	DTG	2: Riesgo alto	La fenitoína puede disminuir la Cp de DTG. Monitorizar parámetros de efectividad de DTG, se recomienda ajustar la dosis de este medicamento a 50mg cada 12 h, o preferir la utilización de anticonvulsivantes sin efecto inductor sobre el CYP450 como levetiracetam
Fenobarbital ^{36,38}	DTG, EVG	2: Riesgo alto	El fenobarbital puede disminuir la Cp de DTG y EVG. Monitorizar parámetros de efectividad de DTG y EVG; un ajuste en la dosis puede ser necesario, o preferir la utilización de anticonvulsivantes sin efecto inductor sobre el CYP450 como levetiracetam
Carbamazepina ³⁸	MVC	2: Riesgo alto	La fenitoína, carbamazepina y fenobarbital pueden disminuir la Cp de MVC. Monitorizar parámetros de efectividad de MVC; un ajuste en la dosis puede ser necesario. Se recomienda utilizar anticonvulsivantes de primera generación como gabapentina, pregabalina y levetiracetam
Antidepresivo/ISRS			
Fluoxamina ³⁸	DTG	2: Riesgo alto	La fluoxamina puede inhibir el metabolismo de la CYP3A4 de DTG aumentando así su Cp. Monitorizar parámetros de seguridad de DTG; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Fluoxamina ³⁸	MVC	2: Riesgo alto	La fluoxamina puede aumentar la Cp de MVC. Monitorizar parámetros de seguridad de MVC; un ajuste en la dosis puede ser necesario



Antidiabético/biguanida Metformina ^{36,46,47,48}	DTG	2: Riesgo alto	El DTG puede aumentar a Cp de metformina de manera dependiente de la dosis, a través de la inhibición de la MATE 1 y OCT2. Monitorizar parámetros de seguridad de metformina. Se recomienda sólo limitar la dosis de metformina a 1 g/día, sin modificar la dosis de DTG
Antidiabético/sulfonilúrea Glibenclamida ¹⁷	EVG	2: Riesgo alto	El EVG puede disminuir la Cp de glibenclamida al inducir la CYP2C9. Monitorizar parámetros de efectividad de glibenclamida; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antimalárico Artesunato/pironaridina ²⁷	AZT	2: Riesgo alto	Se ha observado caída de la hemoglobina y el tratamiento puede verse exacerbado con la utilización de AZT. Monitorizar las concentraciones de hemoglobina en sangre
Dihidroartemisinina/piperaquina ²⁷	DTG, EVG	2: Riesgo alto	La dihidroartemisinina/piperaquina puede aumentar la Cp de EVG y DTG. Monitorizar parámetros de seguridad de EVG y DTG
Antimicótico Anfotericina B ¹¹	AZT	1: Riesgo muy alto	La utilización concomitante de AZT y anfotericina B puede producir supresión de la médula ósea. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad hematológica
Antineoplásico Oxaliplatino ² Carboplatino ²	TDF	1: Riesgo muy alto	La utilización concomitante de TDF con carboplatino y oxaliplatino aumenta la probabilidad de toxicidad renal. No se recomienda esta asociación por el potencial de producir nefrotoxicidad, especialmente en pacientes con alteraciones renales. En caso de ser necesario su uso, se recomienda ajustar las dosis del tenofovir, vigilando los parámetros de seguridad y efectividad
Antiviral de acción directa Foscarnet ¹¹	AZT	1: Riesgo muy alto	La utilización concomitante de zidovudina y foscarnet puede producir supresión de la médula ósea. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad hematológica
Ribavirina ¹⁹	3TC	1: Riesgo muy alto	La utilización concomitante de 3TC y ribavirina puede producir hepatotoxicidad. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad hepática
Ledipasvir ^{13,16,49}	TDF	2: Riesgo alto	El ledipasvir puede aumentar la Cp de TDF. Adicionalmente, la utilización de esta combinación incrementa el riesgo de toxicidad renal. Monitorizar parámetros de seguridad de TDF
Ledipasvir/sofosbuvir ^{13,16,17}	TDF	2: Riesgo alto	La utilización de TDF en pacientes con insuficiencia renal puede producir nefrotoxicidad. Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal
Condición especial Embarazo ⁵⁰	RAL	2: Riesgo alto	El embarazo puede disminuir el ABC de RAL en 29,0%. Monitorizar parámetros de efectividad de RAL. Se debe utilizar la dosis de RAL 400 mg dos veces al día (dosis estándar)
Enfermedad Insuficiencia hepática grave ⁵⁰	DTG	2: Riesgo alto	Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C: > 12)
Osteoporosis ¹¹	TDF	2: Riesgo alto	La utilización concomitante de TDF en pacientes con osteoporosis puede producir disminución en la densidad ósea de la cadera y columna vertebral. Monitorizar la función ósea
Trasplante renal ⁴⁸	DTG	2: Riesgo alto	El DTG puede producir elevación de la creatinemia y fibrosis en pacientes con trasplante renal. Evaluar la tasa de filtración glomerular en pacientes con trasplante renal manejados con DTG
IP Darunavir ⁴⁹	FTC	2: Riesgo alto	El DRV disminuye a Cp de FTC. Monitorizar parámetros de efectividad de FTC; un ajuste en la dosis podría ser necesario
ITRAN Efavirenz ³⁷	MVC	2: Riesgo alto	El EFV puede disminuir la Cp de MVC en 25-40%. La dosis de MVC debe aumentarse a 600 mg dos veces al día

ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina. Inhibidores de integrasa: RAL: raltegravir; EVG: elvitegravir; DTG: dolutegravir. Inhibidores de entrada: MVC: maraviroc; ABC: área bajo la curva; Cmáx: concentración máxima; Cmin: concentración mínima; CYP: citocromo; MATE: ecaptación de serotonina; Cp: concentración plasmática.


Tabla 5. Interacciones medicamentosas con extensor farmacocinético. Nuevas interacciones medicamentosas con extensor farmacocinético Niveles 1 y 2

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente anti-retroviral	Gravedad/ Probabilidad	Comentarios-sugerencias
Analgésico/opioide Fentanilo ^{17,51} Tramadol ⁵¹	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar a Cp de fentanilo. Se requiere una estrecha vigilancia y una reducción preventiva de la dosis para evitar posibles efectos adversos relacionados con opioides El COBI puede aumentar a Cp de tramadol. Monitorizar parámetros de seguridad de tramadol; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Anestésico Ketamina ⁴⁹	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar significativamente a Cp de ketamina produciendo problemas de toxicidad. Monitorizar parámetros de seguridad de ketamina
Antiasmático/corticosteroides Budesonida ^{16,51} , Dexametasona ⁵¹ , Triamcinolona ¹⁶	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de budesonida, dexametasona y triamcinolona produciendo síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal. Monitorizar parámetros de seguridad del corticosteroide; un ajuste en la dosis puede ser necesario. Considerar aerosoles nasales alternativos como beclometasona
Antimicrobiano/macróido Claritromicina ⁵¹ Eritromicina ⁵¹	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de claritromicina y eritromicina, y a su vez, claritromicina y eritromicina pueden aumentar la Cp de COBI. Monitorizar parámetros de seguridad de la claritromicina, eritromicina y COBI; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Anticonvulsivante Oxcarbazepina ⁵¹ Carbamazepina ⁵¹ Fenobarbital ⁵¹	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de oxcarbazepina y carbamazepina. Monitorizar parámetros de seguridad de oxcarbazepina y carbamazepina. Se recomienda cambiar el ARV a otra familia y ajustar la dosis según sea el caso, o preferir la utilización de otros anticonvulsivantes como levetiracetam El fenobarbital puede disminuir a Cp del COBI. Monitorizar parámetros de efectividad del COBI
Antidepresivo tricíclico Clomipramina ^{36,51} Nortriptilina ^{36,51} Loperamida ¹⁶	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de clomipramina, imipramina y nortriptilina. Monitorizar parámetros de seguridad de clomipramina, imipramina y nortriptilina; un ajuste en la dosis puede ser necesario. Se recomienda utilizar antidepresivos tricíclicos como desipramina, maprotilina y doxepina El COBI puede aumentar el ABC de loperamida, aumentando la probabilidad de producirse eventos cardíacos graves. Monitorizar parámetros de seguridad de loperamida; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Antihipertensivo Timolol ⁵¹ Carvedilol ⁵¹	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de carvedilol y timolol. Monitorizar parámetros de seguridad de carvedilol y timolol
Antihistamínico Difenhidramina ¹⁶ Dimenhidrinato ¹⁶	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las Cp de difenhidramina y dimenhidrinato. Monitorizar parámetros de seguridad de difenhidramina y dimenhidrinato. Vigilar el uso de esta combinación en adultos mayores
Antihistamínico/anti-H1, procinético y antipsicótico/típico Astemizol Terfenadina ² Pimozida ²	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar las concentraciones de estos grupos farmacológicos y prolongar el intervalo QTc, provocar la aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales, por lo que se recomienda monitorizar parámetros de seguridad, evaluar el uso de otros medicamentos
Antimalárico Mefloquina ²⁷	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede producir aumento de la Cp de mefloquina por inhibición de CYP3A4. Monitorizar los parámetros de seguridad de mefloquina; un ajuste de dosis puede ser necesario
Antimigrañoso Ergotamina ²	COBI	1: Riesgo muy alto	El COBI puede aumentar la Cp de ergotamina aumentando la probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares. Se contraindica el uso de ergotamina en pacientes que utilizan IP potenciados



Antiviral de acción directa			
Ledipasvir/sofosbuvir ¹³	COBI	2: Riesgo alto	Bi-direccional. El COBI puede inhibir la P-gp o la BCRP y aumentar a Cp de ledipasvir y sofosbuvir en 79,0 y 49,0%, respectivamente y a su vez, ledipasvir/sofosbuvir puede aumentar el ABC de COBI en 53,0%. Monitorizar parámetros de seguridad de ambos medicamentos
Simeprevir ^{19,51}		2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar la Cp de simeprevir. Monitorizar parámetros de seguridad de simeprevir; un ajuste en la dosis puede ser necesario
Estatina			
Lovastatina ⁵¹ Simvastatina ⁵¹	COBI	1: Riesgo muy alto	El COBI puede aumentar a Cp de lovastatina y simvastatina, y producir mialgias, rabdomiólisis e incluso la muerte. Se contraindica su uso en pacientes con IP potenciados. Monitorizar parámetros de seguridad y evaluar el uso de pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina
Inmunosupresor			
Everolimus ^{50,51}	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar a Cp de everolimus. Monitorizar parámetros de seguridad de everolimus
Inhibidor de la fosfodiesterasa 5			
Avanafil ⁵⁰	COBI	2: Riesgo alto	El COBI puede aumentar la Cp de avanafil. Monitorizar parámetros de seguridad de avanafil; un ajuste en la dosis puede ser necesario

Extensor farmacocinético: COBI: cobicistat; ABC: área bajo la curva; P-gp: glicoproteína-P; BCRP: proteína resistente al cáncer de mama; CYP: citocromo; Cmáx: concentración máxima; Cp: concentración plasmática; ITRN: inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleósido.

Tabla 6. Medicamentos con evidencia de ausencia de interacciones clínicamente relevantes. Medicamentos sin evidencia de interacciones clínicamente relevantes con ARV (Nivel 5)

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente anti-retroviral	Comentarios-sugerencias
Alimentos Omega 3 ⁵³	LPV/rtv	El aceite de pescado no disminuye el ABC de LPV/rtv. No se requiere ajuste en la dosis
Analgésico Paracetamol ²⁰	RPV	No hay cambios en la Cp de RPV y paracetamol. No se requiere ajuste en la dosis
Anestésico/benzodiacepina Midazolam ⁵⁴	RPV	La administración conjunta de RPV y midazolam no evidencian cambios farmacocinéticos. La administración es segura no requiere ajuste de dosis
Antimicrobiano Cotrimoxazol ³⁷	MVC	No hay cambios en la Cp de cotrimoxazol y MVC. No se requiere ajuste en la dosis
Antimicrobiano/macrólido Azitromicina ³⁸	DTG	No hay cambios en la Cp de DTG y azitromicina. No se requiere ajuste en la dosis
Anticonceptivo Etinil-estradiol ^{23,26,38,55,56} Levonorgestrel ^{56,57} Norgestimato ^{26,55,56}	DTG	No hay cambios en la Cp de etinil-estradiol, levonorgestrel y norgestimato cuando se utilizan con DTG. No requiere ajuste de dosis. Se recomienda la combinación de anticonceptivos orales con DTG
Antiulceroso/anti-H₂ Famotidina ^{17,38,55} Nizatidina ^{17,38,55} Ranitidina ^{17,38,55}	DTG	El DTG no es dependiente del pH, por lo tanto, no se modifica al co-administrarse con famotidina, nizatidina y ranitidina. No se requiere ajuste en la dosis
Antiulceroso/inhibidor de la bomba de protones Omeprazol ^{17,20,22,38,58} Esomeprazol ^{17,38,57,58} Pantoprazol ^{17,38,57,58} Lansoprazol ^{17,38,57,58} Rabeprazol ^{17,38,57,58}	DTG	El DTG no es dependiente de pH, por lo tanto, no se modifica al co-administrarse con omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol. No se requiere ajuste en la dosis

**Antiviral de acción directa**

Simeprevir ^{35,15}	T-20	No hay cambios en la Cp de simeprevir y T-20. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir/sofosbuvir ^{20,35} Sofosbuvir ^{20,35,59}	EFV	No hay cambios en la Cp de ledipasvir/sofosbuvir y sofosbuvir con el EFV. No se requiere ajuste en la dosis
Simeprevir ^{13,19,20,35} Daclatasvir ¹³	RPV	No hay cambios en la Cp de simeprevir y daclatasvir con RPV. No se requiere ajuste en la dosis.
Daclatasvir ³⁸ Ledipasvir ^{20,38} Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ^{13,19,60} Simeprevir ^{20,38} Sofosbuvir ^{35,38}	DTG	No hay cambios en la Cp de daclatasvir, ledipasvir, 3D, simeprevir y sofosbuvir cuando se utilizan con DTG. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir/sofosbuvir ³⁵ Simeprevir ³⁵	RAL	No hay cambios en la Cp de ledipasvir/sofosbuvir y simeprevir cuando se utilizan con RAL. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir ³⁵ Sofosbuvir ^{35,59}	ATV	No hay cambios en la Cp de ledipasvir y sofosbuvir con el ATV. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir/sofosbuvir ³⁵	LPV/rtv	No hay cambios en la Cp de LPV/rtv y ledipasvir/sofosbuvir. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir/sofosbuvir ^{61,62} Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ^{35,60} Simeprevir ³⁵ Sofosbuvir ³⁵	ABC	No hay cambios en la Cp de ledipasvir/sofosbuvir, 3D, simeprevir y sofosbuvir cuando se utilizan con ABC. No se requiere ajuste en la dosis
Ledipasvir/sofosbuvir ^{13,35} Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ^{19,35} Simeprevir ³⁵	FTC	No hay cambios en la Cp de ledipasvir/sofosbuvir, 3D y simeprevir cuando se utilizan con FTC
Ledipasvir/sofosbuvir ³⁵ Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ³⁵ Simeprevir ³⁵	3TC	No hay cambios en la Cp de ledipasvir/sofosbuvir, 3D y simeprevir cuando se utilizan con 3TC. No se requiere ajuste en la dosis
Daclatasvir ^{35,15} Paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir (3D) ^{35,15} Simeprevir ^{14,15,16}	TDF	No hay cambios en la Cp de daclatasvir, 3D y simeprevir cuando se utilizan con TDF. No se requiere ajuste en la dosis

Inhibidor de la fosfodiesterasa 5

Taladafil ⁵⁴	RPV	La administración conjunta de RPV y taladafil no evidencian cambios farmacocinéticos. La administración es segura y no requiere ajuste de dosis.
-------------------------	-----	--

Inhibidor entrada

Maraviroc ³⁷	TDF	No hay cambios en la Cp de TDF y MVC. No se requiere ajuste en la dosis
-------------------------	-----	---

Inhibidor integrasa

Dolutegravir ⁴⁰	MVC T-20	No hay cambios en la Cp de DTG cuando se utiliza con MVC o T-20. No se requiere ajuste en la dosis
Raltegravir ³⁹	NVP	No hay cambios en la Cp de NVP y RAL. No se requiere ajuste en la dosis

Inhibidor de entrada

Maraviroc ³⁷	3TC AZT	No hay cambios en la Cp de 3TC y AZT cuando se utiliza con MVC. No se requiere ajuste en la dosis
-------------------------	------------	---

Producto natural

<i>Echinacea angustifolia</i> ^{40,53}	LPV/rtv	La combinación de LPV/rtv y <i>Echinacea angustifolia</i> es segura y bien tolerada, no hay cambios farmacocinéticos. No se requiere ajuste en la dosis
<i>Hypoxis hemerocallidea</i> ^{15,53}	LPV/rtv	La co-administración de LPV/rtv e <i>Hypoxis hemerocallidea</i> no presenta cambios en la farmacocinética de LPV/rtv. No se requiere ajuste en la dosis

IP: inhibidores de proteasa; ATV: atazanavir; LPV/rtv: lopinavir/ritonavir; RTV: ritonavir; ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; ETR: etravirina; ITRAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; ABC: abacavir. Inhibidores de integrasa: RAL: raltegravir; EVG: elvitegravir; DTG: dolutegravir. Inhibidores de entrada: MVC: maraviroc; T-20: enfuvirtida. 3D: paritaprevir/rtv/ombitasvir/dasabuvir; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina; ABC: área bajo la curva.



ITRAN (didanosina), 14 de antivirales de acción directa (boceprevir, faldaprevir, telaprevir), tres de la tolbutamida y uno de cimetidina, cisaprida y clordiazepóxido.

Discusión

En esta actualización de IM en pacientes con infección por VIH/SIDA, en los 164 artículos incluidos se identificaron 534 nuevas parejas de IM, representando un número alto de interacciones, respecto a revisiones anteriores realizadas en períodos más amplios: 1995-2007⁶ con 296 artículos y 2009-2014⁸ 284 artículos con 935 IM. Este hallazgo evidencia la producción constante de información relacionada con IM de ARVs, lo que se asocia a aumentar la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico.

De las 534 parejas de IM identificadas, 64,3% fue de niveles 1 o 2; lo que representa 6,2% más que en la última revisión de este tema⁸. Con relación al mecanismo de interacción, el predominante, al igual que en revisiones anteriores, fue el mecanismo farmacocinético (70,5%).

En la farmacocinética de los ARV participan isoenzimas de la familia CYP450, como la CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, al igual que proteínas transportadoras, como UGT1A1, OCT2, MATE1, OATP1B1 y la Gp-P, lo que favorece la aparición de un gran número de IM con estos medicamentos. Los ARVs que presentan más parejas de IM clínicamente relevantes son los IP (29,2%). En un estudio realizado por Yiu y cols.⁶⁴, se identificaron 763 IM; donde los IP representaron 44,0% de IM en jóvenes y 42,0% en adultos, situación que puede atribuirse a que los IP son potentes inhibidores de la CYP3A4 y otras isoenzimas como CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2^{5,17,63}.

Por su parte, los ITRNN representaron 12,1% de las IM clínicamente relevantes. En este sentido, este grupo, además de ser inductores de CYP3A4, son inhibidores de CYP2C9 y CYP2C19. En el estudio de Yiu y cols., el segundo grupo con mayor IM fueron los ITRAN con un porcentaje de 18,1% en jóvenes y 15,4% en adultos⁶⁴, mientras que los ITRAN ocuparon el tercer lugar de IM (5,6%) en la presente revisión. Los ITRAN no son metabolizados por el CYP450, por tanto, las IM no son tan frecuentes en comparación con los IP y los ITRNN. El metabolismo de zidovudina (AZT) y abacavir (ABC) es por glucuronidación; por ello, sus concentraciones pueden verse afectados por medicamentos que utilicen esta vía. Por su parte, lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y tenofovir (TDF) se eliminan principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular en 86,0, 70,0 y 80,0%, respectivamente¹⁶, y por secreción tubular activa¹⁶. Estos medicamentos deben ajustarse en pacientes con enfermedad renal^{11,16} y evitar su prescripción en conjunto con otros fármacos nefrotóxicos, debido a que se pueden

acumular éstos, especialmente TDF, en los túbulos proximales renales¹¹.

La utilización terapéutica de la TARc requiere del conocimiento de las diferentes rutas metabólicas de los ARVs, para minimizar las posibles interacciones que puedan generar problemas de seguridad y efectividad clínicamente relevantes. Los autores recomiendan continuar revisando la aparición de nuevas parejas de interacciones con los medicamentos ARVs, evaluar su evidencia científica y clasificar su nivel de relevancia clínica⁷.

La propuesta de clasificación de la relevancia clínica de las IM⁵, utilizada en la presente revisión, es la misma empleada en las revisiones anteriores^{6,7,8}; además se tienen en cuenta aquellos estudios en los que se identifica ausencia de IM, representando el 13,8%. En este contexto, las 534 parejas nuevas de IM identificadas serán el soporte para actualizar la aplicación móvil para el análisis de la relevancia clínica de las IM con ARVs (InterApp ARV)⁶⁵ desarrolla por el grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, como una evolución del software SIMAR^{®66}, lo que facilita que se valore la funcionalidad de la propuesta de interacciones identificadas. Además, su acceso es gratuito y se puede descargar para android desde la play store (<https://play.google.com/store/apps/details?id=co.com.pypudea.interapparv>).

Conclusiones

El presente trabajo permitió identificar 534 parejas de IM, las que servirán para actualizar la base de datos del software (SIMARV[®]), el cual se ha evolucionado a un aplicativo móvil (app), llamado InterApp ARV. Los grupos de medicamentos que reportaron más parejas de IM con ARVs fueron los antimaláricos y los antivirales representando 5,2 y 14,2%, respectivamente. Aunque el número de IM con ARVs es amplio, algunos como abacavir, dolutegravir, emtricitabina, lamivudina, raltegravir, rilpivirina o tenofovir pueden emplearse de forma segura y sin ajuste de dosis con muchos de los medicamentos que se utilizan para tratar el VHC; la administración conjunta no muestra cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos, siendo una gran ventaja para el tratamiento de estas dos co-morbilidades.

Los IP y los ITRNN fueron los grupos de medicamentos que más presentaron parejas de IM debido a que son potentes inhibidores o inductores de varias isoenzimas del CYP450 responsables del metabolismo de un amplio número de fármacos.

Resumen

Introducción: La farmacocinética de los anti-retrovirales (ARVs) puede ser modificada por otros medicamentos



de uso concomitante. Es oportuno actualizar las interacciones entre nuevos ARVs y fármacos de uso crónico para mantener un éxito terapéutico. *Objetivo:* Actualizar información sobre interacciones medicamentosas en pacientes con infección por VIH/SIDA en terapia anti-retroviral. *Método:* Revisión estructurada en MEDLINE/PubMed utilizando los términos Mesh: *Anti-retroviral agents and drug interactions or herb-drug interactions or food-drug interactions*, entre enero de 2015 y junio de 2017. Fueron seleccionadas publicaciones sobre interacciones medicamentosas en humanos, en inglés o español y con acceso a texto completo. Además, se incluyeron referencias de artículos considerados relevantes. La inclu-

sión de los artículos fue evaluada por tres investigadores independientes y, en caso de requerirlo, por consenso entre ellos. La relevancia clínica se estableció, acorde con la gravedad y probabilidad de ocurrencia de la interacción. *Resultados:* Se identificaron 466 artículos, se accedió a texto completo a 444. De éstos, 164 aportaron interacciones, lo que permitió identificar un total de 534 parejas de interacciones medicamentosas. Las interacciones que presentaron un mayor riesgo de generar problemas de seguridad y efectividad fueron 308 (57,7%) de nivel 2 y 35 (6,6%) de nivel 1. *Conclusiones:* Se identifican 534 parejas nuevas de interacciones medicamentosas, de ellas 308 (64,2%) de mayor relevancia clínica.

Referencias bibliográficas

- 1.- OMS | VIH/sida [Internet]. WHO. [citado el 15 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
- 2.- Manzano C, Tuset M, Miró J M, Gatell J M. Severe or life-threatening interactions between antiretrovirals and non-HIV drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: e15-30. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.020.
- 3.- Billedo J A S, Berkowitz L B, Cha A. Evaluating the impact of a Pharmacist-Led Antiretroviral Stewardship Program on reducing drug interactions in HIV-infected patients. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2016; 15: 84-8. doi: 10.1177/2325957415600700.
- 4.- Cervero M, Torres R, Jusdado J J, Pastor S, Agud J L. Predictive factors of clinically significant drug-drug interactions among regimens based on protease inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and raltegravir. *Med Clin (Barc)* 2016; 146: 339-45. doi: 10.1016/j.medcli.2016.01.016.
- 5.- Amariles P, Giraldo N A, Faus M J. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 27-35. doi: 10.1157/13106681.
- 6.- Amariles P, Giraldo N A, Faus M J. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farm Hosp* 2007; 31: 283-302. PMID: 18052631.
- 7.- Giraldo N A, Amariles P, Gutiérrez F J, Monsalve M, Faus M J. Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009. *Farm Hosp* 2010; 34: 90-3. doi: <http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.farma.2009.08.004>.
- 8.- Giraldo NA, Amariles P, Pino Marín DE, Faus MJ. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009-2014. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (Supl 1): 36-53. doi: 10.4067/S0716-10182016000700005.
- 9.- Parikh S, Fehintola F, Huang L, Olson A, Adedeji W A, Darin K M, et al. Artemether-lumefantrine exposure in HIV-infected Nigerian subjects on nevirapine-containing antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 7852-6. doi: 10.1128/AAC.01153-15.
- 10.- Kredt T, Mauff K, Workman L, Van der Walt J S, Wiesner L, Smith P J, et al. The interaction between artemether-lumefantrine and lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 30. doi: 10.1186/s12879-016-1345-1.
- 11.- Tseng A, Seet J, Phillips E J. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 182-94. doi: 10.1111/bcp.12403.
- 12.- Decloedt E H, van der Walt J S, McIlleron H, Wiesner L, Maartens G. The pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir when given with isoniazid in South African HIV-infected individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 1194-6. PMID: 26459532.
- 13.- El-Sherif O, Back D. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015; 12: 336-43. doi: 10.1007/s11904-015-0277-5.
- 14.- Brooks K M, George J M, Kumar P. Drug interactions in HIV treatment: complementary & alternative medicines and over-the-counter products. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 59-79. doi: 10.1080/17512433.2017.
- 15.- Jakeman B, Conklin J, Bouchonville M, Thornton K. Iatrogenic Cushing's syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2015; 55: 193-7. doi: 10.1331/JAPhA.2015.14114.
- 16.- Lin K-Y, Hung C-C. Clinical relevance of cross-reactivity between darunavir and trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS*. 2015; 29: 2213-4. doi: 10.1097/QAD.0000000000000835.
- 17.- Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 674-87. doi: 10.1177/1060028015576180.
- 18.- Wellesley R, Whittle A, Figueroa J, Anderson J, Castles R, Boomla K, et al. Does general practice deliver safe primary care to people living with HIV? A case-notes review. *Br J Gen Pract* 2015; 65: e655-661. doi: 10.3399/bjgp15X686905.
- 19.- Farhoudi M, Khalili H, Karimzadeh I, Abbasian L. Associated factors of drug-drug interactions of highly active antiretroviral therapy: report from a referral center. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 471-9. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.993606>.
- 20.- Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernández-Montero J V, de Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 1421-34. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1073258>.
- 21.- Hughes C A, Tseng A, Cooper R. Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness. *CMAJ*. 2015; 187:36-43. doi: 10.1503/cmaj.131626.
- 22.- Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products. *J Med Toxicol*. 2015; 11: 326-41. doi: 10.1007/s13181-015-0465-0.
- 23.- Sharma M, Walmsley S L. Contraceptive options for HIV-positive women: making evidence-based, patient-centred decisions. *HIV Med*. 2015; 16: 329-36. doi: 10.1111/hiv.12221.
- 24.- Kancheva Landolt N, Bunupuradah T,



- Kosalaraksa P, Ubolyam S, Thammajarak N, Cremers S, et al. High variability of hormonal levels and no clinically relevant interaction between ethinyl estradiol, desogestrel and lopinavir/ritonavir in a small sample of HIV-positive adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 507-12. doi: 10.1097/QAI.0000000000000997.
- 25.- Beumer J H, Pillai V C, Parise R A, Christner S M, Kiesel B F, Rudek M A, et al. Human hepatocyte assessment of imatinib drug-drug interactions - complexities in clinical translation. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 1097-108. doi: 10.1111/bcp.12723.
- 26.- Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54: 23-34. doi: 10.1007/s40262-014-0204-8.
- 27.- Seden K, Gibbons S, Marzolini C, Schapiro J M, Burger D M, Back D J, et al. Development of an evidence evaluation and synthesis system for drug-drug interactions, and its application to a systematic review of HIV and malaria co-infection. *PLoS ONE* 2017; 12: e0173509. doi: 10.1371/journal.pone.0173509.
- 28.- Calderón M M, Penzak S R, Pau A K, Kumar P, McManus M, Alfaro RM, et al. Efavirenz but not atazanavir/ritonavir significantly reduces atovaquone concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 1036-42. doi: 10.1093/cid/civ028.
- 29.- Rattanapunya S, Cressey T R, Rueangweerayut R, Tawon Y, Kongjam P, Na-Bangchang K. Pharmacokinetic interactions between artesunate-mefloquine and ritonavir-boosted lopinavir in healthy Thai adults. *Malar J* 2015; 14: 400. doi: 10.1186/s12936-015-0916-8.
- 30.- Rattanapunya S, Cressey T R, Rueangweerayut R, Tawon Y, Kongjam P, Na-Bangchang K. Pharmacokinetic interactions between quinine and lopinavir/ritonavir in healthy Thai adults. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93: 1383-90. doi: 10.4269/ajtmh.15-0453.
- 31.- Semvua H H, Kibiki G S, Kisanga E R, Boeree M J, Burger D M, Aarnoutse R. Pharmacological interactions between rifampicin and antiretroviral drugs: challenges and research priorities for resource-limited settings. *Ther Drug Monit*. 2015; 37: 22-32. doi: 10.1097/FTD.000000000000108.
- 32.- Tiberi S, Carvalho ACC, Sulis G, Vaghela D, Rendon A, Mello FC de Q, et al. The cursed duet today: tuberculosis and HIV-coinfection. *Presse Med* 2017; 46: e23-39. doi: 10.1016/j.lpm.2017.01.017.
- 33.- Kajubi R, Huang L, Jagannathan P, Chamankhah N, Were M, Ruel T, et al. Antiretroviral therapy with efavirenz accentuates pregnancy-associated reduction of dihydroartemisinin-piperazine exposure during malaria chemoprevention. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 102: 520-8. doi: 10.1002/cpt.664.
- 34.- Rabie H, Declodet E H, García-Prats AJ, Cotton MF, Frigati L, Lallemand M, et al. Antiretroviral treatment in HIV-infected children who require a rifamycin-containing regimen for tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18: 589-98. doi: 10.1080/14656566.2017.1309023.
- 35.- Jafari A, Khalili H, Izadpanah M, Dashti-Khavidaki S. Safely treating hepatitis C in patients with HIV or hepatitis B virus coinfection. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 713-31. doi: 10.1517/14740338.2015.1019461.
- 36.- Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S, Gillessen A. Drug-drug interactions with antiviral agents in people who inject drugs requiring substitution therapy. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 796-807. doi: 10.1177/1060028015581848.
- 37.- Woollard S M, Kamogoe G D. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5447-68. doi: 10.2147/DDDT.S90580.
- 38.- Ribera E, Podzameczer D. Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33 Suppl 1: 2-8. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30002-1.
- 39.- Dailly E, Allavena C, Grégoire M, Reliquet V, Bouquié R, Billaud E, et al. Influence of nevirapine administration on the pharmacokinetics of dolutegravir in patients infected with HIV-1. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3307-10. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv245>.
- 40.- Fasinu P S, Gurley B J, Walker L A. Clinically relevant pharmacokinetic herb-drug interactions in antiretroviral therapy. *Curr Drug Metab* 2015; 17: 52-64. PMID: 26526838.
- 41.- Lampiris H W. Elvitegravir: a once-daily, boosted, HIV-1 integrase inhibitor. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10 (1): 13-20. PMID: 22149610.
- 42.- Ramanathan S, Mathias A, Wei X, Shen G, Koziara J, Cheng A, Kearney BP. Pharmacokinetics of once-daily boosted elvitegravir when administered in combination with acid-reducing agents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 64 (1): 45-50. doi: 10.1097/QAI.0b013e31829ecd3b.
- 43.- Murrell D E, Moorman J P, Hariforoosh S. Stribild: a review of component characteristics and combination drug efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (5): 904-14. PMID: 25807445.
- 44.- Calcagno A, D'Avolio A, Bonora S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of raltegravir and experience from clinical trials in HIV-positive patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (7): 1167-76. doi: 10.1517/17425255.2015.1056732.
- 45.- Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55 (5): 490-6. doi: 10.1002/jcph.439.
- 46.- Lee D H, Malat G E, Bias T E, Harhay M N, Ranganna K, Doyle A M. Serum creatinine elevation after switch to dolutegravir in a human immunodeficiency virus-positive kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2016; 18: 625-7. doi: 10.1111/tid.12545.
- 47.- Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of «party drugs» in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS* 2015; 29: 1585-92. doi: 10.1097/QAD.0000000000000786.
- 48.- Kakuda T N, Crauwels H, Opsomer M, Tomaka F, van de Casteele T, Vanveggel S, et al. Darunavir/cobicistat once daily for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13: 691-704. doi: 10.1586/14787210.2015.1033400.
- 49.- Cope R, Pickering A, Glowa T, Faulds S, Veldkamp P, Prasad R. Majority of HIV/HCV patients need to switch antiretroviral therapy to accommodate direct acting antivirals. *AIDS Patient Care STDS* 2015; 29: 379-83. doi: 10.1089/apc.2015.0004.
- 50.- Podany A T, Scarsi K K, Fletcher C V. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 25-40. doi: 10.1007/s40262-016-0424-1.
- 51.- Rainsbury P G, Sharp J, Tappin A, Hussey M, Lenko A, Foster C. Ritonavir and topical ocular corticosteroid induced Cushing's syndrome in an adolescent with HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 502-3. doi: 10.1097/INF.0000000000001534.
- 52.- Renjifo B, van Wyk J, Salem AH, Bow D, Ng J, Norton M. Pharmacokinetic enhancement in HIV antiretroviral therapy: a comparison of ritonavir and cobicistat. *AIDS Rev* 2015; 17: 37-46. PMID: 25586481.
- 53.- Jalloh M A, Gregory P J, Hein D, Risoldi Cochrane Z, Rodriguez A. Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *Int J STD AIDS* 2017; 28: 4-15. doi: 10.1177/0956462416671087.
- 54.- Hohmann N, Reinhard R, Schnaidt S, Witt L, Carls A, Burhenne J, et al. Treatment with rilpivirine does not alter plasma concentrations of the CYP3A substrates tadalafil and midazolam in humans. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2241-7. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw125>.
- 55.- Song I H, Borland J, Chen S, Wajima T, Peppercorn A F, Piscitelli S C. Dolutegravir has no effect on the pharmacokinetics of oral contraceptives with norgestimate and ethinyl



- estradiol. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 784-9. doi: 10.1177/1060028015580637.
- 56.- Martínez E, Gatell J M. Position of dolutegravir in the treatment of HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33 Suppl 1: 31-3. doi: 10.1016/S0213-005X(15)30007-0.
- 57.- Shelton J D. Reduced effectiveness of contraceptive implants for women taking the antiretroviral efavirenz (EFV): still good enough and for how long? *Glob Health Sci Pract* 2015; 3: 528-31. doi: 10.9745/GHSP-D-15-00356.
- 58.- Keeshin S W, Feinberg J. Evaluation of dolutegravir safety for the treatment of HIV-1. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 141-7. doi: 10.1517/14740338.2015.973845.
- 59.- Rodríguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015; 68: 543-9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000516.
- 60.- Khatri A, Trinh R, Zhao W, Podsadecki T, Menon R. Drug-drug interaction between the direct-acting antiviral regimen of ombitasvir-paritaprevir-ritonavir plus dasabuvir and the HIV antiretroviral agent dolutegravir or abacavir plus lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 6244-51. doi: 10.1128/AAC.00795-16.
- 61.- Kandel C E, Walmsley S L. Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 3547- doi: 10.2147/DDDT.S84850.
- 62.- Kourtis A P, Mirza A, Committee on Pediatric AIDS. Contraception for HIV-Infected Adolescents. *Pediatrics*. 2016; 138. doi: 10.1542/peds.2016-1892.
- 63.- Rathbun R C, Liedtke M D. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics* 2011; 3: 745-81. doi: 10.3390/pharmaceutics3040745.
- 64.- Yiu P, Nguyen N N, Holodniy M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy* 2011;31 (5): 480-9. doi: 10.1592/phco.31.5.480.
- 65.- Amariles P, Giraldo N, Madrigal-Cadauid J, Granados J. Free InterApp ARV the subsequent version of SIMARV®: To analyse the clinical relevance of drug interactions with antiretroviral agents in patients with HIV/AIDS. *Res Social Adm Pharm* 2019 Jul 25. doi: 10.1016/j.sapharm.2019.07.014. [Epub ahead of print].
- 66.- Giraldo N A, Amariles P, Monsalve M, Faus M J. Free software to analyse the clinical relevance of drug interactions with antiretroviral agents (SIMARV®) in patients with HIV/AIDS. *Res Social Adm Pharm* 2017; 13: 831-9. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.09.002.