

SOFTWARE SIMARV® PARA  
EL ANÁLISIS DE LA  
RELEVANCIA CLINICA DE LAS  
INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS DE LOS  
MEDICAMENTOS  
ANTIRRETROVIRALES

Programa de Doctorado  
en Farmacia Asistencial



Facultad de Farmacia

Tesis Doctoral

**Newar Andres Giraldo Alzate**

**Granada, Octubre 2015**



SOFTWARE SIMARV® PARA EL ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA CLINICA DE LAS INTERACCIONES  
MEDICAMENTOSAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

Memoria que presenta el estudiante  
**Newar Andres Giraldo Alzate**  
Para aspirar al grado de doctor por  
La Universidad de Granada.

**Esta tesis doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:**

**Profesor, Doctor. Pedro Amariles Muñoz.**

**Profesora, Doctora. Maria Jose Faus**

**Newar Andres Giraldo Alzate**, Químico farmacéutico de la Universidad de Antioquia, Integrante del Grupo de Promoción y prevención farmacéutica de la universidad de Antioquia. Aspirante a doctor en farmacia asistencial en la Universidad de Granada España.

**Pedro amariles Muñoz**, Doctor en farmacia. Profesor de farmacología y Farmacia clínica de la universidad de Antioquia, director del grupo de promoción y prevención farmacéutica de la Universidad de Antioquia, integrante del grupo de Investigación en atención farmacéutica de la universidad de granada.

**Maria Jose Faus**, Doctora en farmacia. Profesora titular de bioquímica Molecular. Facultad de farmacia universidad de granada, directora del grupo de Investigación en atención farmacéutica de la universidad de granada.

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.


Colombia, octubre de 2015.

Pedro amariles Muñoz  
Fdo.:



Maria Jose Faus  
Fdo.:

Newar Andres Giraldo A.  
Fdo.:



## ABREVIATURAS Y SIGLAS UTILIZADAS

- **3TC:** Lamivudina
- **ABC:** Abacavir
- **APV:** Amprenavir
- **ARV:** Agente antirretroviral
- **ATV:** Atazanavir
- **AZT:** Zidovudina
- **D4T:** Estavudina
- **DDI:** Didanosina
- **DTG:** Dolutegravir
- **DLV:** Delavirdina
- **DRV:** Darunavir
- **EFV:** Efavirenz
- **ETRV:** Etravirina
- **EVG:** Elvitegravir
- **FPV:** Fosamprenavir
- **FTC:** Emtricitabina
- **IDV:** Indinavir
- **IP:** Inhibidor de proteasa
- **ITIAN:** Inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleosídicos
- **ITINN:** Inhibidores transcriptasa inversa no nucleosídicos
- **LPV:** Lopinavir
- **LSV:** Lersivirina
- **mg:** Miligramos
- **MVC:** Maraviroc
- **NFV:** Nelfinavir
- **NVP:** Nevirapina
- **RAL:** Raltegravir
- **RNM:** Resultados negativos asociados a la medicación
- **RPV:** Rilpivirina
- **RTV:** Ritonavir
- **SDC:** Soporte de decisiones clínicas
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- **SQV:** Saquinavir
- **TARGA:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad
- **TDF:** Tenofovir disoproxil fumarato
- **TPV:** Tipranavir
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

## CONTENIDO

<b>1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>8</b>
1.1 Interacciones medicamentosas	8
1.2 Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH/SIDA	9
1.3 Interacciones como causas prevenibles de Resultados Negativos de la Medicación. (RNM)	10
1.4 Aspectos relevantes para el análisis y valoración de la significancia clínica de las interacciones medicamentosas	11
1.5 Programas informáticos como soportes para decisiones clínicas (SDC).	11
1.6 Integración de las consideraciones teóricas sobre las bases de datos para el desarrollo de un software que facilite el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas de antirretrovirales	12
1.7 Funcionamiento del sistema de alarmas tras la detección de una interacción o una precaución relacionada con una interacción medicamentosa	13
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>16</b>
<b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACION</b>	<b>17</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>17</b>
4.1 Objetivo General	17
4.2 Objetivos Específicos	17
<b>5. METODOLOGÍA</b>	<b>18</b>
5.1 Primera fase. Búsqueda bibliográfica y clasificación de las interacciones medicamentosas	18
5.1.1 Fuentes de información	18
5.1.2 Criterios de búsqueda:	18
5.1.3 Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas	18
5.2 Segunda Fase. Diseño y elaboración del programa informático.	19
5.2.1 Estructura de elaboración	19
5.3 Diagrama del contexto general del software de interacciones medicamentosas	20
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>21</b>
6.1. Revisión bibliográfica de la literatura biomédica.	21
6.1.1. Resultados de búsqueda de información biomédica.	26
6.2 Desarrollo del software para el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas.	77

6.2.1. Especificaciones técnicas.	79
6.2.2. Características del programa	79
6.2.3. Sistemas de apoyo	82
6.2.4 Evaluación de Beneficios	82
<b>7. ANALISIS DE RESULTADOS.</b>	<b>83</b>
<b>8. PRODUCCION CIENTIFICA ADICIONAL CON ESTE TRABAJO.</b>	<b>87</b>
<b>9. INSTITUCIONES DE COLOMBIA QUE POSEEN EL SOFTWARE</b>	<b>88</b>
<b>10. FASES POSTERIORES A DESARROLLAR</b>	<b>88</b>
<b>11. LIMITANTES:</b>	<b>88</b>
<b>12. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>89</b>
<b>13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>91</b>

## **ANEXOS**

**ANEXO 1. FICHA TECNICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL SOFTWARE  
SIMARV®**

**ANEXO 2. CERTIFICACIONES DE USO DEL PROGRAMA POR PARTE DE INSTITUCIONES DE  
ATENCIÓN DE PACIENTES CON VIH/SIDA DE COLOMBIA**

<b>TABLAS</b>	<b>PAGINA</b>
Tabla 1. Categorías de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas.	<b>14</b>
Tabla 2. Concentraciones plasmáticas que definen el margen terapéutico de algunos antirretrovirales.	<b>23</b>
Tabla 3. Medicamentos Antirretrovirales implicados con las interacciones medicamentosas.	<b>27</b>
Tabla 4. Características de las interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida.	<b>28</b>
Tabla 5. Interacciones medicamentosas de carácter inhibitorio relacionadas con inhibidores de proteasa.	<b>29</b>
Tabla 6. Interacciones medicamentosas de carácter inductor relacionadas con inhibidores de proteasa.	<b>45</b>
Tabla 7. Interacciones medicamentosas de carácter inhibitorio relacionadas con los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN).	<b>50</b>
Tabla 8. Interacciones medicamentosas de carácter inductor relacionadas con los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN).	<b>56</b>
Tabla 9. Interacciones medicamentosas tanto de carácter inhibitorio e inductor que involucran Inhibidores de transcriptasa análogos nucleosídicos, inhibidores de fusión e inhibidores de integrasa.	<b>64</b>
Tabla 10. Interacciones medicamentosas mediadas por cambios en la biodisponibilidad.	<b>74</b>
Tabla 11. Interacciones entre medicamentos y condiciones especiales.	<b>75</b>
<b>FIGURAS</b>	
Figura 1. Esquema general del flujo y detalle del resultado de artículos identificados y seleccionados para la revisión.	<b>26</b>
Figura 2. Software de interacciones. Ambiente grafico	<b>80</b>
Figura 3. Software de Interacciones. Generación de alertas.	<b>81</b>
Figura 4. Software de interacciones. Página de informes.	<b>82</b>

# SOFTWARE SIMARV® PARA EL ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA CLINICA DE LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE ANTIRRETROVIRALES

## 1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 1.1 Interacciones medicamentosas

Un medicamento se administra con el fin de obtener un efecto terapéutico que depende, entre otros aspectos, de los parámetros biofarmacéuticos (desintegración, liberación y disolución), farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), farmacodinámicos (interacción fármaco-receptor y respuesta generada), y de las características sociodemográficas (edad, género, peso, estado nutricional, etc.) y fisiopatológicas del paciente. Pero, el efecto terapéutico de los medicamentos puede ser modificado por otros factores, como las interacciones medicamentosas.

Desde el punto de vista conceptual, una interacción medicamentosa se puede presentar por una modificación cuantificable en la duración y magnitud del efecto de un medicamento asociado a la administración previa o simultánea de otra sustancia: medicamento, alimento, alcohol, o también por las condiciones del paciente (alteraciones fisiológicas).

A pesar de que dicha modificación puede ser deseable, desde la perspectiva del seguimiento farmacoterapéutico el análisis se debe enfocar a las interacciones que generan efectos negativos para la respuesta terapéutica o para la salud del paciente, evidenciados como problemas relacionados con medicamentos bien de ineffectividad o de inseguridad. Actualmente se tienen identificadas varios tipos de interacciones medicamentosas,<sup>(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13)</sup> estas son:

1. Interacciones Medicamento – Medicamentos
2. Interacciones Medicamento – Alimento
3. Interacciones Medicamento – Enfermedad (Condiciones fisiopatológicas del paciente)
4. Interacciones Medicamento – Fitoterapéutico
5. Interacciones Medicamento – Condición especial
6. Interacciones Medicamento – drogas de abuso

Los cuatro primeros tipos de interacciones pueden presentar modificaciones cuantificables en la duración y magnitud del efecto del medicamento.



## **1.2 Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH/SIDA**

En el mundo, la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el consecuente desarrollo del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es una causa de sufrimiento importante, asociada al subdesarrollo acumulado por varias décadas en diversos países. Dada la naturaleza de la epidemia del SIDA, su impacto en la salud, en lo económico, en lo social y en lo político, así como por sus características epidemiológicas, se ha convertido en uno de los retos más grandes para la salud pública.<sup>14</sup> La epidemia por el VIH/SIDA no conoce fronteras; por ello, se ha extendido a todas las regiones del mundo y ha afectado a todo tipo de personas, sin hacer diferencias por raza, edad, género, posición económica o preferencias sexuales. Desde finales de los años setenta, más de 23 millones de personas han perdido la vida a causa de la enfermedad, cifra que en el 2014 alcanzó la cifra de 36,9 millones de personas infectadas.<sup>15</sup> La pandemia del VIH/SIDA es un panorama preocupante sin soluciones muy claras; por ello, es conveniente, generar conciencia sobre la importancia de mantener acciones de promoción, prevención y manejo de la problemática del VIH/SIDA. Desde el inicio de la epidemia mundial hasta la actual pandemia, se han intentado soluciones, incluyendo la búsqueda de una posible vacuna, pero principalmente de tratamientos farmacológicos que evolucionen en aras de mejorar y aumentar la calidad y esperanza de vida de las personas infectadas con el VIH. Sin embargo, estos recursos resultan costosos para los usuarios, las instituciones de salud y los entes gubernamentales.

Es por eso que se requieren de acciones más enérgicas, encaminadas a aumentar la efectividad y la eficiencia de los programas de prevención, tratamiento y cuidado integral del paciente con VIH/SIDA, las cuales deben ser lideradas y desarrolladas por equipos de salud interdisciplinarios, integrados por profesionales capacitados de las diferentes áreas de la salud, entre ellos el farmacéutico, asumiendo y cumpliendo su función de orientador en el tema de los medicamentos y contribuyendo al logro de unos resultados clínicos adecuados.<sup>16</sup>

Según las estadísticas de ONUSIDA<sup>17</sup>, en Colombia se estiman que vivan con el VIH 120.000 personas aproximadamente con una prevalencia del 0,4% entre los 15 y los 49 años y aproximadamente 4.700 muertes por el sida.

Específicamente en el caso de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la probabilidad de que los resultados clínicos alcanzados con la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se vean afectados por las interacciones medicamentosas es muy elevada. En este sentido, algunos trabajos realizados con el objetivo de detallar este aspecto, muestran que un 96% de

los pacientes recibiendo TARGA presenta como mínimo una situación clínica o utiliza un medicamento adicional que podría generar la aparición de problemas de inseguridad o ineffectividad de la terapia antirretroviral.<sup>18</sup> La cual por sus características farmacológicas y clínicas hace necesaria, la identificación, prevención, manejo y clasificación de sus interacciones medicamentosas clínicamente relevantes se considera un aspecto de gran trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos en la farmacoterapia en este grupo de pacientes.<sup>19</sup>

En este sentido, éste trabajo es vital importancia, puesto que los modelos actuales de atención integral en Colombia exige que dentro del equipo interdisciplinario de atención a los pacientes infectados con el VIH/SIDA se encuentre el farmacéutico, el cual a través de la práctica del seguimiento farmacoterapéutico ayudando a la prevención, detección y resolución de Resultados Negativos de la Medicación especialmente los derivados por las interacciones medicamentosas de los antirretrovirales, a mejorar la adherencia terapéutica, y a mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>20</sup>

### **1.3 Interacciones como causas prevenibles de Resultados Negativos de la Medicación. (RNM)**

Diferentes estudios<sup>21,22,23</sup> han establecido que entre más medicamentos utilice un paciente; mayor probabilidad de que se presente reacciones adversas debidas a interacciones medicamentosas. En un estudio hospitalario, se halló que el porcentaje de reacciones adversas a medicamentos era del 7% cuando los pacientes tomaban entre 6 y 10 medicamentos; pero se elevaba a 40% en aquellos pacientes que utilizaban entre 16 y 20 medicamentos y el aumento desproporcional se debía a las interacciones medicamentosas.<sup>24</sup> En los primeros estudios realizados sobre la frecuencia de las interacciones, los medicamentos prescritos se compararon de manera indiscriminada con las listas posibles de interacciones medicamentosas, sin tener en cuenta que muchas de ellas pueden ser clínicamente triviales o simplemente teóricas. Como consecuencia, se concluyó una incidencia irrealmente elevada; En estudios actuales se ha evitado este error, considerando sólo aquellas interacciones de importancia clínica, y se han hallado unas incidencias del 4.7%<sup>22</sup>, 6.3%<sup>24</sup> y 8.8%<sup>25</sup>.

Dentro del contexto del seguimiento farmacoterapéutico las interacciones medicamentosas son consideradas como una de las causas prevenibles de Resultados Negativos de la Medicación<sup>26,27,28</sup>. Adicionalmente, diferentes estudios han evidenciado que las interacciones se presentan principalmente por fallos de la prescripción médica, por fallos del uso de los medicamentos por parte del paciente, y en menor proporción por fallos derivados de la dispensación.<sup>29,30,31,32</sup>

#### **1.4 Aspectos relevantes para el análisis y valoración de la significancia clínica de las interacciones medicamentosas**

La importancia de una clasificación de las interacciones medicamentosas de acuerdo a su significancia o relevancia clínica; se evidencia en el momento en que la interacción se presenta en una prescripción médica o en un acto de dispensación, ya que en algunas ocasiones por la variabilidad de los pacientes se torna difícil predecir lo que sucederá. Por esto, algunos profesionales sanitarios se muestran excesivamente preocupados ante las interacciones, llegando al extremo de privar a sus pacientes de medicamentos necesarios que podrían administrarse razonablemente si se tomaran las debidas precauciones; pero también se encuentra el otro extremo, en el cual existen otros profesionales sanitarios que han observado pocas interacciones y que, por lo tanto, no tienen en cuenta su existencia y pueden poner en peligro la salud de algunos de sus pacientes.<sup>2,3</sup> En este trabajo se propone una clasificación en cuatro niveles de relevancia clínica de las interacciones, fundamentados en un enfoque de riesgo para la salud del paciente,<sup>33,34,35</sup> el cual se establece con base en la **gravedad y la probabilidad**<sup>36</sup> de que se presenten Resultados Negativos de la Medicación a causa de las interacciones medicamentosas.

#### **1.5 Programas informáticos como soportes para decisiones clínicas (SDC).**

Las herramientas o programas informáticos han mostrado que pueden aumentar la eficacia y eficiencia de los resultados de la atención farmacéutica y de la detección, prevención y resolución de Resultados Negativos de la Medicación;<sup>37</sup> debido a que se convierten en un instrumento que dinamiza y facilita el registro, tabulación y análisis de la información, al tiempo que ofrece opciones para una actuación oportuna y efectiva<sup>14,38</sup>, lo que en últimas se ve reflejado en un mejor estado de salud de los pacientes.<sup>37</sup>

Un software de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas, podría ubicarse dentro del concepto de Soporte para Decisión Clínica (SDC)<sup>39,40</sup>, el cual corresponde a cualquier aplicación que proporcione una guía o incorpore conocimientos que permitan al clínico cumplir adecuadamente una actividad.<sup>41,42</sup> El beneficio de este tipo de programas sería la reducción de los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)<sup>29</sup>, en especial los de prescripción y los de dispensación, y facilitar en la fase de estudio de la metodología Dader de Seguimiento Farmacoterapéutico la detección de sospechas de Resultados Negativos de la Medicación por causa de las interacciones medicamentosas.

**1.6 Integración de las consideraciones teóricas sobre las bases de datos para el desarrollo de un software que facilite el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas de antirretrovirales**

Teniendo en cuenta las consideraciones teóricas anteriormente mencionadas, se pretende con este trabajo la elaboración de un modelo conceptual de base de datos que relacione y permita la identificación de medicamentos que interactúan entre sí o con alteraciones en el estado de salud que presenta el paciente, denominadas, por su connotación clínica, propiamente como interacciones, o los medicamentos que interactúan con los alimentos, denominadas, por su connotación farmacológica, como precauciones, generando como resultado información para la toma de decisiones respecto al grado de adecuación del régimen terapéutico en un paciente determinado, contribuyendo a la efectividad y seguridad de la farmacoterapia. Se busca, por tanto, obtener un modelo de datos y relaciones estructuradas entre tablas, que articulen conceptos teóricos y prácticos para la identificación y el análisis de la relevancia clínica de las interacciones presentes en un determinado régimen terapéutico, específicamente las Medicamento / Medicamento, Medicamento / Problema de salud (enfermedad), Medicamento / Alimentos, Medicamento / condición especial, Medicamento / drogas de abuso y Medicamento / fitoterapéutico.

Las bases de datos del programa tendrán como finalidad la identificación y la clasificación de acuerdo a la relevancia clínica de las posibles interacciones medicamentosas, identificadas como INTERACCIONES (interacciones Medicamento / Medicamento y/o Medicamento / problema de salud (enfermedad)) o PRECAUCIONES (interacciones Medicamento / Alimento, interacciones Medicamento / Condición especial, Medicamento / Drogas de abuso o Medicamento / Fitoterapéuticos), buscando contribuir a la prestación de un servicio eficaz y seguro, que se vea reflejado en el mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes. Lo que se logrará por medio del control o alerta de las interacciones y precauciones presentes en un determinado esquema terapéutico definido en una fórmula o prescripción médica, lo que se convierte en información para la toma de decisiones por parte del prescriptor o dispensador, que serán los principales usuarios del programa.

## **1.7 Funcionamiento del sistema de alarmas tras la detección de una interacción o una precaución relacionada con una interacción medicamentosa**

Para la implementación de un sistema de alarmas tras la detección de interacciones o precauciones medicamentosas, estas se deben clasificar. Y su clasificación se presenta en cuatro niveles, fundamentada en un enfoque de riesgo,<sup>33,34</sup> definida por la **gravedad** del RNM causado por la interacción y por la **probabilidad** de la aparición del RNM la cual se define por el tipo de bibliografía en la que se soporta la presentación de la interacción.

La gravedad de la interacción se puede establecer en 3 categorías:

- **Grave.** La interacción puede causar daño o lesión al paciente. La consecuencia del Resultado Negativo de la Medicación puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacimiento, al igual que otros efectos que a juicio médico puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- **Moderada.** La interacción genera la necesidad de la monitorización del paciente. La consecuencia del Resultado Negativo de la Medicación puede causar una modificación (cambio o suspensión) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el RNM, o la prolongación de la hospitalización del paciente.
- **Leve.** La interacción no causa daño al paciente. Si la consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o suspensión) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el RNM, ni prolonga la hospitalización del paciente.

Por su parte, la probabilidad de ocurrencia de la interacción se establece en 3 categorías: definida, probable o posible, a partir del tipo de estudio que ha documentado la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisión previa e indexadas en las siguientes bases de datos: PubMed, MedLine, Excerpta médica (EMBASE) o SCIENCE CITATION INDEX (ISI).

- **Definida.** La interacción ha sido documentada en meta-análisis, revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- **Probable:** La interacción ha sido documentada por estudios analíticos o por el reporte de 3 o más casos.
- **Posible:** La interacción ha sido documentada por el reporte de menos de 3 casos o por recomendaciones de grupos de expertos.

Con base en las combinaciones posibles, de gravedad y probabilidad de ocurrencia, las interacciones se pueden agrupar en 4 categorías:

- 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”.
- Nivel 2 (Riesgo alto), resultante de la combinación grave y posible, moderada y definida, moderada y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere del ajuste de la pauta posológica y 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 del ajuste de la pauta posológica o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 4 (Riesgo bajo), resultante de la combinación leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.

En la tabla 1, se encuentran la propuesta de clasificación de los niveles de relevancia clínica de las interacciones medicamentosas.

**Tabla 1. Categorías de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas<sup>36</sup>**

Probabilidad \ Gravedad	Definida	Probable	Posible
Grave	1	1	2
Moderada	2	2	3
Leve	3	3	4

Cada nivel se identificará o asociará a un color definido, así:

- Nivel 1 (Riesgo alto): Representado por el color rojo.
- Nivel 2 (Riesgo medio): Representado por el color naranja.
- Nivel 3 (Riesgo moderado): Representado por el color amarillo.
- Nivel 4 (Riesgo bajo): Representado por el color verde.

El paso final del análisis y decisión de la relevancia clínica de una interacción medicamentosa consiste en determinar su nivel y, con base a ello, tomar la decisión de: (nivel 1) no utilizar la combinación de fármacos o el fármaco (en el caso de las interacciones medicamento-enfermedad) debido a que se considera que existe una contraindicación absoluta, (nivel 2) ajustar la pauta posológica y vigilar parámetros de efectividad y seguridad del tratamiento, (nivel 3) utilizar la combinación, realizando un seguimiento a la posible aparición de cambios en la efectividad o seguridad de algún medicamento, y (nivel 4) utilizar la combinación, debido a que la interacción no es de relevancia clínica.

La representación de las interacciones y precauciones por medio de niveles con colores permitirá una identificación más gráfica y novedosa, buscando que la visualización e identificación de dichas interacciones y precauciones, acompañadas de información clave, que le permita al usuario tomar las mejores decisiones posibles frente a los procesos de prescripción y dispensación.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las interacciones medicamentosas son consideradas como una de las causas prevenibles de Resultados Negativos de la Medicación<sup>26,27,28</sup>, y se presentan en su mayoría por falta de información clara, sencilla y concreta sobre su relevancia clínica, información que se puede generar a través de una búsqueda bibliográfica y de una propuesta de clasificación, como la planteada en este estudio, para evitar o controlar interacciones que puedan comprometer la vida del paciente, o permitir la utilización de medicamentos que teóricamente generan una interacción que no presenta riesgos para la salud del paciente.

Por ello, la finalidad del presente trabajo es diseñar un programa informático de interacciones medicamentosas de antirretrovirales clasificadas por su relevancia clínica, de utilidad para el cumplimiento de la labor del personal médico en la optimización de la prescripción farmacológica y la labor del farmacéutico a la hora de detectar, prevenir y resolver Resultados Negativos de la Medicación causados por las interacciones medicamentosas, durante la fase de estudio de la metodología Dader, o en la fase de dispensación de los medicamentos antirretrovirales. Adicionalmente, a través de este software se pretende aumentar la eficacia, la eficiencia y la seguridad de la intervención en la atención farmacéutica a pacientes infectados con VIH/SIDA, y a su vez, se convertirá en un aporte para el desarrollo y el reconocimiento de los farmacéuticos en su rol del profesional del área de la salud.



### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Podría un software facilitar la detección y el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas?

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivo General**

Diseñar un programa que facilite la detección y el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas de los antirretrovirales.

#### **4.2 Objetivos Específicos**

- Recopilar información sobre las interacciones medicamentosas producidas por los antirretrovirales a través de una búsqueda bibliográfica.
- Clasificar las interacciones medicamentosas generadas por los antirretrovirales teniendo en cuenta los criterios de gravedad y probabilidad de ocurrencia de la misma.
- Diseñar un programa informático para facilitar el análisis y la interpretación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas inducidas o asociadas con los antirretrovirales.

## 5. METODOLOGÍA

El presente trabajo se desarrolló en dos fases, en la primera fase se elaboró un marco conceptual a través de una **revisión bibliográfica de la literatura biomédica** de las interacciones medicamentosas y su posterior sistematización dependiendo de los criterios de clasificación establecidos para el presente estudio; y en la segunda fase se **diseñó y se desarrolló una propuesta de software** para facilitar la interpretación, el análisis y la toma de decisiones más pertinente, coherente y eficaz posible, conforme a la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas presentadas con antirretrovirales en un paciente específico.

### 5.1 Primera fase. Búsqueda bibliográfica y clasificación de las interacciones medicamentosas

#### 5.1.1 Fuentes de información

Para la búsqueda de información se realizó una revisión bibliográfica entre enero de 1996 y diciembre de 2014 de los aspectos farmacológicos, clínicos y tecnológicos relacionados con el tema de las interacciones medicamentosas en pubmed. La búsqueda fue complementada con otros artículos de relevancia en el tema.

#### 5.1.2 Criterios de búsqueda:

Para la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos Mesh:

- Antirretroviral agents and drug interactions.
- Antirretroviral agents and herb-drug interactions.
- Antirretroviral agents and food-drug interactions.

De estudios realizados en humanos, publicados en inglés o español y con acceso a texto completo.

#### 5.1.3 Clasificación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas

*La clasificación se fundamentó de acuerdo a la combinación de: la **gravedad** del RNM causado por la interacción y por la **probabilidad** de la aparición de la interacción medicamentosa, tal como se muestra en la tabla 1.<sup>36</sup>*

## **5.2 Segunda Fase. Diseño y elaboración del programa informático.**

Con los datos recopilados de la búsqueda bibliográfica, se crearon las bases de datos, las cuales se conformaron por tablas que contienen:

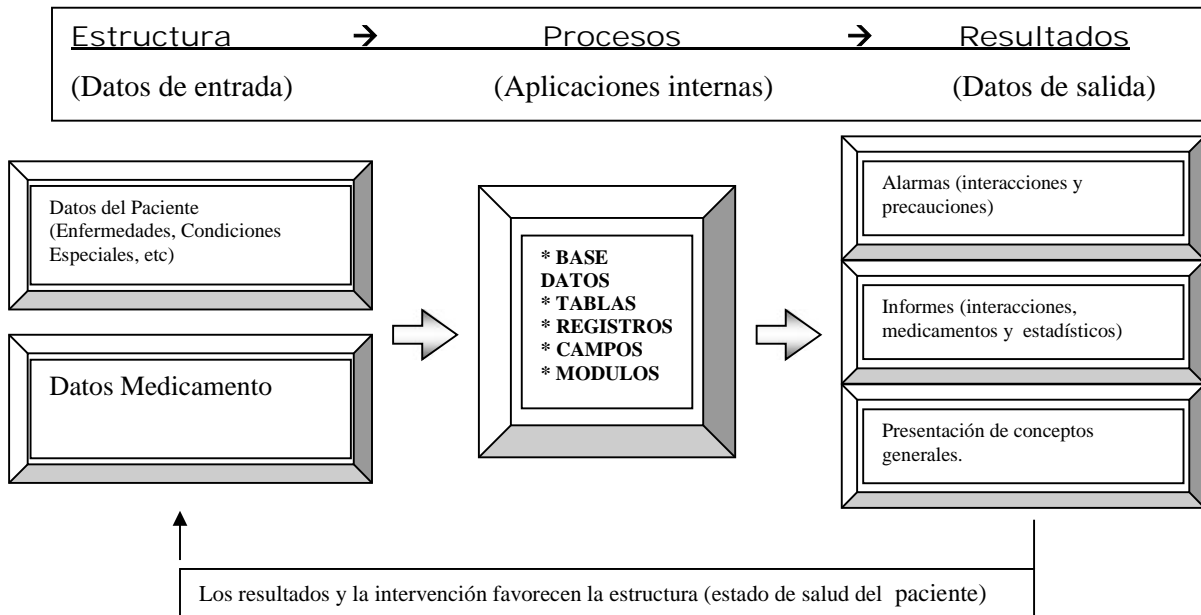
- Registros de medicamentos.
- Registros de enfermedades.
- Campos de características de situaciones especiales (ejemplo:, embarazo, alteraciones renales o hepáticas).
- Datos asociados a dicha interacción o precaución: Cantidad y calidad del soporte bibliográfico de la interacción o precaución.
- Información de interacciones medicamentosas: Interacciones y Precauciones.

### **5.2.1 Estructura de elaboración**

El software se elaboró de acuerdo a las siguientes características:

- Lenguajes de Programación:
  - Visual Basic 6.0
  - Visual Studio Versión ASP.NET
- Bases de datos:
  - Microsoft Access
  - MySQL Server
- Generador de Reportes
  - Cristal Report
- Aplicativos
  - Generador de alertas
  - Generador de Informes
- Sistemas de apoyo
  - Integridad de datos
  - Manejo en red

**5.3 Diagrama del contexto general del software de interacciones medicamentosas**



## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Revisión bibliográfica de la literatura biomédica.**

#### **CONCEPTO, TIPO Y MECANISMO DE INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS<sup>36</sup>**

En un paciente infectado con el VIH/sida, una interacción medicamentosa corresponde a una modificación no terapéutica en la magnitud o duración del efecto farmacológico de un medicamento utilizado en este grupo de pacientes, asociada a la aparición de problemas de ineffectividad o de inseguridad y a la administración previa o simultánea de otro medicamento (interacciones medicamento-medicamento), incluyendo los productos fitoterapéuticos (interacciones medicamento-fitoterapéuticos), un alimento (interacciones medicamento-alimento) o por una condición fisiológica o patológica concomitante en el paciente (interacciones medicamento-enfermedad)<sup>36</sup>. Si la modificación no terapéutica en el efecto se atribuye fundamentalmente a que el medicamento, fitoterapéutico, alimento o estado fisiológico o patológico genera un cambio en los niveles plasmáticos del fármaco, el mecanismo farmacológico de la interacción es farmacocinético (interacciones farmacocinéticas). Mientras que se considera que es farmacodinámico (interacciones farmacodinámicas), si la modificación en el efecto del fármaco ocurre sin cambios en sus concentraciones plasmáticas<sup>43,44</sup>

Desde una perspectiva farmacológica precisa, algunas interacciones podrían llevar a una modificación deseable o buscada del efecto terapéuticamente (como el caso de la combinación de dosis bajas de ritonavir –100 a 200 mg– con lopinavir)<sup>45,46,47</sup>. Sin embargo, se considera que, desde un enfoque de riesgo, el esfuerzo se debe enfocar a las interacciones con alta probabilidad de causar problemas de ineffectividad o de inseguridad de la farmacoterapia<sup>36</sup>.

#### **PROPUESTA UTILIZADA PARA ESTABLECER Y EVALUAR LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH/SIDA<sup>36</sup>**

En general, el análisis y la decisión de la relevancia clínica de una interacción de mecanismo farmacodinámico son relativamente fáciles, debido a que el proceso se fundamenta en el conocimiento del mecanismo de acción y efectos (terapéuticos y adversos) de los fármacos,

complementado con la definición y seguimiento de parámetros relacionados con la efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa. Por el contrario, en el caso de las interacciones farmacocinéticas, el proceso es más complejo y requiere conocimientos farmacológicos, farmacoterapéuticos y clínicos más amplios. A continuación, se ajusta una propuesta existente para cumplir con esta tarea de forma general<sup>36</sup>, en el caso de las interacciones en pacientes con VIH/sida.

- a. Identificación y verificación de si alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente se considera de margen o índice terapéutico estrecho

Por sus características farmacológicas y clínicas, los medicamentos antirretrovirales se pueden considerar medicamentos de estrecho índice terapéutico. En el caso de los inhibidores de proteasa (IP) y de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), aunque polémico (por la amplia intravariabilidad farmacocinética<sup>48</sup>) existen concentraciones plasmáticas que han sido relacionadas con la máxima eficacia y seguridad (margen terapéutico), lo que permite rotularlos como medicamentos de estrecho margen terapéutico, muestra posibles beneficios de monitorizar sus niveles plasmáticos<sup>49,50</sup> y permite establecer que en todo paciente en tratamiento con IP o ITINN existe una amplia probabilidad de ocurrencia de interacciones de relevancia clínica. En la tabla I se presentan las concentraciones aceptadas como margen terapéutico de los IP e ITINN. Adicionalmente, algunos de los medicamentos utilizados en este grupo de pacientes para el tratamiento o prevención de infecciones oportunistas o enfermedades asociadas, por ejemplo la rifampicina o la rifabutina, los anticonvulsivantes, las estatinas, los antidepresivos, los antihipertensivos y los antiarrítmicos, entre otros, se consideran también de estrecho margen terapéutico<sup>51</sup>.

**Tabla 2. Concentraciones plasmáticas que definen el margen terapéutico de algunos antirretrovirales** <sup>48,49,50</sup>

Fármaco	Margen terapéutico (ng/ml)
Saquinavir	250-600
Ritonavir (solo)	150-2.100
Indinavir	100-1.000
Nelfinavir <sup>a</sup>	800-3.000
Amprenavir	400-2.200
Lopinavir/ritonavir	1.000-9.000
Atazanavir	150-1.000
Tipranavir	6.500-50.000
Nevirapina	Cmin 3.500
Efavirenz	1.000-4.000
Delavirdina	Información limitada

- <sup>a</sup>Cuantificado en su metabolito activo (M8). Cmin. Concentración mínima

- b. Identificación y verificación de si la eliminación sistémica de alguno de los medicamentos que utiliza o utilizará el paciente es fundamentalmente por vía hepática.

La vía principal de eliminación de los IP y los ITINN es hepática y, por ello, las interacciones farmacocinéticas son relevantes; mientras que en el caso de los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o de nucleótidos (ITIAN), debido a que se eliminan fundamentalmente por vía renal, las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica son menos frecuentes. Sin embargo, entre los ITIAN, el abacavir es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la zidovudina por la glucoronil-transferasa, lo que puede llevar a que estos dos fármacos tengan interacciones relacionadas con modificaciones en la actividad de las respectivas enzimas. Adicionalmente, del tenofovir existe evidencia de su capacidad de modificar el metabolismo del atazanavir, mientras que los niveles y efectos de este ITIAN pueden ser alterados por el atazanavir y lopinavir/ritonavir. Complementariamente, la eliminación sistémica de algunos medicamentos, considerados de margen o índice terapéutico estrecho y de uso común en los pacientes con VIH/sida, ocurre por metabolismo hepático y, por tanto, es probable la aparición de interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica. De

nuevo las rifamicinas, anticonvulsivantes, las estatinas y los antidepresivos servirían para ilustrar esta característica.

- c. Determinación del efecto de inhibición o inducción en los niveles del fármaco posiblemente afectado El cumplimiento adecuado de esta etapa requiere del cumplimiento de tres pasos.

Identificación de la isoenzima de la familia del complejo enzimático CYP450 responsable de la biotransformación del fármaco cuyo metabolismo puede ser alterado En los sitios web: <http://www.drug-interactions.com/> y <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm/> se puede encontrar una lista detallada y actualizada de las principales isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), acompañada de sus sustratos, inhibidores e inductores más comunes. En el caso de los IP e ITINN su metabolismo sistémico ocurre fundamentalmente por la CYP3A4. Adicionalmente, existen otros medicamentos de uso común en pacientes con VIH/sida que son metabolizados por las familias CYP3 o CYP2.

- d. Identificación de los fármacos que modifican (estimulan o inhiben) la capacidad metabólica de las familias CYP3 y CYP2

La rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y el hipérico tienen la propiedad de inducir la actividad de estas dos subfamilias. Por su parte, los antifúngicos azoles, macrólidos, antagonistas del calcio, inmunosupresores y zumo de pomelo, inhiben la CYP3. En este mismo sentido, los antirretrovirales tienen la propiedad de modificar la actividad de la familia CYP3 y, en menor medida, de la CYP2, como es el caso de los IP (inhibidores básicamente de la CYP3A4). Entre los ITINN, la delavirdina se comporta principalmente como inhibidor enzimático de la CYP3A4; mientras que el efavirenz (CYP3A4) y la nevirapina (CYP3A4 y CYP2B6) lo hacen como inductores (en algunos casos, el efavirenz puede generar inhibición de isoenzimas de las CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19).

- *Definición de la posibilidad de que la interacción en el metabolismo sea en un solo sentido o en ambos (bidireccional) y afecte los niveles y efectos de los dos fármacos implicados.*

Debido a la necesidad de utilizar en este grupo de pacientes de forma simultánea medicamentos que inhiben (macrólidos y antifúngicos azoles, por ejemplo) o inducen



(rifampicina y carbamazepina, por ejemplo) con los IP y/o los ITINN, es probable que se presente esta situación.

- *Evaluación de posibles cambios bidireccionales en la biodisponibilidad de los medicamentos, fundamentalmente administrados por vía oral.*

Cambios el metabolismo presistémico (por inhibición o inducción de la subfamilia CYP3A extrahepática o hepática), en la actividad de la glicoproteína-P (Gp-P) o en el pH gastrointestinal pueden afectar la cantidad absorbida y efectos de algunos antirretrovirales. A su vez, los antirretrovirales, principalmente los IP, pueden modificar la biodisponibilidad y efectos de algunos fármacos, básicamente por inhibición del metabolismo presistémico y, en menor medida, de la actividad de la Gp-P. Por su parte, la didanosina, especialmente su forma farmacéutica con solución buffer, puede cambiar el pH gastrointestinal y la cantidad absorbida de algunos fármacos.

e. Determinación del nivel de relevancia clínica

El análisis de la relevancia debe concluir con la determinación del nivel de relevancia clínica (con base en la gravedad y probabilidad de ocurrencia de la interacción), la probabilidad de aparición de la interacción se establece en 3 categorías –definida, probable o posible–, mientras que la gravedad de la interacción se divide en 3 categorías: grave, moderada o leve<sup>3</sup>. En los casos de las interacciones nivel 1 (riesgo muy alto) se considera contraindicada “de forma absoluta” la utilización simultánea de los fármacos, mientras que en las interacciones nivel 2 se recomienda evitar la administración conjunta o, en su defecto, ajustar la pauta del medicamento afectado y valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.

### 6.1.1. Resultados de búsqueda de información biomédica.

Con la estrategia de búsqueda se identificaron 952 artículos, de los que se accedió al texto completo de 749, de los cuales 446 aportaban interacciones medicamentosas de antirretrovirales, segmentados en varias revisiones<sup>52,53,54</sup> y complementadas con 67 artículos de interés en el tema. En la figura 1 se presenta el detalle del flujo de la revisión.

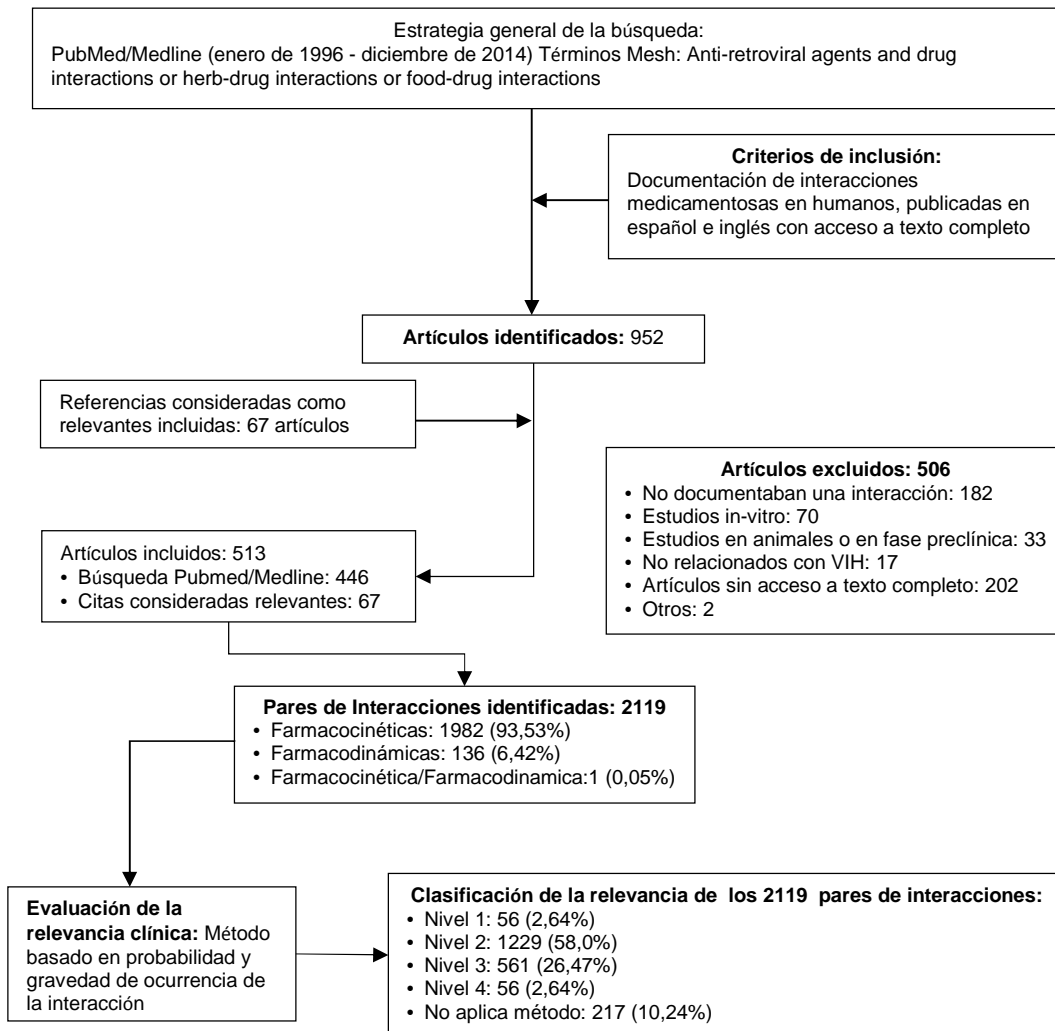


Figura 1. Esquema general del flujo y detalle del resultado de artículos identificados y seleccionados para la revisión.

Los medicamentos antirretrovirales identificados en las interacciones medicamentosas, se Muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Medicamentos Antirretrovirales implicados con las interacciones medicamentosas**

<b>Grupo de Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos no nucleósidos.</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz</li> <li>• Nevirapina</li> <li>• Rilpivirina</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Delavirdina</li> <li>• Etravirina</li> <li>• Lersivirina</li> </ul>
<b>Grupo de Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos nucleósidos.</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir</li> <li>• Didanosina</li> <li>• Estavudina</li> <li>• Tenofovir</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudina</li> <li>• Emtricitabina</li> <li>• Lamivudina</li> </ul>
<b>Grupo de Inhibidores de la Proteasa</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amprenavir</li> <li>• Atazanavir</li> <li>• Indinavir</li> <li>• Lopinavir/ritonavir</li> <li>• Darunavir</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nelfinavir</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Fosamprenavir</li> <li>• Saquinavir</li> <li>• Tipranavir</li> </ul>
<b>Inhibidores de Integrasa</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elvitegravir</li> </ul>
<b>Inhibidores de entrada y de fusión</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maraviroc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfuvirtide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vicriviroc</li> </ul>
<b>Extensor Farmacocinético</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cobicistat</li> </ul>		

Con este grupo de antirretrovirales se identificaron 2.119 parejas de Interacciones Medicamentosas, las cuales en su mayoría son interacciones medidas por mecanismo Farmacocinético, y por tipo las que prevalecen son las interacciones medicamento-medimento.

Estos detalles se pueden observar en la tabla # 4.

**Tabla 4. Características de las interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida.**

<b>Cuadro resumen de las interacciones medicamentosas encontradas</b>						
<b>Total parejas de interacciones</b>	<b>2119 (100,0)</b>					
<b>Mecanismo farmacocinético, n (%)</b>	<b>1982 (93,53)</b>					
Inhibición enzimática, n (%)	1409 (66,5)					
Inducción enzimática, n (%)	466 (22,0)					
Cambio en biodisponibilidad, n (%)	97 (4,6)					
Inducción/inhibición enzimática, n (%)	10 (0,5)					
<b>Mecanismo farmacodinámico, n (%)</b>	<b>136 (6,4)</b>					
Sinergismo, n (%)	114 (5,4)					
Antagonismo, n (%)	22 (1,0)					
<b>Mecanismo Farmacocinético/ farmacodinámico, n (%)</b>	<b>1 (0,05)</b>					
	<b>Nivel de la relevancia clínica de la interacción medicamentosa</b>					
<b>Tipo de interacción</b>	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	No aplica	Total, n (%)
Medicamento/medicamento, n (%)	45(2,12)	1208(57,01)	509(24,02)	51(2,41)	193(9,11)	2006(94,67)
Medicamento /fitoterapéutico, n (%)	0(0,0)	5(0,24)	16(0,76)	0(0,0)	0 (0,0)	21(0,99)
Medicamento /enfermedad, n (%)	0(0,0)	8(0,38)	19(0,90)	5(0,24)	21(0,99)	53(2,50)
Medicamento /condiciones especiales, n (%)	0(0,0)	2(0,09)	3(0,14)	0(0,0)	0 (0,0)	5(0,24)
Medicamento /alimentos, n (%)	0(0,0)	2(0,09)	3(0,14)	0(0,0)	0 (0,0)	5(0,24)
Medicamento /drogas de abuso, n (%)	11(0,52)	4(0,19)	11 (0,52)	0(0,0)	3(0,14)	29(1,37)
<b>Total, n (%)</b>	<b>56(2,64)</b>	<b>1229(58,00)</b>	<b>561(26,47)</b>	<b>56(2,64)</b>	<b>217(10,24)</b>	<b>2119(100,00)</b>

De este grupo, 2006 (94,67%) parejas de interacciones correspondieron a interacciones medicamento/medicamento y 113 (5,33%) a interacciones de medicamentos con fitoterapéuticos, enfermedades, condiciones especiales, alimentos o drogas de abuso. Del total de las 2119 interacciones, 1982 (93,53%) fueron farmacocinéticas, mediadas principalmente por la inhibición enzimática 1409 (66,49%); mientras que de las 136 (6,42%) farmacodinámicas, 114 se debieron a sinergismo. Con respecto al nivel de relevancia clínica, 1285 interacciones (60,64%) fueron catalogadas con mayor riesgo de generar problemas de efectividad y seguridad de los medicamentos antirretrovirales: 56 (2,64%) de nivel 1 y 1229 (57,99%) de nivel 2.

Dado que las interacciones de nivel 1 y 2, son las de mayor relevancia clínica, se presentará a continuación una serie de tablas (tablas 5,6,7,8,9,10 y 11) en las cuales se detallaran los medicamentos implicados, el nivel de relevancia y la explicación de la misma.

**Tabla 5. Interacciones medicamentosas de carácter inhibitorio relacionadas con inhibidores de proteasa.**

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Alimentos</b>			
Zumo de pomelo <sup>55</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	El zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los lopinavir/r - Monitorizar parámetros de seguridad del lopinavir/r, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Analgésicos opiáceos</b>			
Buprenorfina <sup>56,57</sup>	APV/ATV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la buprenorfina - Monitorizar parámetros de seguridad de la buprenorfina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Dihidrocodeína <sup>56,57</sup>	DRV/IDV/RTV/TPV/LPV/NFV/SQV/APV/FPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dihidrocodeína - Monitorizar parámetros de seguridad de la dihidrocodeína, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Hidrocodona <sup>56,57</sup>	DRV/IDV/RTV/TPV/LPV/NFV/SQV/APV/FPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dihidrocodeína - Monitorizar parámetros de seguridad de la dihidrocodeína, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Oxicodona <sup>56,57</sup>	DRV/IDV/RTV/TPV/LPV/NFV/SQV/APV/FPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la oxicodona - Monitorizar parámetros de seguridad de la oxicodona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Anestésicos</b>			
Alfentanilo <sup>58</sup>	SQV	2: riesgo alto	El saquinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del alfentanilo - Monitorizar parámetros de seguridad del alfentanilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Propoxifeno <sup>59</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del propoxifeno - Monitorizar parámetros de seguridad del propoxifeno, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Tramadol <sup>59</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del tramadol - Monitorizar parámetros de seguridad del tramadol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>Anestésico/benzodiacepina</b>			
Alprazolam 43,51,54,60,61,62,63,64,65,66, 67,68,69,70, 71,72,73	DRV/IDV/RTV/TPV/ LPV/NFV/SQV/APV/ FPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del alprazolam, aumentando la probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular - Monitorizar parámetros de seguridad del alprazolam. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP.
Midazolam 19,51,58,60,74,75,76,77,78,56,5 7,64,65,66,67,68,69,71,43,72,73 ,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88, 89,90,91,92,93,94,95,96	DRV/IDV/SQV/LPV/ NFV/ATV/APV/FPV/ TPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del midazolam, aumentando la probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular - Monitorizar parámetros de seguridad del midazolam. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP.
<b>Ansiolítico/benzodiacepina</b>			
Clonazepam <sup>61</sup>	APV/ ATV/ FPV/ IDV/LPV/NFV/RTV/S QV/	2: riesgo alto	Los inhibidores de proteasa pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del clonazepam - Monitorizar parámetros de seguridad del clonazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Diazepam <sup>58,61,62,70, 74,77</sup>	APV/IDV/ATV/DRV/ FPV/LPV/NFV/SQV/ TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del diazepam, aumentando el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad del diazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Ansiolítico/fenotiazinas</b>			
Tioridazina <sup>58,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la tioridazina - Monitorizar parámetros de seguridad de la tioridazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario. Considerar como uso alternativo la olanzapina.
<b>Antianginoso/antiarrítmicos</b>			
Metoprolol <sup>58</sup>	RTV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metoprolol, generando hipotensión y bradicardia en los pacientes - Monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardiaca y ajustar la dosis del metoprolol.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Sotalol <sup>58</sup>	SQV	2: riesgo alto	El saquinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del sotalol, y a su vez, el sotalol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del saquinavir - Monitorizar parámetros de seguridad de saquinavir y de sotalol, ajustar las dosis o evitar el uso concomitante de estos dos medicamentos.
<b>Antiarrítmicos</b>			
Amiodarona 51,56,57,58,64,65,66,67,68, 69,70,71,72,73,76,77, 79, 80,81,82,83,84,85,86,87,88, 89,90,91,92,93,94,95,96	DRV/IDV/RTV/TPV/ LPV/NFV/SQV/APV/ FPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la amiodarona, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial gastrointestinales, musculares y en la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la amiodarona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Dofetilida <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dofetilida, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial gastrointestinales, musculares y en la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la dofetilida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Dronedarona <sup>61</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dronedarona - Monitorizar parámetros de seguridad de la dronedarona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Encainida <sup>58</sup>	IDV	2: riesgo alto	El indinavir puede inhibir la CYP2D6 y aumentar levemente las concentraciones de la encainida - Monitorizar parámetros de seguridad de la encainida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Flecainida 51,56,57,64,65,66,67,68, 69, 71,72,73,75,,79, 80,81,82,83,84,85,86,87,88, 89,90,91,92,93,94,95,96,97	DRV/RTV/LPV/TPV/ IDV/NFV/ATV/APV/ FPV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la flecainida aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la flecainida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lidocaína <sup>58,61,75,77,97</sup>	APV/IDV/ATV/DRV/ FPV/LPV/NFV/SQV/ TPV/RTV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la lidocaína, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la lidocaína, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Mexiletina <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la mexiletina - Monitorizar parámetros de seguridad de la mexiletina, una disminución de la dosis puede ser necesario.
Procainamida <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la procainamida, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la conducción cardiaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la procainamida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Propafenona <sup>51,58,61,75,97,98</sup>	APV/ATV/DRV/FPV/IDV/NFV/SQV/RTV/LPV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la propafenona - Monitorizar parámetros de seguridad de la propafenona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Quinidina <sup>51,58,61,97,99</sup>	APV/ATV/DRV/FPV/IDV/NFV/SQV/RTV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la quinidina - Monitorizar parámetros de seguridad de la quinidina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiasmático/beta 2 agonista</b>			
Salmeterol <sup>62</sup>	APV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del salmeterol - Monitorizar parámetros de seguridad del salmeterol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiasmático/ corticosteroide</b>			
Budesonida <sup>61,100,101,102,103</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la budesonida, y a su vez, la budesonida puede disminuir las concentraciones plasmáticas del amprenavir. - Monitorizar parámetros de seguridad de la budesonida al igual que la efectividad del amprenavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Fluticasona <sup>51,58,62,64,65,66,67,68,69,75,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,99,100,103,104,105,106.</sup>	APV/ATV/DRV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar la concentración plasmática de la fluticasona, e incluso llevar a la aparición de síndrome Cushing, especialmente en niños - Monitorizar parámetros de seguridad de la fluticasona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Triamcinolona <sup>107,108,109</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la triamcinolona generando hipercortisolismo - Monitorizar parámetros de seguridad de la triamcinolona, monitorizar los niveles de cortisol y sí es necesario suspender la triamcinolona.



Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>Antibiótico/macrólidos</b>			
Claritromicina <sup>58,61,74,99,110,111</sup>	SQV/ATV/IDVLPV/NFV/RTV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP aumentar las concentraciones plasmáticas de la claritromicina, y a su vez, la claritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas del IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y la claritromicina, se recomienda utilizar máximo 1 gramo de claritromicina. En general, se considera que se debería evitar la utilización simultanea de claritromicina con inhibidores por excelencia de la CYP3A4.
Eritromicina <sup>58,59,110,111</sup>	SQV/ATV/IDV/LPV/NFV/RTV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la eritromicina, y a su vez, la eritromicina puede aumentar las concentraciones plasmáticas del IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad. Los macrólidos pueden aumentar el intervalo QTc en el electrocardiograma - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y la eritromicina, se recomienda utilizar máximo 1 gramo de eritromicina. En general, se considera que se debería evitar la utilización simultanea de eritromicina con inhibidores por excelencia de la CYP3A4.
<b>Antibiótico/tetraciclinas</b>			
Doxiciclina <sup>59,112</sup>	ATV/IDV	2: riesgo alto	La doxiciclina puede aumentar las concentraciones plasmáticas del atazanavir e indinavir - Monitorizar parámetros de seguridad de estos IP, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Anticoagulante oral</b>			
Rivaroxaban <sup>74</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir y ritonavir pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del rivaroxaban generando riesgo de hemorragias - Monitorizar parámetros de seguridad del rivaroxaban, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Warfarina 56·57·64·65· 66·67·68·69·71·72·73· 79·80·81·82·83·84·85· 86·87·88·89·90·91· 92·93·94·95·96, <sup>113,114</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/NFV/SQV/LPV/TPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la warfarina generando riesgo de hemorragias - Monitorizar parámetros de seguridad de la warfarina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Rivaroxaban <sup>115</sup>	DRV	1: riesgo muy alto	El darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del rivaroxaban y se pueden aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal- monitorizar parámetros de seguridad del rivaroxaban, en especial sangrado gastrointestinal. Evitar en lo posible la combinación.
<b>Anticonceptivo</b>			
Etonogestrel <sup>116</sup>	LPV/r	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede aumentar las concentraciones plasmáticas del etonogestrel - Monitorizar parámetros de seguridad del etonogestrel, un ajuste en la dosis puede ser necesario. Además de utilizar un método de anticoncepción alternativo.
<b>Anticonvulsivante</b>			
Carbamazepina 62,75,77	DRV	2: riesgo alto	El darunavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina - Monitorizar parámetros de seguridad de la carbamazepina.
<b>Antidepresivo atípico</b>			
Mirtazapina <sup>60,73,93,94,95,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/NFV/SQV/TPV/LPV/RTV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la mirtazapina - Monitorizar parámetros de seguridad de la mirtazapina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Nefazodona <sup>73,93,94,95,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/NFV/SQV/TPV/RTV/LPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nefazodona - Monitorizar parámetros de seguridad de la nefazodona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Trazodona <sup>58,60,61,73,93,94,95,97,,117.</sup>	APV/FPV/IDV/NFV/SQV/TPV/RTV/LPV	2: riesgo alto	Los IP pueden inhibir el metabolismo de la trazodona, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad, especialmente disminución de la conducción y paro cardíaco, como el aumento de efectos anticolinérgicos (estreñimiento, boca seca, retención urinaria) - Monitorizar parámetros de seguridad de la trazodona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Vilazodona <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la vilazodona - Monitorizar parámetros de seguridad de la vilazodona, se puede disminuir la dosis a 20 mg una vez al día.
<b>Antidepresivo tricíclico</b>			
Amitriptilina <sup>58,60,73,93,94,95</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/SQV/TPV/LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la amitriptilina - Monitorizar parámetros de seguridad de la amitriptilina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Clomipramina <sup>60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/ RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la clomipramina - Monitorizar parámetros de seguridad de la clomipramina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Desipramina <sup>60,73,93,94,95,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ NFV/SQV/TPV/LPV/ RTV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la desipramina -Monitorizar parámetros de seguridad de la desipramina, en lo posible evitar la combinación.
Doxepina <sup>60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/RTV /SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la doxepina - Monitorizar parámetros de seguridad de la doxepina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Imipramina <sup>58,60</sup>	APV/ATV/SQV/FPV/ IDV/LPV/RTV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la imipramina- Monitorizar parámetros de seguridad de la imipramina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Nortriptilina <sup>60,73,92,93,94,95</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ NFV/SQV/TPV/RTV/ LPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nortriptilina - Monitorizar parámetros de seguridad de la nortriptilina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo/inhibidor de la recepción de noradrenalina/serotonina</b>			
Desvenlafaxina <sup>97,118</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la desvenlafaxina - Monitorizar parámetros de seguridad de la desvenlafaxina, un ajuste en la dosis podría ser necesario.
Duloxetina <sup>60,97</sup>	APV/ATV/DRV/FPV/ IDV/LPV/NFV/RTV/ SQV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la duloxetina- Monitorizar parámetros de seguridad de la duloxetina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Venlafaxina <sup>66,73,95,97,117</sup>	SQV/LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden inhibir la CYP2D6 y con ello el metabolismo de la venlafaxina, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad - Monitorizar parámetros de seguridad de la venlafaxina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo/ inhibidor selectivo de la recepción de serotonina</b>			
Fluoxetina <sup>60,63,66,71,72,73,117</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden inhibir el metabolismo de la fluoxetina, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad – Monitorizar parámetros de seguridad de la fluoxetina, una disminución de dosis puede ser necesario

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Fluvoxamina <sup>60,66, 73,95</sup>	FPV/IDV/NFV/SQV/TPV/LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden inhibir la CYP2D6 y con ello el metabolismo de la fluvoxamina, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad de los ISRS (síndrome serotoninérgico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la fluvoxamina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
Paroxetina <sup>60,66, 71,72,73</sup>	APV/ATV/IDV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la paroxetina - Monitorizar parámetros de seguridad de la paroxetina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Sertralina <sup>60,66, 71,72,73</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la sertralina - Monitorizar parámetros de seguridad de la sertralina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidiabético/gliptinas</b>			
Linagliptina <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la linagliptina - Monitorizar parámetros de seguridad de la linagliptina, considerar el uso de sitagliptina.
Saxagliptina <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la saxagliptina - Monitorizar parámetros de seguridad de la saxagliptina, un ajuste en la dosis puede ser necesario. La dosis de saxagliptina debe limitarse a 2.5 mg/día.
<b>Antidiabético/meglitinidas</b>			
Nateglinida <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nateglinida - Monitorizar parámetros de seguridad de la nateglinida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Repaglinida <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la repaglinida - Monitorizar parámetros de seguridad de la repaglinida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidiabético/tiazolidinedionas</b>			
Pioglitazona <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	El amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la pioglitazona - Monitorizar parámetros de seguridad de la pioglitazona, un ajuste en la dosis puede ser necesario. Considerar el uso de rosiglitazona.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antihipertensivo/ bloqueador de canales de calcio</b>			
Bepridil <sup>61, 97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del bepridil - Monitorizar parámetros de seguridad del bepridil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Diltiazem <sup>43,56,57,58, 64,65,66,67,68,69,71,72,73, ,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88, 89,90,91,92,93,94,95,96</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del diltiazem - Monitorizar parámetros de seguridad del diltiazem, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lacidipina <sup>61</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la lacidipina generando hipotensión y bradicardia en los pacientes - Monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y ajustar la dosis de la lacidipina.
Verapamilo <sup>43,56,57,64,65,66,67,68,69,71,7 2,73,79,80,81,82,83,84,85,86,87 ,88,89,90,91,92,93,94,95,96</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del verapamilo - Monitorizar parámetros de seguridad del verapamilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antihistamínico/anti-H1</b>			
Astemizol <sup>43,56,57,58, 64,65,66,67,68,69,71,72,73,79,8 0,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90 ,91,92,93,94,95,96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	1: riesgo muy alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones del astemizol, aumentando la probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo- Monitorizar parámetros de seguridad del astemizol, evitar en lo posible la combinación.
<b>Anti-infeccioso/antiparasitario</b>			
Metronidazol <sup>59</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/RTV/SQV/ TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metronidazol - Monitorizar parámetros de seguridad del metronidazol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiinflamatorio esteroideo</b>			
Prednisolona <sup>59,100, 108</sup>	RTV	1: riesgo muy alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la prednisolona - Monitorizar parámetros de seguridad de la prednisolona, evitar en lo posible la combinación.
<b>Anti leproso</b>			
Dapsona <sup>58</sup>	SQV	2: riesgo alto	El saquinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la dapsona - Monitorizar parámetros de seguridad de la dapsona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>Antimaláricos</b>			
Artesunato <sup>77,98</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar el área bajo la curva del artesunato en un 28% - Monitorizar parámetros de seguridad del artesunato, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lumefantrina <sup>75,77,119,120,121,122</sup>	DRV/LPV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la lumefantrina - Monitorizar parámetros de seguridad de la lumefantrina, en especial el aumento del intervalo QT. Un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimaláricos/aminoquinolona</b>			
Cloroquina <sup>123</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la cloroquina - Monitorizar parámetros de seguridad de la cloroquina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimicótico</b>			
Ketoconazol <sup>59,61,99,106,124,125,126,127</sup>	ATV/IDV/LPV/NFV/RTN/SQV/TPV	2: riesgo alto	Estos IPs pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del ketoconazol, y a su vez, el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y el ketoconazol, se recomienda utilizar máximo una dosis de 200 mg/día de ketoconazol.
Itraconazol <sup>59,61,99,125,126,127</sup>	ATV/IDV/LPV/NFV/RTN/SQV/TPV	2: riesgo alto	Estos Ip pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del itraconazol, y a su vez, el itraconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y el itraconazol, se recomienda utilizar máximo una dosis de 200 – 400 mg/día de itraconazol.
Fluconazol <sup>59,61,124,125,126,127</sup>	ATV/IDV/LPV/NFV/RTN/SQV/TPV	2: riesgo alto	Estos Ip pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fluconazol, y a su vez, el fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y el fluconazol.

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
Posaconazol <sup>124,125</sup>	ATV/RTV	2: riesgo alto	El posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del atazanavir y el ritonavir, mientras que el ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del posaconazol. Monitorizar parámetros de seguridad del atazanavir o ritonavir, al igual que de posaconazol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimigrañoso/alcaloides del ergot</b>			
Dihidroergotamina 19,43,79,81,82,87,93,94.	DRV/IDVTPV/ATV/ APV/FPV/NFV/LPV/ RTV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dihidroergotamina, aumentando la probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares - Monitorizar parámetros de seguridad de la dihidroergotamina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ergonovina <sup>56,57,58,74,77,64,65,66,67,68,69,71,72,73,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96</sup>	DRV/IDVTPV/ATV/ APV/FPV/NFV/LPV/ RTV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ergonovina, aumentando la probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares - Monitorizar parámetros de seguridad de la ergonovina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ergotamina <sup>56,57,58,74,77,64,65,66,67,68,69,71,72,73,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ergotamina aumentando la probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares - Monitorizar parámetros de seguridad de la ergotamina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
Metilergonovina 19,79,81,87,93,94.	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la metilergonovina aumentando la probabilidad de aparición de ergotismo: hipertensión arterial, nerviosismo, alucinaciones, convulsiones, alteraciones gastrointestinales y musculares - Monitorizar parámetros de seguridad de la metilergonovina, una disminución en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antineoplásico</b>			
Irinotecan <sup>58,77,99.</sup>	ATV/NFV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden aumentar las concentraciones del irinotecan - Monitorizar parámetros de seguridad del irinotecan, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Vincristina <sup>128</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede aumentar la concentración máxima de la vincristina - Monitorizar parámetros de seguridad de la vincristina, una disminución de la dosis puede ser necesaria.
Vincristina <sup>128,129</sup>	SQV	1: riesgo muy alto	El saquinavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la vincristina - Monitorizar parámetros de seguridad de la vincristina, evitar en lo posible la combinación.
<b>Antipsicótico/atípico</b>			
Clozapina <sup>56.</sup>	IDV/SQV/RTV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la clozapina - Monitorizar parámetros de seguridad de la clozapina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Risperidona <sup>60,61, 62,70,97</sup>	APV/ATV/FPV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la risperidona - Monitorizar parámetros de seguridad de la risperidona (disonía, parkinsonismo), un ajuste en la dosis puede ser necesario. Considerar el uso de olanzapina.
Ziprasidona <sup>58,97,117</sup>	LPV/RTV/SQV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ziprasidona - Monitorizar parámetros de seguridad de la ziprasidona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antipsicótico/típico</b>			
Clorpromazina <sup>60,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la clorpromazina - Monitorizar parámetros de seguridad de la clorpromazina, se puede considerar el uso de la olanzapina.
Flufenazina <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la flufenazina- Monitorizar parámetros de seguridad de la flufenazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario. Considerar el uso alternativo de olanzapina.
Haloperidol <sup>58,60,97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del haloperidol - Monitorizar parámetros de seguridad del haloperidol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.



<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Iloperidona <sup>60,97,117</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la iloperidona, aumentando la posibilidad de prolongación del intervalo QT- Monitorizar parámetros de seguridad de la iloperidona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Perfenazina <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la perfenazina - Monitorizar parámetros de seguridad de la perfenazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Pimozida <sup>56,57,58,64,65,66,67,68,69,71,72,73,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la pimozida, generando mayor probabilidad de aparición de movimientos involuntarios, agitación, confusión, alteraciones en el comportamiento y taquicardia - Monitorizar parámetros de seguridad de la pimozida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/inhibidor de proteasa</b>			
Atazanavir <sup>58,99,130</sup>	SQV/TPV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del atazanavir - Monitorizar parámetros de seguridad del atazanavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Indinavir51	SQV/NVF	2: riesgo alto	Ambos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del indinavir - Monitorizar parámetros de seguridad del indinavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/ITIAN</b>			
Tenofovir <sup>113</sup>	ATV/LPV/DRV/SQV/FPV	2: riesgo alto	La coadministración de tenofovir con ATV, LPV, DRV y SQV aumentan las Concentraciones plasmáticas del tenofovir, mientras que el FPV la disminuye. Se recomienda ajustar pauta según combinación.
<b>ARV/ Inhibidor de integrasa</b>			
Raltegravir <sup>131</sup>	ATV	2: riesgo alto	El atazanavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del raltegravir - Monitorizar parámetros de seguridad del raltegravir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/ Inhibidor de fusión</b>			
Maraviroc <sup>131</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Los Ip pueden aumentar los niveles plasmáticos del maraviroc – Monitorizar parámetros de seguridad del maraviroc, un ajuste de dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Hipnótico/benzodiacepinas</b>			
Flurazepam <sup>58,61,77</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del flurazepam - Monitorizar parámetros de seguridad del flurazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Triazolam <sup>56,57,58,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del triazolam, aumentando la probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular- Monitorizar parámetros de seguridad del triazolam. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP.
Zaleplon <sup>60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del zaleplon - Monitorizar parámetros de seguridad del zaleplon, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Hipolipemiante/estatina</b>			
Lovastatina <sup>58,67,68,69,74,75,83,84,85,86,87,88,89,132</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la lovastatina, aumentando el riesgo de miopatías y rabdomiólisis - Monitorizar parámetros de seguridad de la lovastatina, también se debe evitar el uso de lovastatina o simvastatina en pacientes que utilicen ritonavir, atazanavir y saquinavir.
Atorvastatina <sup>61,67,68,69,83,84,85,86,87,88,89</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina, aumentando el riesgo de miopatías y rabdomiólisis - Monitorizar parámetros de seguridad de la simvastatina, se debe utilizar las dosis menores posibles y monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular; o utilizar estatinas con menor riesgo de sufrir este tipo de interacción, como es el caso de pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.
Simvastatina <sup>58,67,68,69,74,75,83,84,85,86,87,88,89,133</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la simvastatina, aumentando el riesgo de miopatías y rabdomiólisis - Monitorizar parámetros de seguridad de la simvastatina, se debe utilizar las dosis menores posibles y monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular; o utilizar estatinas con menor riesgo de sufrir este tipo de interacción, como es el caso de pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Inductor sueño/hipnóticos no barbitúricos</b>			
Eszopiclona <sup>60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la eszopiclona - Monitorizar parámetros de seguridad de la eszopiclona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Zolpidem <sup>58,60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del zolpidem - Monitorizar parámetros de seguridad del zolpidem, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Zopiclona <sup>60</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la zopiclona - Monitorizar parámetros de seguridad de la zopiclona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Inhibidor fosfodiesterasa</b>			
Sildenafil <sup>56, 57, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del sildenafil - Monitorizar los parámetros de seguridad del sildenafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Taladafil <sup>56, 57, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del taladafil - Monitorizar los parámetros de seguridad del taladafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Verdenafil <sup>56, 57, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96.</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/LPV/NFV/ATV/APV/FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del verdenafil - Monitorizar los parámetros de seguridad del verdenafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Inmunosupresor</b>			
Ciclosporina <sup>99, 134, 135, 136, 137</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ciclosporina, y a su vez, la ciclosporina puede aumentar las concentraciones plasmáticas del IP - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y de la ciclosporina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Sirolimus <sup>138</sup>	APV	2: riesgo alto	El amprenavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del sirolimus - Monitorizar los parámetros de seguridad del sirolimus, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Tacrolimus 99,121,133,134,136,137,139, 140	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/RTV/SQV/ TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del tacrolimus, y a su vez, el tacrolimus puede aumentar las concentraciones plasmáticas del IP - Monitorizar parámetros de seguridad del IP y del tacrolimus, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Procinético</b>			
Cisaprida <sup>56, 57, 58, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96</sup>	DRV/IDV/RTV/SQV/ LPV/NFV/ATV/APV/ FPV/TPV	2: riesgo alto	Estos IP pueden aumentar las concentraciones de la cisaprida, aumentando la probabilidad de aumento del intervalo QTc y la aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo - Monitorizar parámetros de seguridad de la cisaprida, un ajuste en la dosis del medicamento puede ser necesario.
<b>Psicoestimulante/drogas de abuso</b>			
3,4 – metilendioxitamfetamina (MDMA) 77,141,142	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas y la exposición al MDMA - Monitorizar parámetros de seguridad de la MDMA.
<b>Tratamiento de la hiperplasia prostática</b>			
Alfuzosina <sup>58, 61, 97, 99</sup>	APV/ATV/DRV/FPV/ IDV/LPV/NFV/RTV/ SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la alfuzosina- Monitorizar parámetros de seguridad de la alfuzosina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Dutasteride <sup>97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/SQV/TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dutasteride - Monitorizar parámetros de seguridad del dutasteride, un ajuste en la dosis puede requerirse. Considerar el uso de finasteride.
Tamsulosina <sup>61, 97</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/ LPV/NFV/RTV/SQV/ TPV	2: riesgo alto	Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la tamsulosina - Monitorizar parámetros de seguridad de la tamsulosina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

Los inhibidores de proteasa (ritonavir → indinavir ≈ nelfinavir ≈ atazanavir ≈ amprenavir – fosamprenavir – tipranavir → saquinavir ≈ darunavir), por inhibición fundamentalmente de citocromo CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos, DRV (darunavir), FPV (fosamprenavir), LPV (lopinavir), NFV (nelfinavir), TPV (tipranavir), APV (amprenavir), SQV (saquinavir), RTV (ritonavir), ATV (atazanavir), IDV (indinavir),

**Tabla 6. Interacciones medicamentosas de carácter inductor relacionadas con inhibidores de proteasa**

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
<b>Analgésico opiode</b>			
Metadona 60,61,77,141,143,144, 145,146,147	APV/LPV/NFV/TPV	2: riesgo alto	El lopinavir/r, nelfinavir y tipranavir pueden disminuir el área bajo la curva de la metadona en 36%, 40% y 50% respectivamente, mientras que el amprenavir puede disminuir el área bajo la curva de la R metadona un 13% y de la S metadona un 25%, y a su vez, la metadona puede disminuir el área bajo la curva del amprenavir un 30% - Monitorizar parámetros de efectividad de la metadona y amprenavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Ansiolítico/benzodiacepina</b>			
Lorazepam <sup>60</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del lorazepam, por inducción de la glucoronidación - Monitorizar parámetros de efectividad del lorazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Oxazepam <sup>60</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del oxazepam, por inducción de la glucoronidación - Monitorizar parámetros de efectividad del oxazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Anticoagulante oral</b>			
Eltrombopag <sup>148</sup>	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede disminuir el área bajo la curva del eltrombopag en un 17% - Monitorizar parámetros de efectividad del eltrombopag, a través del conteo de plaquetas y ajustar la dosis puede ser necesario.
<b>Anticonceptivo</b>			
Etinilestradiol 58,75,77,149,150, 151,152,153,154,155,156	DRV/FPV/LPV/NFV/ TPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol - Monitorizar parámetros de efectividad del etinilestradiol, se recomienda informar a la pacientes la necesidad de emplear un método barrera como método complementario de planificación.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Noretindrona 75,77,151,152,155	DRV	2: riesgo alto	El darunavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la noretindrona y el efecto anticonceptivo se puede ver disminuido- Monitorizar parámetros de efectividad de la noretindrona, se recomienda informar a las pacientes la necesidad de emplear un método barrera como complemento a la planificación. En pacientes que utilizan IP, se recomienda el uso de anticonceptivos solo con progestágeno.
Norgestimato 77,121,149	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede disminuir las concentraciones plasmáticas del norgestimato y el efecto anticonceptivo se puede ver disminuido - Monitorizar parámetros de efectividad del norgestimato, se recomienda informar a las pacientes la necesidad de emplear un método barrera como complemento a la planificación.
<b>Anticonvulsivante</b>			
Carbamazepina 62,75,77,157,158,159	/RTV/IDV/SQV/NFV /ATV/APV/FPV/TPV /LPV	2: riesgo alto	La carbamazepina puede inducir la CYP3A4, aumentar el metabolismo de estos IP y disminuir sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de efectividad del IP, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina al no ser metabolizada por la CYP es considerada la más adecuada.
Fenitoína 58,62,76,77,157,158,159,160	DRV/RTV/IDV/SQV/ NFV/ATV/APV/FPV/ TPV/LPV	2: riesgo alto	La fenitoína puede inducir la CYP3A4, aumentar el metabolismo del darunavir y disminuir sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de efectividad del darunavir, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina al no ser metabolizada por la CYP es considerada la más adecuada.
Lamotrigina 13,63,161,162,163	LPV/RTV	2: riesgo alto	Estos IP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la lamotrigina - Monitorizar parámetros de efectividad de la lamotrigina, puede ser necesario duplicar la dosis de la lamotrigina para alcanzar los niveles terapéuticos.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Fenobarbital 58,62,157,158,159	DRV/APV/ATV/FPV/ SQV/LPV/NFV/TPV/ RTV/IDV	2: riesgo alto	El fenobarbital puede inducir la CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas del IP - Monitorizar parámetros de efectividad del IP, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina al no ser metabolizada por la CYP es considerada la más adecuada.
Primidona <sup>157,158,159</sup>	APV/ATV/FPV/SQV/ LPV/NFV/TPV/RTV/ IDV	2: riesgo alto	La primidona puede inducir la CYP3A4 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas del IP - Monitorizar parámetros de efectividad del IP, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina al no ser metabolizada por la CYP es considerada la más adecuada.
<b>Antidepresivo atípico</b>			
Bupropión <sup>58, 61,77,97,117,164</sup>	NFV/TPV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del bupropión y de su metabolito (hidroxi-bupropión), lo que podría generar inefectividad del tratamiento- Monitorizar parámetros de efectividad del bupropión, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo/ inhibidor de la recaptación de noradrenalina-serotonina</b>			
Duloxetina <sup>60,97</sup>	LPV/TPV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la duloxetina - Monitorizar parámetros de efectividad de la duloxetina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Paroxetina 60,61,75,97,117,150,152,155	DRV/FPV	2: riesgo alto	Ambos IP pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la paroxetina - Monitorizar parámetros de efectividad de la paroxetina y aumentar la dosis si es necesario.
<b>Antidiabético/tiazolidinedionas</b>			
Rosiglitazona <sup>165</sup>	NVP	2: riesgo alto	La rosiglitazona al parecer por aumento de la CYP3A4 y de la Gp-P, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la nevirapina –
<b>Antihipertensivo pulmonar</b>			
Bosentan <sup>58</sup>	TPV	2: riesgo alto	El bosentan puede disminuir las concentraciones plasmáticas del tipranavir - Monitorizar parámetros de efectividad del tipranavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antiinflamatorio esteroideo</b>			
Dexametasona <sup>58,62</sup>	APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/RTV/SQV/TPV	2: riesgo alto	La dexametasona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los IP - Monitorizar parámetros de efectividad de los IP, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimaláricos</b>			
Artemeter 119,120,122,166	LPV/RTV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede disminuir las concentraciones plasmáticas del artemeter - Monitorizar parámetros de efectividad del artemeter, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimicótico</b>			
Posaconazol <sup>125,167,168</sup>	FPV	2: riesgo alto	El fosamprenavir disminuye las concentraciones plasmáticas del posaconazol - Monitorizar parámetros de efectividad del posaconazol. No se recomienda dar estos dos medicamentos juntos, sin presencia del ritonavir.
<b>Antituberculosos</b>			
Rifabutin 77,99,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189	TPV/APV/ATV/FPV/IDV/LPV/RTV/NFV/SQV	2: riesgo alto	La rifabutina puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de estos IP, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica - Monitorizar parámetros de efectividad del IP, se recomienda utilizar dosis de rifabutina entre 150 mg y 300 mg/día dependiendo del IP usado
Rifampicina 58,61,74,75,77,155,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,190	DRV/APV/ATV/FPV/IDV/LPV/NFV/SQV/TPV	1: riesgo muy alto	La rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos IP - Monitorizar parámetros de efectividad del IP, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Rifampicina 58,61,74,75,77,155,169,170,171,172,173,174,175	DRV	2: riesgo alto	La rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas del darunavir - Monitorizar parámetros de efectividad del darunavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/inhibidor de proteasa</b>			
Tipranavir <sup>58</sup>	APV/FPV	2: riesgo alto	En ambos casos el tipranavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del amprenavir/fosamprenavir y a su vez, el amprenavir/fosamprenavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del tipranavir - la combinación de estos IP puede ser inadecuada, debido a la alta probabilidad de generar un fracaso virológico.



Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>ARV/ Inhibidor de integrasa</b>			
Raltegravir <sup>111</sup>	TPV	2: riesgo alto	El tipranavir puede disminuir la concentración plasmática del raltegravir – Monitorizar parámetros de efectividad del raltegravir, un ajuste de dosis puede ser necesario.
<b>Hipnótico/benzodiacepinas</b>			
Temazepam <sup>60</sup>	RTV	2: riesgo alto	El ritonavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del temazepam, por inducción de la glucuronidación - Monitorizar parámetros de efectividad del temazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Hipolipemiante/fibrato</b>			
Gemfibrozilo <sup>135,191</sup>	LPV/r	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede disminuir las concentraciones plasmáticas del gemfibrozilo - Monitorizar parámetros de efectividad del gemfibrozilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Fitoterapéutico</b>			
Hierba de san juan 58,74,75,192,193,194	DRV/APV/ATV/FPV/ IDV/LPV/NFV/SQV/ TPV	1:riesgo muy alto	La hierba de san juan puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo del IP, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica -Monitorizar parámetros de efectividad del IP, evitar en lo posible la combinación.

<sup>a</sup> Los inhibidores de proteasa por inducción fundamentalmente de CYP3A4, pueden aumentar el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y efectos subterapéuticos, DRV (darunavir), FPV (fosamprenavir), LPV (lopinavir), NFV (nelfinavir), TPV (tipranavir), APV (amprenavir), RTV (ritonavir), ATV (atazanavir), IDV (indinavir).

**Tabla 7. Interacciones medicamentosas de carácter inhibitorio relacionadas con los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)**

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios y sugerencias</b>
<b>Analgésico/ opiáceo</b>			
Buprenorfina 57,92,141,145,146	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la buprenorfina, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la depresión respiratoria - Monitorizar parámetros de seguridad de la buprenorfina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Oxicodona <sup>57,92</sup>	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la oxicodona, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la depresión respiratoria - Monitorizar parámetros de seguridad de la oxicodona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Anestésico/ Benzodiacepinas</b>			
Alprazolam 59,61,64,65,66,67,68,69,71,72, 73	DLV/ EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del alprazolam - Monitorizar parámetros de seguridad del alprazolam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Midazolam 64,65,66,67,68,69,71,72, 73,74,77	DLV/ EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del midazolam - Monitorizar parámetros de seguridad del midazolam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Ansiolítico/benzodiacepina</b>			
Diazepam <sup>59</sup>	DLV/ EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del diazepam - Monitorizar parámetros de seguridad del diazepam, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Ansiolítico/fenotiazinas</b>			
Tioridazina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La rilpivirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la tioridazina - Monitorizar parámetros de seguridad de la tioridazina, en especial la prolongación del intervalo QT.
<b>Antiagregante plaquetario</b>			
Clopidogrel <sup>61,97, 132</sup>	ETRV	2: riesgo alto	La etravirina inhibe el metabolismo y la formación del metabolismo activo del clopidogrel - Monitorizar parámetros de efectividad del clopidogrel, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antiarrítmicos</b>			
Lidocaína <sup>59</sup>	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la lidocaína, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad, en especial la conducción cardíaca - Monitorizar parámetros de seguridad de la lidocaína, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiarrítmicos/inotrópico</b>			
Digoxina <sup>195</sup>	ETRV	2: riesgo alto	La etravirina puede aumentar el área bajo la curva de la digoxina en un 19% - Monitorizar parámetros de seguridad de la digoxina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Anticoagulante oral</b>			
Warfarina 64,65,66,67,68,69,87, 95	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la warfarina, aumentando el riesgo de hemorragias - Monitorizar parámetros de seguridad de la warfarina, se recomienda monitorizar la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante.
<b>Antidepresivo/ inhibidor de la recaptación de noradrenalina/serotonina</b>			
Venlafaxina <sup>66,73,95,97</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz en casos de déficit de la CYP 2D6, pueden inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y la toxicidad de la venlafaxina (síndrome setotoninergico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la venlafaxina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivos/ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>			
Fluoxetina <sup>60,63,71,72,73</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz en casos de déficit de la CYP 2D6, pueden inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y la toxicidad de los ISRS como la fluoxetina (síndrome setotoninergico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la fluoxetina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
Fluvoxamina <sup>66,73,95</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz en casos de déficit de la CYP 2D6, pueden inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y la toxicidad de los ISRS como la fluvoxamina (síndrome setotoninergico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la fluvoxamina, una disminución en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Paroxetina <sup>66,73,95</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz en casos de déficit de la CYP 2D6, pueden inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y la toxicidad de los ISRS como la paroxetina (síndrome serotoninérgico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la paroxetina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
Sertralina <sup>61,66,73,95,97</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz en casos de déficit de la CYP 2D6, pueden inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y la toxicidad de los ISRS como la sertralina (síndrome serotoninérgico) - Monitorizar parámetros de seguridad de la sertralina, una disminución en la dosis puede ser necesario.
<b>Antihipertensivo/ bloqueador de canales de calcio</b>			
Verapamilo <sup>61,64,65,66,67,68,69,,87,95</sup>	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones del verapamilo, aumentando el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardíaca - Monitorizar parámetros de seguridad del verapamilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antihistamínico/anti-H1</b>			
Astemizol <sup>64,65,66,67,68,69,76 ,87,95</sup>	RPV/DLV/EFV	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden aumentar las concentraciones del astemizol, aumentando la probabilidad de aumento del intervalo QTc y la aparición de arritmias cardíacas, alteraciones gastrointestinales y mareo - Monitorizar parámetros de seguridad del astemizol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimicótico</b>			
Fluconazol <sup>44,59,61,64,79,125,126,196,197,198</sup>	NVP	2: riesgo alto	El fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la nevirapina, sin evidencia de aparición de problemas hepáticos - Monitorizar parámetros de seguridad de la nevirapina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ketoconazol <sup>44,59,61,64,77 ,79,125,126,196,197,198</sup>	LSV/NVP	2: riesgo alto	El ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la lersivirina, por su parte, el ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la nevirapina, y a su vez, la nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas del ketoconazol - Monitorizar parámetros de seguridad de la nevirapina y monitorizar parámetros de efectividad del ketoconazol.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Itraconazol 58,61,74,77,124,125,165,199	EFV	2: riesgo alto	El itraconazol aumenta el área bajo la curva del efavirenz - Monitorizar parámetros de seguridad del efavirenz, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Posaconazol <sup>125, 168</sup>	ETRV	2: riesgo alto	El posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la etravirina - Monitorizar parámetros de seguridad de la etravirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Voriconazol 44,61,64,74,77,79,195,200	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede aumentar las concentraciones plasmáticas del voriconazol y a su vez el voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del efavirenz - Monitorizar parámetros de seguridad de efavirenz y el voriconazol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimigrañoso/ alcaloides del ergot</b>			
Ergonovina 64,65,66,67,68,69,87,95,199	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ergonovina – Monitorizar parámetros de seguridad de la ergonovina, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Ergotamina 64,65,66,67,68,69,87,95,199	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la ergotamina – Monitorizar parámetros de seguridad de la ergotamina, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Dihidroergotamina 64,65,66,67,68,69,87,95.	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la dihidroergotamina – Monitorizar parámetros de seguridad de la dihidroergotamina, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Metilergonovina 64,65,66,67,68,69,87,95.	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la metilergonovina – Monitorizar parámetros de seguridad de la metilergonovina, un ajuste de dosis puede ser necesario.
<b>ARV/ inhibidores de proteasa</b>			
Amprenavir <sup>201</sup>	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del amprenavir, y a su vez, el amprenavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la delavirdina - Monitorizar parámetros de seguridad del amprenavir y monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Fosamprenavir <sup>201</sup>	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del fosamprenavir, y a su vez, el amprenavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la delavirdina - Monitorizar parámetros de seguridad del fosamprenavir y monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina.
Lopinavir 47,131,152,154,200,202,203	ETRV	2: riesgo alto	El lopinavir/r puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la etravirina en un 85% - Monitorizar parámetros de seguridad de la etravirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Tipranavir 131,144,152,200,202, 203, 204	ETRV	1: riesgo muy alto	El tipranavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la etravirina en un 75% - Monitorizar parámetros de efectividad del tipranavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Inhibidor fosfodiesterasa</b>			
Sildenafil 64,65,66,67,68,69,95	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del sildenafil, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad del sildenafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Taladafil <sup>64,65,66,67,68,69, 95.</sup>	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del taladafil, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad del taladafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Vardenafil 64,65,66,67,68,69,95.	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del taladafil, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad del taladafil, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Inmunosupresor</b>			
Tacrolimus 121,133,134,136,137,140	EFV	2: riesgo alto	El tacrolimus puede aumentar las concentraciones plasmáticas del efavirenz - Monitorizar parámetros de seguridad del efavirenz, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Hipnótico/ Benzodiacepina</b>			
Triazolam 61,62,64,65,66,67,68,69,71,72,73,74 ,95,199	DLV/EFV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del triazolam – Monitorizar parámetros de seguridad del triazolam, un ajuste de dosis puede ser necesario.
<b>Hipolipemiente/ estatina</b>			
Atorvastatina 67,68,69,87,88	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad de la atorvastatina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lovastatina 67,68,69,87,88	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la lovastatina, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad de la lovastatina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Simvastatina 67,68,69,87,88	DLV	2: riesgo alto	La delavirdina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la simvastatina, aumentando la probabilidad de problemas de seguridad - Monitorizar parámetros de seguridad de la simvastatina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Procinético</b>			
Cisaprida 64,65,66,67,68,69,95.	EFV/DLV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden aumentar las concentraciones de la cisaprida, aumentando la probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo - Monitorizar parámetros de seguridad de la cisaprida, un ajuste en la dosis del medicamento puede ser necesario.

EFV (efavirenz), NVP (nevirapina), ETRV (etravirina), RPV (rilpivirina), DLV (delavirdina), ITINN (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos.)

**Tabla 8. Interacciones medicamentosas de carácter inductor relacionadas con los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)**

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
<b>Anticoagulante oral</b>			
Warfarina <sup>43,44,61,62,200,205,206,207,208,209</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la warfarina - Monitorizar parámetros de efectividad de la warfarina, valorar el índice normalizado internacional (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante.
<b>Anticonceptivo</b>			
Etinil-Estradiol 149,151,152,153,154, 210,211,212,213	NVP/LSV/EFV	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del etinil-estradiol - Monitorizar parámetros de efectividad del etinilestradiol, se recomienda informar a las pacientes la necesidad de emplear un método barrera como método complementario de planificación.
Etonogestrel 214,215,216,217,218	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas del etonogestrel y el efecto anticonceptivo se puede ver disminuido - Monitorizar parámetros de efectividad del etonogestrel, se recomienda informar a las pacientes la necesidad de emplear un método barrera como método complementario de planificación.
<b>Anticonvulsivante</b>			
Ácido Valproico <sup>219</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas del valproato por inducción de la difosfato glucoronil transferasa - Monitorizar parámetros de efectividad del ácido valproico, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Carbamazepina <sup>58,60,62,63,65,77,158,159,195,204,220</sup>	DLV/ETRV/ EFV/NVP	2: riesgo alto	La carbamazepina puede inducir la CYP3A4, aumentar el metabolismo de estos ITINN y disminuir así sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Fenitoína <sup>73,77,158,159</sup>	DLV	1: riesgo muy alto	La fenitoína puede inducir la CYP3A4, aumentar el metabolismo de la delavirdina y disminuir así sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.



<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Fenitoína <sup>62,76,77,73,158,159,195,204,220</sup>	ETRV/NVP/EFV	2: riesgo alto	La fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos ITINN - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina al no ser metabolizada por la CYP es considerada la más adecuada.
Fenobarbital <sup>73, 158,159</sup>	DLV	1: riesgo muy alto	El fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la delavirdina - Monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina, debido a que no es metabolizada por la CYP, es considerada la más adecuada.
Fenobarbital <sup>73,158,159,195,204</sup>	ETRV/NVP/EFV	2: riesgo alto	El fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de estos ITINN - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina, debido a que no es metabolizada por la CYP, es considerada la más adecuada.
Primidona <sup>73, 158,159,221</sup>	DLV	1: riesgo muy alto	La primidona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la delavirdina - Monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina, debido a que no es metabolizada por la CYP, es considerada la más adecuada.
Primidona <sup>73, 158,159,221</sup>	EFV/NVP	2: riesgo alto	La primidona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ambos ITINN - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, se recomienda utilizar anticonvulsivantes de segunda generación (gabapentina, lamotrigina, vigabatrina y topiramato). La gabapentina, debido a que no es metabolizada por la CYP, es considerada la más adecuada.
<b>Antidepresivo atípico</b>			
Bupropión <sup>97</sup>	ETRV	2: riesgo alto	La etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas del bupropión - Monitorizar parámetros de efectividad del bupropión, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Mirtazapina <sup>60</sup>	DLV/EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la mirtazapina - Monitorizar parámetros de efectividad de la mirtazapina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Trazodona <sup>60</sup>	DLV/EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la trazodona - Monitorizar parámetros de efectividad de la trazodona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo/ inhibidor de la recaptación de noradrenalina/serotonina</b>			
Venlafaxina <sup>97</sup>	ETRV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la venlafaxina - Monitorizar parámetros de efectividad de la venlafaxina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo/ inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina</b>			
Fluoxetina <sup>60,61,97,117</sup>	NVP	2: riesgo alto	La nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la fluoxetina - Monitorizar parámetros de efectividad de la fluoxetina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidiabético/gliptinas</b>			
Linagliptina <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la linagliptina - Monitorizar parámetros de efectividad de la linagliptina, un ajuste de dosis puede ser necesario.
<b>Antidiabético/meglitinidas</b>			
Nateglinida <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la nateglinida - Monitorizar parámetros de efectividad de la nateglinida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Repaglinida <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la repaglinida - Monitorizar parámetros de efectividad de la repaglinida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidiabético/tiazolidinedionas</b>			
Pioglitazona <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la pioglitazona - Monitorizar parámetros de efectividad de la pioglitazona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antihipertensivo/ bloqueador de canales de calcio</b>			
Amlodipino <sup>61,97,222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del amlodipino - Monitorizar parámetros de efectividad del amlodipino, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Diltiazem <sup>61,97, 222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del diltiazem - Monitorizar parámetros de efectividad del diltiazem, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Felodipino <sup>61,97, 222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del felodipino.
Nicardipino <sup>61,97, 222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del nicardipino - Monitorizar parámetros de efectividad del nicardipino, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Nifedipino <sup>61,97, 222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del nifedipino - Monitorizar parámetros de efectividad del nifedipino, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Verapamilo <sup>61,97, 222</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del verapamilo - Monitorizar parámetros de efectividad del verapamilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiinflamatorio esteroideo</b>			
Dexametasona <sup>61</sup>	EFV	2: riesgo alto	La dexametasona puede disminuir las concentraciones plasmáticas del efavirenz - Monitorizar parámetros de efectividad del efavirenz, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimaláricos</b>			
Artemeter <sup>98</sup> , 122,166,223,224,225,226  18,38,65,92- 95	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del artemeter - Monitorizar parámetros de efectividad del artemeter, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lumefantrina 98,122,223,224,225,226,227  18,38,92- 96	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de lumefantrina - Monitorizar parámetros de efectividad de lumefantrina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Quinina <sup>228</sup>	NVP	2: riesgo alto	La nevirapina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de quinina - Monitorizar parámetros de efectividad de la quinina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antimaláricos/ aminoquinolona</b>			
Amodiaquina <sup>123</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la amodiaquina - Monitorizar parámetros de efectividad de la amodiaquina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antipsicótico/ atípico</b>			
Quetiapina <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la quetiapina - Monitorizar parámetros de efectividad de la quetiapina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Risperidona <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la risperidona - Monitorizar parámetros de efectividad de la risperidona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ziprasidona <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la ziprasidona - Monitorizar parámetros de efectividad de la ziprasidona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Haloperidol <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del haloperidol - Monitorizar parámetros de efectividad del haloperidol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Iloperidona <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la iloperidona - Monitorizar parámetros de efectividad de la iloperidona, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Perfenazina <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la perfenazina - Monitorizar parámetros de efectividad de la perfenazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Pimozida <sup>97</sup>	ETRV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la pimozida - Monitorizar parámetros de efectividad de la pimozida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antipsicótico/típico</b>			
Clorpromazina <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la clorpromazina - Monitorizar parámetros de efectividad de la clorpromazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Flufenazina <sup>97</sup>	EFV/ETRV/NVP	2: riesgo alto	Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de la flufenazina - Monitorizar parámetros de efectividad de la flufenazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>ARV/ inhibidores de proteasa</b>			
Amprenavir 43,44,199,229,230, 231,232,233,234	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del amprenavir- Monitorizar parámetros de efectividad del amprenavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Atazanavir 74,77,99,131,152,199,200,202,203,230,235,236	EFV/NVP/ETRV	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del atazanavir- Monitorizar parámetros de efectividad del atazanavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Lopinavir <sup>206,229,235,237</sup>	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del lopinavir- Monitorizar parámetros de efectividad del lopinavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Indinavir 43,44,199,229,230,231,232,233,234	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del indinavir- Monitorizar parámetros de efectividad del indinavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Fosamprenavir 74,131,152,199,200,203,231	ETRV/EFV/NVP		Estos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del fosamprenavir- Monitorizar parámetros de efectividad del fosamprenavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Ritonavir <sup>43,44,229,230,231,232,233,234</sup>	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del ritonavir- Monitorizar parámetros de efectividad del ritonavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Saquinavir <sup>238,239,240</sup>	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del saquinavir- Monitorizar parámetros de efectividad del saquinavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
Tipranavir <sup>43,44,80,229,230,231,232,233,234,241</sup>	EFV/NVP	2: riesgo alto	Ambos ITINN pueden disminuir las concentraciones plasmáticas del tipranavir- Monitorizar parámetros de efectividad del tipranavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario
<b>Antituberculoso</b>			
Bedaquilina <sup>242,243,244</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la bedaquilina - Monitorizar parámetros de efectividad de la bedaquilina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Rifampicina 65,173,177,178,245,246,247,248	LSV/DLV	1: riesgo muy alto	La rifampicina puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de ambos ITINN, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Rifampicina 58,61,74,77,120,155,169,170,171,172,173,174,175,177,188,195,199,204,244,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269	ETRV/EFV/NVP	2: riesgo alto	La rifampicina puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de estos ITINN, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Rifabutin 65,173,177,178,179,247	DLV	1: riesgo muy alto	La rifabutin puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la delaviridina - Monitorizar parámetros de efectividad de la delaviridina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Rifabutin 124,171,172,173,174,175,177,199,245,251,256,270	LSV/EFV	2: riesgo alto	La rifabutin puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ambos ITINN - Monitorizar parámetros de efectividad del ITINN, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiulceroso/inhibidores bomba de protones</b>			
Omeprazol <sup>271</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas del omeprazol - Monitorizar parámetros de efectividad del omeprazol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Hipolipemiente/estatinas</b>			
Rosuvastatina <sup>74</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina - Monitorizar parámetros de efectividad de la rosuvastatina, un ajuste en la dosis puede ser necesario según perfil lipídico.
Simvastatina 61,74,97,132,195,205,233	ETRV/EFV	2: riesgo alto	La etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de la simvastatina - Monitorizar parámetros de efectividad de la simvastatina, un ajuste en la dosis puede ser necesario según perfil lipídico.
<b>Inmunosupresor</b>			
Sirolimus <sup>138</sup>	EFV	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas del sirolimus - Monitorizar los parámetros de efectividad del sirolimus, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>Fitoterapéutico</b>			
Hierba de san juan 192,193,194,199,272,273	DLV	1: riesgo muy alto	La hierba de san juan puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de la delavirdina, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica - Monitorizar parámetros de efectividad de la delavirdina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Hierba de san juan 58,74,77,192,193,194,272,273	ETRV/NVP/EFV	2: riesgo alto	La hierba de san juan puede inducir la CYP3A4 y aumentar el metabolismo de al etravirina, lo que puede causar una disminución en sus concentraciones plasmáticas y en la respuesta virológica - Monitorizar parámetros de efectividad de la etravirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

EFV (efavirenz), NVP (nevirapina), ETRV (etravirina), RPV (rilpivirina), DLV (delavirdina), ITINN (inhibidores de transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos).

**Tabla 9. Interacciones medicamentosas tanto de carácter inhibitorio e inductor que involucran Inhibidores de transcriptasa análogos nucleosídicos, inhibidores de fusión e inhibidores de integrasa**

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios y sugerencias</b>
<b>Analgésico opiáceo</b>			
Metadona 60,77,143,145,146	AZT	2: riesgo alto	La metadona puede aumentar el área bajo la curva de la zidovudina un 40% - Monitorizar parámetros de seguridad de la zidovudina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiagregante plaquetario</b>			
Ácido acetil salicílico 205	TDF	2: riesgo alto	El tenofovir y el ASA compiten por eliminación renal y pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de seguridad del tenofovir y el ASA, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antidepresivo atípico</b>			
Nefazodona <sup>97</sup>	MVC	2: riesgo alto	El maraviroc puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la nefazodona - Monitorizar parámetros de seguridad de la nefazodona, una disminución de la dosis de nefazodona a 150 mg puede ser necesario.
<b>Antimicótico</b>			
Anfotericina B <sup>59,125</sup>	AZT	2: riesgo alto	La anfotericina B puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la zidovudina - Monitorizar parámetros de seguridad de la zidovudina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Fluconazol <sup>59,61,125</sup>	AZT	2: riesgo alto	El fluconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la zidovudina - Monitorizar parámetros de seguridad de la zidovudina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ketoconazol <sup>59</sup>	AZT	2: riesgo alto	El ketoconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la zidovudina - Monitorizar parámetros de seguridad de la zidovudina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Voriconazol <sup>125,168</sup>	MVC	2: riesgo alto	El voriconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas del maraviroc - Monitorizar parámetros de seguridad de la maraviroc, un ajuste en la dosis puede ser necesario.



<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antituberculoso</b>			
Rifampicina 74,76,77,152,155,169,170,171,172,173,175,249,274,275,276,277,278,279,280,281,282	ABC/MVC/ RAL		La rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas del abacavir entre un 40 y un 60%, al igual que las concentraciones de maraviroc y raltegravir - Monitorizar parámetros de efectividad del abacavir, maraviroc y raltegravir, un ajuste en la dosis puede ser necesario, para raltegravir se recomienda ajustar a 800 mg cada 12 horas si es necesario.
<b>Antiviral</b>			
Ribavirina <sup>283</sup>	TDF	2: riesgo alto	El tenofovir y la ribavirina compiten por eliminación renal y pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de seguridad del tenofovir y la ribavirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/ inhibidor de fusión</b>			
Maraviroc <sup>284</sup>	EVG	2: riesgo alto	El elvitegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del maraviroc - Monitorizar parámetros de seguridad del maraviroc, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/ inhibidor de proteasa</b>			
Daranavir <sup>218,276,277,285</sup>	RAL	2: riesgo alto	El raltegravir puede disminuir las concentraciones plasmáticas del darunavir - Monitorizar parámetros de efectividad del darunavir, se recomienda el uso de darunavir con ritonavir.
<b>ARV/ITINN</b>			
Efavirenz <sup>131</sup>	RAL	2: riesgo alto	El efavirenz puede disminuir la concentración plasmática del raltegravir – Monitorizar parámetros de efectividad del raltegravir, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Etravirina <sup>200, 286,287</sup>	DTG /MVC	2: riesgo alto	La etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas del dolutegravir, mientras que maraviroc puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina - Monitorizar parámetros de efectividad del dolutegravir o etravirina según el caso, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Fitoterapéutico</b>			
Panax ginseng <sup>288</sup>	RAL	2: riesgo alto	El panax ginseng puede aumentar las concentraciones plasmáticas del raltegravir - Monitorizar parámetros de seguridad del raltegravir, un ajuste de dosis puede ser necesario.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Vitaminas</b>			
Vitamina D3 <sup>289</sup>	TDF	2: riesgo alto	El tenofovir y la vitamina D3 compiten por eliminación renal y pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de seguridad de tenofovir y la vitamina D3, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiasmático</b>			
Montelukast <sup>290</sup>	EFV	2: riesgo alto	El uso concomitante de efavirenz y montelukast puede generar aparición de síntomas neuro-siquiátricos - Monitorizar la aparición de alteraciones mentales y de pesadillas, para disminuir el efecto disminuir la dosis del efavirenz.
<b>Antibiótico</b>			
Anfotericina B <sup>59,125,291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con anfotericina B aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
Estreptomicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con estreptomicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Gentamicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con gentamicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Kanamicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con kanamicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Neomicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con neomicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Netilmicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con netilmicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Paromomicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con paromomicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Trobamicina <sup>291</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con trobamicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad renal.
Vancomicina <sup>58</sup>	TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con vancomicina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>Antidepresivo tricíclico</b>			
Amitriptilina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con amitriptilina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial la prolongación del intervalo QT.
Clomipramina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con clomipramina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial la prolongación del intervalo QT.
Desipramina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con desipramina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad de la desipramina, en lo posible evitar la combinación.
Doxepina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con doxepina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad de la doxepina y en lo posible evitar la combinación.
Imipramina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con imipramina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial en el intervalo QT y en lo posible evitar la combinación.
Nortriptilina <sup>60,97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con nortriptilina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial en el intervalo QT y en lo posible evitar la combinación.
<b>Antidiabético/biguanida</b>			
Metformina <sup>292</sup>	TDF	2: riesgo alto	El uso concomitante de tenofovir y metformina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica como RAM de ambos medicamentos - Monitorizar signos o síntomas de acidosis láctica.
<b>Antiinfeccioso</b>			
Trimetropim <sup>293</sup>	D4T	1: riesgo muy alto	La combinación de estavudina con trimetropin se considera totalmente contraindicada, debido al aumento de problemas de seguridad asociados a toxicidad mitocondrial y daño hepático - Evitar la asociación y suplementar con derivados uridínicos.
<b>Antiinfeccioso/antiparasitario</b>			
Metronidazol <sup>59</sup>	D4T	2: riesgo alto	El uso concomitante de estavudina y metronidazol puede aumentar el riesgo de neuropatía periférica - Monitorizar signos o síntomas de neuropatía periférica.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Pentamidina <sup>58,294</sup>	SQV/IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con pentamidina aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
<b>Antiinflamatorio no esteroideo</b>			
Diclofenaco <sup>295</sup>	TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con diclofenaco aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar la función renal de los pacientes.
<b>Antimalarico</b>			
Pirimetamina <sup>293</sup>	D4T	1: riesgo muy alto	La combinación de estavudina con pirimetamina se considera totalmente contraindicada, debido al aumento de problemas de seguridad asociados a toxicidad mitocondrial y daño hepático - Evitar la asociación y suplementar con derivados uridinicos.
<b>Antimicótico</b>			
Flucitosina <sup>125</sup>	AZT	2: riesgo alto	El uso concomitante de zidovudina y flucitosina puede generar depresión de medula ósea - Monitorizar parámetros o signos de toxicidad medular.
<b>Antineoplásico</b>			
5-fluoracilo <sup>296</sup>	AZT	2: riesgo alto	La utilización concomitante de zidovudina con 5-fluoracilo aumenta la probabilidad de toxicidad hematológica - Monitorizar parámetros de seguridad del 5-fluoracilo, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Aminopterina <sup>293</sup>	D4T	1: riesgo muy alto	La utilización concomitante de estavudina y amonipterina se considera totalmente contraindicada debido al aumento de problemas de seguridad asociados a toxicidad mitocondrial y daño hepático - Evitar la asociación y suplementar con derivados uridinicos.
Carboplatino <sup>296</sup>	AZT	2: riesgo alto	La utilización concomitante de zidovudina con carboplatino aumenta la probabilidad de toxicidad hematológica - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad hematológica.
Cisplatino <sup>296</sup>	TDF/AZT	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con cisplatino aumenta la probabilidad de toxicidad renal, mientras que al usarlo con zidovudina se aumenta la probabilidad de toxicidad hematológica - Monitorizar la función renal al igual que signos o síntomas de toxicidad hematológica.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Metotrexato <sup>297, 293</sup>	NFV/D4T	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con metotrexato puede aumentar los problemas asociados a la toxicidad mitocondrial y daño hepático - Evitar la asociación y suplementar con derivados uridínicos.
Pemetrexed <sup>260</sup>	TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con pemetrexed aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
<b>Antipsicótico/típico</b>			
Clorpromazina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con clorpromazina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial la prolongación del intervalo QT.
Flufenazina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	El uso concomitante de rilpivirina y flufenazina puede aumentar un efecto aditivo sobre la prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad, en especial en el intervalo QT y en lo posible evitar la combinación.
Haloperidol <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	El uso concomitante de rilpivirina y haloperidol puede aumentar un efecto aditivo sobre la prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad del haloperidol, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Perfenazina <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con perfenazina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad de la perfenazina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Pimozida <sup>97</sup>	RPV	2: riesgo alto	La combinación de la rilpivirina con pimozida aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT - Monitorizar parámetros de seguridad de la pimozida, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antiviral</b>			
Aciclovir IV <sup>262</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con aciclovir IV aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar parámetros de seguridad que indiquen toxicidad renal.
Adefovir <sup>258</sup>	DDI	2: riesgo alto	El uso concomitante de la didanosina y el adefovir aumenta la probabilidad de aparición de pancreatitis - Monitorizar signos o síntomas de pancreatitis.
Adefovir IV <sup>262</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con adefovir IV aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.

Cidofovir <sup>262</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con cidofovir aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
Peginterferon alfa-2a <sup>128</sup>	AZT	2: riesgo alto	La utilización concomitante de zidovudina con peginterferon alfa 2a aumenta la probabilidad anemia y neutropenia - Monitorizar signos o síntomas de anemia y neutropenia.
Foscarnet <sup>262</sup>	IDV/RTV/TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de estos ARV con foscarnet aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
Ribavirina <sup>128-130,137,305</sup>	AZT	1: riesgo muy alto	La utilización concomitante de zidovudina con ribavirina aumenta la probabilidad de desarrollo de supresión de la medula ósea, asociada a la aparición de toxicidad hematológica grave y aumento del riesgo de anemia que pueden comprometer la vida de los pacientes - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad hematológica.
Ribavirina <sup>128-130,305,306</sup>	D4T/DDI	2: riesgo alto	El uso concomitante de ambos ITIAN y la ribavirina aumenta la probabilidad de toxicidad mitocondrial, lo que puede llevar a la aparición de acidosis láctica y pancreatitis - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad mitocondrial.
Ganciclovir <sup>256, 298</sup>	AZT	1: riesgo muy alto	La utilización concomitante de zidovudina con ganciclovir aumenta la probabilidad de desarrollo de supresión de la medula ósea, asociada a la aparición de toxicidad hematológica grave e infecciones que pueden comprometer la vida de los pacientes. - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad hematológica.
Ganciclovir <sup>6,</sup>	TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con ganciclovir aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
<b>ARV/ITIAN</b>			
Abacavir <sup>51</sup>	TDF/Emtricitabina	2: riesgo alto	La combinación tenofovir/emtricitabina/abacavir está contraindicada debido a la aparición rápida de fracaso virológico cuando se emplean como terapia inicial - Monitorizar parámetros de efectividad de la estrategia terapéutica, cuando se emplea como terapia inicial.
Didanosina <sup>299,300</sup>	TDF/FTC	2: riesgo alto	La combinación teofobia/emtricitabina/didanosina está contraindicada debido a la aparición rápida de fracaso virológico cuando se emplean como terapia inicial - Monitorizar parámetros de efectividad de la estrategia terapéutica, cuando se emplea como terapia inicial.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
Delavirdina <sup>200,204</sup>	ETRV	2: riesgo alto	La combinación de etravirina y delavirdina se considera inadecuada, debido a que tienen mínimo efecto aditivo, acompañado de un perfil similar de resistencia - Monitorizar parámetros de efectividad de la etravirina y la delavirdina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Emtricitabina <sup>58.</sup>	DDI	2: riesgo alto	La combinación de lamivudina con emtricitabina se considera inadecuada, debido a que tienen mínimo efecto aditivo, acompañado de un perfil similar de resistencia - Monitorizar parámetros de efectividad de la lamivudina y la emtricitabina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Estavudina <sup>301, 302,303</sup>	DDI	2: riesgo alto	La combinación de estavudina con didanosina se considera totalmente contraindicada, debido al aumento de problemas de seguridad asociados a toxicidad mitocondrial y que se puede manifestar principalmente en neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica - Monitorizar signos y síntomas de toxicidad mitocondrial.
Estavudina <sup>304,305</sup>	AZT	2: riesgo alto	La combinación de estavudina y zidovudina se considera inadecuada, debido a que por su similitud química puede producir una competición por su fosforilación intracelular, llevando a posibles problemas de ineffectividad de la terapia - Monitorizar parámetros de efectividad de los ARV.
Zalcitabina <sup>306,307,308</sup>	3TC	2: riesgo alto	La combinación de lamivudina con zalcitabina se considera inadecuada, debido a que por su similitud química puede producir una competición por su fosforilación intracelular, llevando a posibles problemas de ineffectividad de la terapia - Monitorizar parámetros de efectividad de los ARV.
Zalcitabina <sup>309,310</sup>	DDI	1: riesgo muy alto	La combinación de didanosina con zalcitabina se considera totalmente contraindicada, debido al aumento de problemas de seguridad asociados a neuropatía periférica - Monitorizar signos o síntomas de neuropatía periférica. .
Tenofovir <sup>58.</sup>	ABC/ 3TC	2: riesgo alto	La combinación abacavir/lamivudina con tenofovir está contraindicada debido a la aparición rápida de fracaso virológico, cuando se emplean como terapia inicial - Monitorizar parámetros de efectividad de los ARV.

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente Antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios - sugerencias</b>
<b>ARV/ITINN</b>			
Efavirenz 58,77,152,200,202,203,204,311,312	ETRV/NVP	2: riesgo alto	La utilización concomitante de etravirina y efavirenz se considera inadecuada, debido a que tienen mínimo efecto aditivo, acompañado de un perfil similar de resistencia al igual que su uso concomitante con nevirapina - Monitorizar parámetros de efectividad del efavirenz ,la nevirapina, y etravirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Etravirina <sup>58,77,152,200,204</sup>	NVP	2: riesgo alto	La utilización concomitante de nevirapina con etravirina se considera inadecuada, debido a que tienen mínimo efecto aditivo, acompañado de un perfil similar de resistencia - Monitorizar parámetros de efectividad de nevirapina y etravirina, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>ARV/IP</b>			
Amprenavir <sup>58</sup>	FPV	2: riesgo alto	La utilización concomitante de amprenavir con fosamprenavir está contraindicada debido a que fosamprenavir es profarmaco del amprenavir, puede generar problemas de seguridad sin beneficios adicionales - Monitorizar parámetros de seguridad del amprenavir, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Atazanavir <sup>99, 313</sup>	IDV	2: riesgo alto	La utilización concomitante de atazanavir e indinavir puede aumentar la probabilidad de desarrollo de hiperbilirrubinemia - Monitorizar signos o síntomas de hiperbilirrubinemia.
<b>Inmunosupresor</b>			
Leflunomida <sup>293</sup>	D4T	1: riesgo muy alto	La utilización concomitante de estavudina con leflunomida puede aumentar los problemas asociados a la toxicidad mitocondrial y daño hepático - Evitar la asociación y suplementar con derivados uridínicos.
<b>Modulador de respuesta inmune</b>			
Interleucina-2 <sup>58</sup>	TDF	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tenofovir con interleucina 2 aumenta la probabilidad de toxicidad renal - Monitorizar signos o síntomas de toxicidad renal.
<b>Abstinencia al alcohol</b>			
Disulfiram <sup>58, 71,77, 93,94,95,96</sup>	APV/LPV/RTV	2: riesgo alto	El disulfiram puede inhibir la alcohol deshidrogenasa, y puede aumentar los niveles de alcohol de la solución de estos IP que contiene de alcohol en un 42.4% - Monitorizar parámetros de intoxicación por alcohol. Evitar el uso del disulfiram.



Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
<b>Trombolítico</b>			
Alteplasa <sup>205</sup>	TPV	2: riesgo alto	La utilización concomitante de tipranavir y alteplasa, genera un posible aumento del riesgo de sangrado por inhibición de la agregación plaquetaria del tipranavir - Monitorizar signos de sangrado en el paciente, un ajuste en la dosis de los medicamentos puede ser necesario.

EVG (elvitegravir), DTG (dolutegravir), ETRV (etravirina), D4T (estavudina), RPV (rilpivirina), DDI (didanosina), LPV (lopinavir), ATV (atazanavir), SQV (saquinavir), FPV (fosamprenavir), APV (amprenavir), IDV (indinavir), NFV (nelfinavir), TPV (tipranavir), IP (inhibidores de proteasa), RAL (raltegravir), AZT (zidovudina), TDF (tenofovir disoproxil fumarato), ABC (abacavir), ITINN (inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídico)

**Tabla 10. Interacciones medicamentosas mediadas por cambios en la biodisponibilidad**

<b>Grupo farmacológico o medicamentos afectados</b>	<b>Agente antiretroviral</b>	<b>Relevancia clínica: nivel</b>	<b>Comentarios y sugerencias</b>
<b>Inhibidores bomba de protones</b>			
Esomeprazol <sup>61,62,97,314</sup>	ATV/SQV/RPV	2: riesgo alto	El esomeprazol puede disminuir la absorción de estos ARV y con ello las concentraciones plasmáticas - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Lansoprazol <sup>61,62,76,97,314,315</sup>	SQV/RPV/ ATV/DLV	2: riesgo alto	El lansoprazol puede aumentar el pH gastrointestinal y puede afectar la absorción del ARV - Se puede emplear lansoprazol espaciando su ingesta en 10 horas con el saquinavir.
Omeprazol <sup>58,61,62,74,76,97,99,262,315</sup>	ATV/DLV/SQV	2: riesgo alto	El omeprazol puede disminuir la absorción de la delavirdina en un 90%, al igual que disminuye los niveles de atazanavir, por su parte el omeprazol aumenta el área bajo la curva del saquinavir hasta en un 80% - Monitorizar parámetros de seguridad de saquinavir, mientras que para la delavirdina y atazanavir es necesario monitorizar parámetros de efectividad, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Pantoprazol <sup>61,62,76,97,314,315</sup>	SQV/RPV/ATV/ DLV	2: riesgo alto	El pantoprazol puede aumentar el pH gastrointestinal y puede afectar la absorción de estos ARV - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Rabeprazol <sup>61,62,97</sup>	ATV/SQV/RPV	2: riesgo alto	El rabeprazol puede disminuir la absorción y las concentraciones plasmáticas de estos ARV - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
<b>Antihistaminicos</b>			
Cimetidina <sup>61,97,238,315,316</sup>	RPV/ATV/FPV/TPV/DLV /SQV	2: riesgo alto	La cimetidina puede aumentar el pH gastrointestinal y puede disminuir la absorción del ARV - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ranitidina <sup>97,238,315,316,</sup>	TPV/SQV	2: riesgo alto	La ranitidina puede aumentar significativamente las concentraciones de ambos IP, debido a inhibición de la glicoproteína P y otros transportadores de membrana - Monitorizar parámetros de seguridad del IP, un ajuste en la dosis puede ser necesario.
Ranitidina <sup>61,97,238,315,317</sup>	ATV/FPV/ RPV/DLV	2: riesgo alto	La ranitidina puede aumentar el pH gastrointestinal y puede disminuir la absorción de estos ARV - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente Antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios - sugerencias
Famotidina 61,97,99, 238,315, 318	ATV/FPV/DLV	2: riesgo alto	La famotidina puede disminuir la absorción y las concentraciones plasmáticas del ARV - Administrar la famotidina 12 horas antes o 4 horas después del fosamprenavir o delavirdina, en el caso del atazanavir, se recomienda usar una sola dosis de 20 mg de famotidina
Nizatidina <sup>61,97, 315</sup>	ATV/FPV/RPV /DLV	2: riesgo alto	La nizatidina puede aumentar el pH gastrointestinal y puede disminuir la absorción del ARV - Monitorizar parámetros de efectividad del ARV, un ajuste en la dosis puede ser necesario.

**Tabla 11. Interacciones entre medicamentos y condiciones especiales**

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Agente antiretroviral	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Embarazo <sup>319</sup>	APV solución oral/ DDI/ D4T/ EFV	2: riesgo alto	Estos ARV son considerados contraindicados durante el embarazo entre las causas esta: problemas tóxicos por alto contenido de propilenglicol (APV), alto riesgo de acidosis láctica (DDI,4DT), riesgo teratogenico (EFV) – Evitar el uso de estos medicamentos en mujeres embarazadas
Síndrome de resistencia a la insulina <sup>131</sup>	Todos los IPs y NRTI	2: riesgo alto	Aumento de la resistencia a la insulina de la lipidemia, de la adiposidad visceral y de la gliceridemia. Se debe realizar monitorización del perfil lipídico

### INTERACCIONES POR GRUPOS FARMACOLOGICOS Y MEDICAMENTOS ESPECIFICOS.

De la revisión de las tablas anteriores en las cuales se enmarcaron las interacciones de nivel 1 y 2 y sumando las interacciones de nivel 3 y 4, se encontró que por grupo farmacológicos de Antirretrovirales los inhibidores de proteasa (IP) intervienen en 1.369 (65%) interacciones medicamentosas, los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) en 399 (18,8%), siendo estos dos grupos los responsables del 83.8% de las interacciones medicamentosas, los otros grupos participan en menor medida, Inhibidores de transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN) en 146 (6.8%), inhibidores de integrasa 80 (3.7%), inhibidores de la entrada 63 (2.97%) y extensores farmacocinéticos 58 (2.7%).

Revisando el grupo de los IPs, los medicamentos que más interacciones poseen son el ritonavir (11.5%), lopinavir (11%), atazanavir (11%), indinavir (10.7%), saquinavir (10.3%), mientras que

en el grupo de los ITINN, el efavirenz participa con el 26.8% de las interacciones, seguido de la etravirina (21.8%) y la nevirapina (19.8%).

Cuando se evalúan los grupos farmacológicos que interactúan con los medicamentos antirretrovirales, encontramos que los grupos que más frecuencia de interacciones poseen son:

- Antiarrítmicos (5%)
- Analgésicos opioides (5%)
- Inmunosupresores (4.9%)
- Anticonvulsivantes (3.1%)
- Hipolipemiantes (3%)
- Antimalaricos (2.7%) y
- Antituberculosos (2.45%)

Y sí, evaluamos medicamentos específicos, los que más frecuencia de interacciones presentaron en la revisión bibliográfica, fueron la metadona, el tacrolimus y la buprenorfina.

Realizando este mismo ejercicio con las interacciones de niveles 1 y 2, encontramos que los IP son responsables del 74.8% de estas interacciones, seguidos por los ITINN en un 18% y los ITIAN en un 5,4%. Con los otros grupos de medicamentos no ARV, encontramos que los antiarrítmicos con un 7.7% y los anticonvulsivantes con un 4.4% son los grupos que más interacciones aportan de niveles 1 y 2.

Realizando el análisis más detallado desde medicamentos específicos, el lopinavir (9.2%) y el saquinavir (8.5%) están presentes en el 17.7% de las interacciones de niveles de mayor relevancia clínica (nivel 1 y 2), y por otra parte, la rifampicina (1.3%), la fenitoína (1.1%) y el fenobarbital (1.1%) son los medicamentos con mayor frecuencia en las interacciones nivel 1 y 2, niveles con los que se debe tener mayor precaución y más seguimiento.

## 6.2 Desarrollo del software para el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas.

Para el desarrollo del software, se tuvieron en cuenta varias características, entre ellas:

### **Características del Paciente:**

Esta opción permite el ingreso de datos de los problemas de salud del paciente, adicional a si posee dalo hepático, daño renal o si la paciente se encuentra en embarazo.

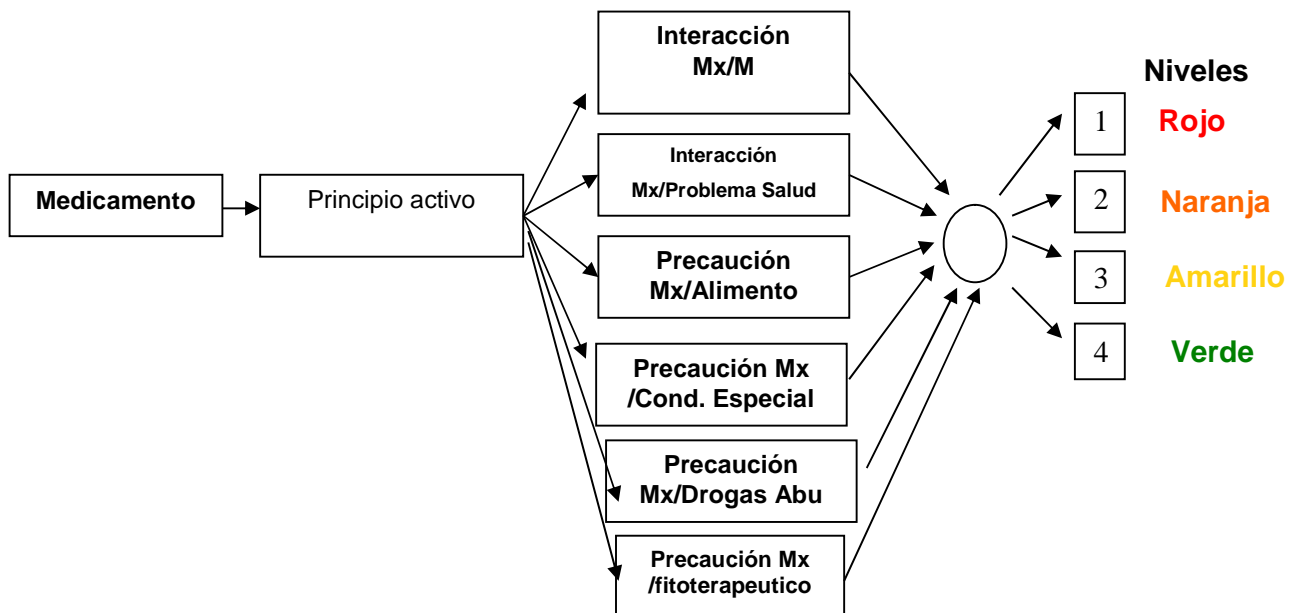
### **Medicamentos:**

Es la opción del ingreso de los principios activos que consume el paciente.

### **Grafico Secuencial:**

Orden lógico del funcionamiento del software de interacciones medicamentosas.

Ejemplo:



**Informe de Interacciones y Precauciones:**

Es la opción donde se puede tener la vista e imprimir la información referente a las interacciones y precauciones, aquí es donde radica la importancia del programa en cuanto se brinda apoyo al usuario y tranquilidad al paciente mediante la alerta de interacciones y precauciones con los medicamentos a formular.

Ejemplo de interacción:**Amprenavir – Alprazolam**

GRAVEDAD: Moderada

PROBABILIDAD: Posible

NIVEL: 3 → Riesgo Medio

**EXPLICACIÓN:**

Interacción farmacocinética. Alteración en el metabolismo sistémico. El amprenavir es inhibidor de la CYP3A4 y puede inhibir el metabolismo del alprazolam y aumentar sus niveles plasmáticos, asociados a la probabilidad de aparición de problemas de inseguridad del alprazolam

**RECOMENDACIÓN:**

Monitorizar los parámetros de inseguridad del alprazolam como somnolencia (sueño), mareos, cansancio, náuseas, irritabilidad, verbosidad (hablar sin parar), sensación de sequedad en la boca, aumento de la salivación, cambios en la capacidad o el deseo sexual, cambios en el apetito, cambios de peso, dificultad para orinar, crisis convulsivas, visión o audición de cosas que no existen (alucinaciones), sarpullido severo (erupciones en la piel), decoloración amarillenta de la piel u ojos, problemas de memoria, confusión, problemas de coordinación.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Krikorian SA, Rudorf DC. Drug-Drug Interactions and HIV Therapy: What Should Pharmacists Know? J Pharm Pract 2005; 18:278-94.
- Department of Health and Human Services. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents, USA, May 04, 2006. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (20 July 2006, date last accessed).
- Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001; 344:984-96.
- Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: lessons learned from pharmacokinetic studies. J Clin Pharmacol 2006; 46:130-9.
- Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2004; 24:1732-47.

### 6.2.1. Especificaciones técnicas.

Para su funcionamiento el hardware debe contar como mínimo con:

- Procesador de 500 Mz en adelante
- Memoria RAM de 64 MB en adelante
- Disco duro de 10 GB en adelante
- Monitor VGA en adelante
- Impresora puede ser de cual tipo

Para la versión del software desarrollada en Visual Basic 6.0, el computador u ordenador debe contar como mínimo con:

- Windows 98 en adelante
- Office 97 en adelante

La versión del software desarrollada en Visual Studio ASP.net, aplica para computadores que no poseen Office de Microsoft, por ejemplo equipos que funciones bajo Linux.

### 6.2.2. Características del programa

- **Ambiente Grafico:** El software se desarrolló de una manera amigable y fácil de emplear con un ambiente grafico que permite la exploración y entendimiento del mismo, y adicionalmente se acompaña de una guía de instalación y de utilización del mismo.

Figura 2. Software de interacciones. Ambiente grafico



- **Generación de alertas:** el software debe genera una alerta cada vez que detecta las interacciones, para las interacciones medicamento-medicamento y medicamento-enfermedad (problema de salud) genera una alerta denominada "Interacción de nivel" y para las interacciones medicamento-alimento, medicamento-fitoterapéutico, medicamento-condiciones especiales y medicamento-drogas de abuso y genera una alerta denominada "Precaución de nivel", (el nombre de precaución se atribuye a que estas interacciones se pueden evitar en su mayoría por acciones que realice el paciente, o por situaciones que el personal médico debe conocer para obtener adecuados resultados terapéuticos). Las alertas salen de acuerdo al nivel y el color de riesgo así nivel 1 (rojo), nivel 2 (naranja), nivel 3 (amarillo) y nivel 4 (verde), tal como se aprecia en la figura 2.



Figura 3. Software de Interacciones. Generación de alertas.



- Generación de Informes:** Los informes de las interacciones detectadas se pueden observar en una página de informes y cada informe consta de las siguientes partes; tipo de interacción, medicamento y sustancia o condición responsable de la interacción (medicamento, alimento, enfermedad, condición especial o drogas de abuso), nivel de riesgo (relevancia clínica), explicación de la interacción, recomendación para el manejo de la interacción, bibliografía que soporta la interacción. Adicionalmente, este informe puede imprimirse, archivar, anexarse a la historia clínica, o enviarse por correo electrónico y además se puede configurar el tipo de información que se desee enviar o visualizar en el mismo. En la figura 3 se puede observar un modelo de informe de interacciones.

Figura 4. Software de interacciones. Página de informes.



- **Evolución Constante:** El software permite visualizar y descargar las constantes actualizaciones a través de la web.

### 6.2.3. Sistemas de apoyo

- **Integridad de datos:** el software organiza permanentemente la base de datos, con el fin agilizar las diferentes actividades que se estén realizando y evitar retrasos en la ejecución del sistema.
- **Manejo en red:** El software tiene la ventaja de poder utilizarse en red, lo cual es muy importante para los usuarios que comparten el mismo servidor.

### 6.2.4 Evaluación de Beneficios

- Información verídica y al día para ser consultada o impresa cuando se desee con fines en el análisis del servicio prestado.
- Valor agregado al servicio prestado a los pacientes, en cuanto a que se garantizara un apoyo esencial en la toma de decisiones por parte del usuario final.
- Organización y transparencia en el servicio ofrecido a los pacientes.

## 7. ANALISIS DE RESULTADOS.

El desarrollo de este tipo de programas informáticos, que permiten clasificar la relevancia clínica de una interacción medicamentosa, es fundamental en el avance del tema en cualquier sistema de salud, es por eso que este trabajo resalta primero, la revisión bibliográfica que se realizó de la literatura biomédica, la cual arrojó un total de 952 artículos actualizados, y de los cuales 513 (53.8%) aportaron información para el análisis de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas con antirretrovirales, lo cual muestra el interés de la comunidad científica no sólo en la evaluación del riesgo de las interacciones medicamento-medamento, sino también en la evaluación de los riesgos potenciales que se tienen con otro tipo de interacciones como las interacciones medicamento-fitoterapéutico, medicamento-alimento, medicamento-condición especial, medicamento-problema de salud y medicamento-drogas de abuso. Así mismo se llama la atención sobre el uso de la terapia antirretroviral en algunas situaciones especiales como el embarazo y en pacientes con deterioro de las funciones renal o hepática; posterior a ello, se resalta la clasificación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas, que al sentir de los autores, su método de clasificación ha sido un aporte para dimensionar la importancia de este tema de las interacciones medicamentosas, el cual se determina por la combinación de la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de un Resultado Negativo de la Medicación por causa de una interacción medicamentosa, con esta clasificación se permitió el desarrollo de la base de datos y la posterior sistematización en un programa informático, convirtiéndose en una herramienta ágil que sirve como soporte para el análisis de las interacciones medicamentosas con los medicamentos antirretrovirales, en esta herramienta informática, se soporta la clasificación de 2.119 parejas de interacciones medicamentosas documentadas, de las cuales 1.982 (93,53%) se presentan por mecanismo farmacocinético y 136 (6.4%). Del total de las interacciones farmacocinéticas las de mayor frecuencia se presentan por Inhibición enzimática en un 71%, seguido por las de inducción enzimática en un 23.5% y en menor medida, las interacciones que son mediadas por cambios en la biodisponibilidad 4.8%. Para el caso de las interacciones farmacodinámicas, estas están dominadas en su mayoría por mecanismos de sinergismo en un 84% y el resto por mecanismos de antagonismo 16%.

Cuando se evalúan los tipos de interacciones, encontramos que la mayor frecuencia se presentan entre medicamentos (MX/MX) en un 94.67%, seguido de las interacciones medicamento con problemas de salud en un 2.5% e interacciones entre medicamentos y drogas de abuso en un 1.37%.

Del total de las 2.119 parejas de IM de relevancia clínica, sólo 56 (2.64%) se clasifican de relevancia clínica 1 (riesgo muy alto) y en la cual se considera que la combinación se debería evitar, cifra que está por debajo de algunas estimaciones previas que establecen que solo un 5% de las interacciones medicamentosas serían relevantes clínicamente<sup>320</sup>. De relevancia clínica nivel 2 (Riesgo alto) y en las que la combinación se puede utilizar pero es necesario un ajuste de la dosis y un seguimiento más cercano de la respuesta terapéutica se detectaron 1.229 (58%), sumando entre los dos niveles el 60.64% de las interacciones detectadas, y si se tiene en cuenta que los niveles de relevancia clínica 1 y 2 son los que mayor probabilidad poseen de generar Resultados Negativos Asociados a la Medicación, se puede afirmar que con pacientes que conviven con VIH/SIDA y que toman medicamentos antirretrovirales, se debe realizar una adecuada vigilancia a su farmacoterapia y que podría ser necesaria su identificación, porque es importante bien sea evitar la combinación (nivel 1) o ajustar la dosis y realizar un seguimiento más cercano del efecto en el paciente (nivel 2).

Se destaca dentro de la revisión y tabulación de las interacciones medicamentosas que del total de las interacciones el 65% se deben a Inhibidores de proteasa IP, el 18.8% a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITTIN) y el 6.8% a Inhibidores análogos de transcriptasa inversa (ITIAN).

Se detectaron varios grupos farmacológicos con los cuales se presentan interacciones medicamentosas de relevancia clínica, teniendo como referente por parte de los antirretrovirales que los inhibidores de proteasa son los que interacciones posee en esta revisión 1.369 (65%) y de estos el ritonavir y el Lopinavir/ritonavir aportan el 23% de las interacciones. Por parte de los grupos con los que los antirretrovirales interactúan, se debe tener precaución cuando estos se combinen con antiarrítmicos, analgésicos opioides, inmunosupresores o anticonvulsivantes, ya que entre estos grupos se combinan el 19% de las interacciones aproximadamente, y siendo más estrictos con los niveles 1 y 2, se debe tener atención cuando un paciente consume ARV (en especial IPs) combinados con fenitoína, fenobarbital y rifampicina ya que sólo estos 3 medicamentos aportan el 4% de las interacciones de mayor relevancia clínica (niveles 1 y 2). Es por ello, que se recomienda revisar constantemente el tema y emplear la clasificación para generar alertas al cuerpo médico en situaciones en las cuales deba emplear grupos específicos de medicamentos.

La esencia principal de este trabajo consistió, en que partiendo de la creación de la base de datos como soporte, se desarrolló un software de interacciones medicamentosas de los medicamentos antirretrovirales. El cual a través de sus requerimientos informáticos ofrece varias ventajas, permitiéndole cumplir con 4 criterios mínimos que se evalúan en los estándares de la calidad estructural de las bases de datos de interacciones<sup>321</sup>, tales como: estratificación del grado de gravedad, clasificación según el nivel de evidencia, referencias bibliográficas por interacción y descripción del manejo clínico. Adicionalmente, el software 1) se puede actualizar constantemente, 2) posee una estructura multicheck que permite comparar más de dos principios activos a la vez, 3) describe el mecanismo de acción de la interacción, 4) se encuentra online y 5) muestra resultados con rapidez.

Este software soporta la clasificación de 2.119 parejas de interacciones con medicamentos antirretrovirales, convirtiéndose en una ayuda altamente específica para el hallazgo de interacciones medicamentosas en VIH/sida, que pueden afectar negativamente la salud de este grupo de pacientes y, por tanto, requiere de estrategias de este tipo para mejorar su identificación y prevención<sup>322</sup>.

El software desarrollado, debido al método de clasificación de las interacciones, permite alertar a los clínicos en verdaderas señales que incluyan todas las interacciones de relevancia clínica (alto valor predictivo positivo) y eviten los «ruidos» (alto valor predictivo negativo)<sup>323</sup>. Lo ideal, es evitar que algunos profesionales sanitarios, excesivamente preocupados por las interacciones, priven a sus pacientes de medicamentos que podrían utilizarse con las debidas precauciones, o que otros, en su defecto, pongan en riesgo la salud de sus pacientes, por desconocer o pasar por alto la presencia de interacciones de relevancia clínica en un paciente concreto<sup>2,3</sup>.

En Colombia, más de 15 instituciones de salud especializadas en la atención de pacientes con VIH/SIDA, son usuarios constantes del programa, el software ha tenido muy buena aceptación. Además su acceso es libre y se puede consultar en la página Web <http://us134078.bizhostnet.com/softwareim/Inicio/Default.aspx>. Adicionalmente, el programa se acondicionó para aplicativos de lectura que según las tendencias de usabilidad son más accesibles y cómodos<sup>324,325</sup> de usar como lo son las Tabletts electrónicas, y Smartphone en general, verificando su correcto desempeño para cumplir con las expectativas del usuario, en velocidad de resultados y generación de reportes.

Finalmente, se debe desatacar la importancia que este tipo de programas tiene para facilitar y optimizar la detección de interacciones medicamentosas de relevancia clínica en el momento

de la prescripción médica, la dispensación y la fase de estudio de la metodología Dader de Seguimiento farmacoterapéutico en paciente infectados con VIH/SIDA, con ello se espera que el farmacéutico, asuma su rol de profesional orientador en el tema del manejo de los medicamentos y que contribuya al logro de resultados clínicos esperados y al cumplimiento de las metas farmacoterapéuticas planteadas en cada caso.

## 8. PRODUCCION CIENTIFICA ADICIONAL CON ESTE TRABAJO.

- PEDRO AMARILES MUNOZ, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, MARIA JOSE FAUS, "Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica". En: España Medicina Clínica *ISSN: 0025-7753 ed: DOYMA v.129 fasc.1 p.27 - 35 ,2007*
- PEDRO AMARILES MUNOZ, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, MARIA JOSE FAUS, "Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica". En: España Farmacia Hospitalaria *ISSN: 1130-6343 ed: v.31 fasc.5 p.283 - 302, 2007.*
- PEDRO AMARILES MUNOZ, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, MARIA JOSE FAUS, FRANCISCO JAVIER GUTIERREZ, "Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas". En: España Medicina Clínica *ISSN: 0025-7753 ed: DOYMA v.130 fasc.19 p.758 - 759 ,2008.*
- **NEWAR GIRALDO ALZATE**, PEDRO AMARILES MUNOZ, FRANCISCO JAVIER GUTIERREZ, MAURICIO MONSALVE, MARIA JOSE FAUS, "Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009". En: España Farmacia Hospitalaria *ISSN: 1130-6343 ed: v.34 fasc.2 p.90 - 93, 2010.*
- PEDRO AMARILES MUNOZ, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, ERICKA SUSANA HENAO ORTEGA, "Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA" En: Colombia 2006. ed: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica - UGR *ISBN: 95-83398-29-2 v. 0 págs. 210.*
- PEDRO AMARILES MUNOZ, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, MARIA JOSE FAUS, "Clinical Relevance of Drug Interactions in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy" Understanding Hiv/Aids Management And Care - Pandemic Approaches In The 21st Century . En: Croacia *ISBN: 978-953-307-603-4 ed: v., p.301 - 358, 2011.*
- PEDRO AMARILES MUNOZ, GIOVANNY ZAPATA, **NEWAR GIRALDO ALZATE**, Software para el Seguimiento Farmacoterapéutico, *Nombre comercial: SIMARV®, contrato/registro:* En: Colombia, 2006, *.plataforma: SQL, Ambiente: ASP.NET.*

## 9. INSTITUCIONES DE COLOMBIA QUE UTILIZAN EL SOFTWARE SIMARV® EN COLOMBIA

CLINICA EFISALUD IPS S.A.S
COMFAMILIAR HUILA
COMFANDI
CORPORACION DE LUCHA CONTRA EL SIDA
CORPORACION HOSPITALARIA JUAN CIUDAD
FUNDACION TIEMPO DE VIDA
GRUPO VIHDA SAS
HELPHARMA S.A
HERES SALUD LTDA
MEDICAMENTOS POS S.A. / DEMPOS
MEDICINA Y TECNOLOGIA EN SALUD S.A.S
MEDIFUTURO FUN IPS LTDA
ONCOVIHDA I.P.S. LTDA
SIES SALUD S.A.
TODOMED LTDA
VIDAMEDICAL IPS
VIHONCO IPS

## 10. FASES POSTERIORES A DESARROLLAR

- Determinar el valor predictivo positivo y negativo de las interacciones detectadas, comparándolo contra otros programas.
- Actualizaciones permanentes y accesibilidad al programa de una manera gratuita a través de la WEB.
- Realizar acciones correctivas y preventivas para garantizar la permanencia y la utilidad del programa en el sistema de salud.

## 11. LIMITANTES:

- La actualización de los datos una vez terminado el software, ya que el tema de las interacciones avanza tanto como el desarrollo y la utilización de nuevos productos farmacéuticos en la comunidad, pero se espera continuar con el proyecto y seguir realizando nuevas ediciones de acuerdo a las actualizaciones que se pueden presentar con respecto a este tema.



## 12. AGRADECIMIENTOS

- A Pedro Amariles y Maria José por su acompañamiento, dedicación, orientación, paciencia y apoyo con el desarrollo académico del tema.
- A Francisco Gutiérrez (qepd) y Jovany Zapata, por su aporte en el desarrollo de este proyecto.
- A Alvaro Gomez y Juan Zuluaga por toda la confianza depositada en mis proyectos, y en especial a Humax Pharmaceutical por la colaboración en la financiación de recursos económicos, logísticos y de recurso humano para la realización del proyecto.
- A los Programas de Atención Farmacéutica de Humax-PAF HUMAX- y a mis compañeros actuales y algunos que pasaron por el grupo y dejaron huella con sus aportes a esta tesis. Erica, Mauricio Monsalve, David, Sebastian, Lina, Elizabeth, Mauricio Ceballos y Giovanni Bedoya.
- Al Grupo de promoción y prevención farmacéutica de la universidad de Antioquia, por su acompañamiento en este proceso, a Daniel Pino, por su dedicación en la fase final de este trabajo.
- Al Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, por la orientación y la amabilidad prestada en el desarrollo de este trabajo. En especial a Fernando Martínez, Daniel Sabater y Ana Moreno, por su apoyo académico y logístico para continuar con este gran sueño.
- A los pacientes de VIH/SIDA, los cuales gracias a sus experiencias de vida y a la motivación que tienen por mejorar su calidad de vida y la de los otros pacientes, han fortalecido las ganas y el amor por el desarrollo de este y muchos trabajos más en el área.

- A toda mi linda familia, en especial a mis padres Nohemy y Abiecer. Porque siempre me han dado lo mejor, me han apoyado incondicionalmente, y me han permitido ser un reflejo de su ejemplo.
- A catalina, porque su apoyo también ha sido incondicional y fundamental durante todos estos años, no sólo de este doctorado, sino de otras experiencias académicas, laborales y de vida, en la cuales siempre me ha animado a seguir y alcanzar las metas propuestas.
- A Jacobo, mi valiente, amoroso y grandioso hijo. Por los momentos sacrificados de juego y de compartir, que los cambie para el desarrollo de este trabajo, por acompañarme en las noches de trabajo, y en ellas regalarme un cafécito, y regalarme notas y dibujos de ánimo y cariño en el portátil, realmente mi motivación eres tu hijo. Te amo.

Y muchas gracias a todos aquellos que aunque no están nombrados, han sido una guía en mi camino, una voz de aliento en cada momento y que han contribuido directa o indirectamente en la lucha por esta nueva meta. MUCHAS GRACIAS.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- <sup>1</sup> Amariles P. "Interacciones Medicamentosas". En el medicamento : compendio básico para su utilización correcta. Impresos LTDA. Medellín 2002. pp 155-246.
- <sup>2</sup> Hansten PD., Horn JR. Managing Clinically Important drug Interactions, facts and comparison, 2003.
- <sup>3</sup> Stockley IH. Stockleys Drug Interactions. 6th ed. London: Pharmaceutical Press. 2002.
- <sup>4</sup> Eustolgio CM., et al. Sinergismo Farmacodinámico. Electron J Biomed 2004;2:56-64.
- <sup>5</sup> Leone D., Valenzano A., Grande G., Santacroce L. Drug/food interactions: an actual therapeutic outcome. Clin Ter. 2004 Apr;155(4):139-47.
- <sup>6</sup> Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002 May;5(3):327-32.
- <sup>7</sup> Maddox RR., Groves WE., Ensom RJ. Automated pharmaceutical assistance systems. I. Clinical pharmacokinetics. II. Drug interference with laboratory tests results. J Med Syst. 1980;4(2):151-68.
- <sup>8</sup> Friedman RB., Young DS., Beatty ES. Automated monitoring of drug-test interactions. Clin Pharmacol Ther. 1978 Jul;24(1):16-21.
- <sup>9</sup> Forman DT., Young DS. Drug interference in laboratory testing. Ann Clin Lab Sci. 1976 May-Jun;6(3):263-71.
- <sup>10</sup> Willams CM. Using medications appropriately in older adults. Am Fam Physician. 2002 Nov 15;66(10):1917-24.
- <sup>11</sup> Sloan RW. Principles of drug therapy in geriatric patients. Am Fam Physician. 1992 Jun;45(6):2709-18.
- <sup>12</sup> Macdonald JB. The role of drugs in falls in the elderly. Clin Geriatr Med. 1985 Aug;1(3):621-36.
- <sup>13</sup> Grant RW. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. N Engl J Med 2005;352:2211-21.
- <sup>14</sup> Chien TL., Ting Y., Jen C., Hsiang C., Ting L and Wen TC. Development and evaluation of an integrated pharmaceutical education system International Journal of Medical Informatics (2004) 73, 383—389.
- <sup>15</sup> Ficha informativa. Estadísticas mundiales 2014. Onusida. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet>. Accesado Octubre 2015.
- <sup>16</sup> Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R, et al. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. Ann Pharmacother 2003;37:775-781.

- 
- <sup>17</sup> Estimaciones sobre el VIH y el sida 2014. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/colombia/> Accesado. Octubre 2015.
- <sup>18</sup> Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency of medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials* 2002;3:161-7.
- <sup>19</sup> Kashuba ADM. Drug-drug interactions and the pharmacotherapy of HIV infection. *Top HIV Med* 2005;13:64-9.
- <sup>20</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ, Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con VIH/SIDA. Colombia. 2006.
- <sup>21</sup> Smith JW., Seidl LG., Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* (1969) 65, 629.
- <sup>22</sup> Puckett WH., Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interaction in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm* (1971) 28, 247.
- <sup>23</sup> Lyra DP., Prado MC., Abriata JP., Pelá IR. Recetas médicas como causantes de riesgo de problemas relacionados con medicamentos. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(2): 86-96.
- <sup>24</sup> Shinn AF., Shrewsbury RP., Anderson KW. Development of a computerized drug interaction database(medicom) for use in a patient specific enviroment. *Drug Inf J* (1983) 17,205.
- <sup>25</sup> Ishikura C., Ishisuka H. Evaluation of a computerized drug interaction checking system. *Int J Biomed Comput* (1983) 14,311.
- <sup>26</sup> Fernandez-Llimós F., Faus MJ., Gastelurrutia MA., Baena MI., Martinez Martinez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim. Farmacoter* 2004; 2(3): 195-205.
- <sup>27</sup> Baena MI., Marín R., Martínez OJ., Fajardo P., Vargas J., Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2.558 personas. *Pharm Care Esp* 2002; 4: 393-396.
- <sup>28</sup> Machuca M., Oñate MB., Faus MJ. Problemas Relacionados con Medicamentos: PRM y riesgo de PRM. *Seguim Farmacoter* 2003; 1(3): 139-140.
- <sup>29</sup> Amariles P., Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas utilización de medicamentos en el contexto de Colombia . *Seguim Farmacoter* 2003; 1(3): 99-104.
- <sup>30</sup> Amariles P. Seguimiento farmacéutico de pacientes en el contexto del sistema de salud de Colombia. *Revista Nuevos Tiempos* 2003; 10 (2):93-113.
- <sup>31</sup> Agudelo N., Cifuentes J., Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el Proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín-Colombia. *Pharm Care Esp* 2003; 5: 1-12.

- 
- <sup>32</sup> Giraldo NA., Amariles P., Zapata J. Desarrollo y valoración de la funcionalidad de un software en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes utilizando el método dader. *Nuevos Tiempos* 2004; 2: 15-26.
- <sup>33</sup> Managing the risks from medical product use, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, May 1999.
- <sup>34</sup> Moore PA., et. al. Adverse drug interactions in dental practice: professional and educational implications. *JADA* 1999; 130::47-54.
- <sup>35</sup> Strain JJ., Chiu NM., Sultana K., et al. Psychotropic drug versus psychotropic drug-update. *Gen Hosp Psychiatric*. 20004;26:87-105.
- <sup>36</sup> Amariles P. Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aspectos generales y aproximación para establecer y utilizar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(1):27-35.
- <sup>37</sup> Bicas R., Campos N., Calleja M and Faus J. Detección de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2003; 1: 49-57.
- <sup>38</sup> Thurmond VA. Defining interaction and strategies to enhance interactions in Web-based courses. *Nurse Educ*. 2003 Sep-Oct;28(5):237-241.
- <sup>39</sup> Grönroos PE., Irjala KM., Huupponen RK., et al. A medication database - a tool for detecting drug interactions in hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 13-17.
- <sup>40</sup> Strain JJ., Caliendo G., and Hilmelstein C. Using computer databases to predict And avoid drug–drug interactions in The cancer patient requiring Psychotropics. *Psycho-Oncology* 1998; 7: 321–332.
- <sup>41</sup> Payne TH. Computer decision support systems. *Chest* 2000; 118:475-525.
- <sup>42</sup> Hunt DL., Haynes RB., Hanna SE., and Smith K. Effect of Computer-Based Clinical Decision Support System on Physician Performance and Patients Outcome. *JAMA* 1998; 280:1339-1346.
- <sup>43</sup> Krikorian SA, Rudolf DC. Drug-drug interactions and HIV therapy: What should pharmacists know? *J Pharm Pract* 2005; 18: 278-94.
- <sup>44</sup> Young B. Review: Mixing new cocktails: Drug interactions in antiretroviral regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 286-97.
- <sup>45</sup> Rathbun RC, Rossi DR. Low-dose ritonavir for protease inhibitor pharmacokinetic enhancement. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 702-6.
- <sup>46</sup> Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29 (Supl. 1): S11-8
- <sup>47</sup> Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 4-9.

- 
- <sup>48</sup> Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J Jr, Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1189-96.
- <sup>49</sup> Justesen US. Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 20-31.
- <sup>50</sup> Wertheimer BZ, Freedberg KA, Walensky RP, Yazdanbakhsh Y, Losina E. Therapeutic drug monitoring in HIV treatment: A literature review. *HIV Clin Trials* 2006; 7: 59-69.
- <sup>51</sup> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 10, 2006; 1-113. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentsGL.pdf> (Accessado Mayo 27 2007).
- <sup>52</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farm Hosp.* 2007;31(5) 283-302.
- <sup>53</sup> Giraldo NA, Amariles P, Gutierrez FJ, Monsalve M, Faus MJ. 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(2):90-93.
- <sup>54</sup> Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Clinical Relevance of Drug Interactions in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. In: Kasenga F (Ed). *Understanding HIV/AIDS Management and Care - Pandemic Approaches in the 21st Century.* InTech, Croatia. 2011. p 301-358 (ISBN 978-953-307-603-4)
- <sup>55</sup> Van Waterschoot RA, ter Heine R, Wagenaar E, van der Kruijssen CM, Rooswinkel RW, Huitema AD et al. Effects of cytochrome P450 3A (CYP3A) and the drug transporters P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) and MRP2 (ABCC2) on the pharmacokinetics of lopinavir. *Br J Pharmacol.* 2010 ;160(5):1224-33.
- <sup>56</sup> Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, Part I. *Psychosomatics* 2003; 44: 167-71.
- <sup>57</sup> Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: Theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics* 2003; 44: 515-20.
- <sup>58</sup> Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. [Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2012)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 ;30(6):e1-89.
- <sup>59</sup> Gonçalves LS, Gonçalves BM, de Andrade MA, Alves FR, Junior AS. Drug interactions during periodontal therapy in HIV-infected subjects. *Mini Rev Med Chem.* 2010 ;10(8):766-72. Review.
- <sup>60</sup> Gallego L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2012 14(2):101-11.

- 
- <sup>61</sup> Lauren J Gleason, Amneris E Luque, Krupa Shah; Polypharmacy in the HIV-infected older adult population *Clinical Interventions in Aging* 2013;(8) 749–763
- <sup>62</sup> Ganesan A, Masur H. Critical care of persons infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Chest Med.* 2013 ;34(2):307-23.
- <sup>63</sup> B Owe-Larsson, L Säll, E Salamon, C Allgulander; HIV infection and psychiatric illness; *Afr J Psychiatry* 2009;12(2):115-128.
- <sup>64</sup> Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344: 984-96.
- <sup>65</sup> Tran JQ, Gerber JG, Kerr BM. Delavirdine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 207-26.
- <sup>66</sup> DeSilva KE, Le Flore DB, Marston BJ, Rimland D. Serotonin síndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1281-5.
- <sup>67</sup> Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195-211.
- <sup>68</sup> Sax PE. Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care* 2006; 18: 149-57.
- <sup>69</sup> Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140-6.
- <sup>70</sup> Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother.* 2013 ;47(11):1429-39.
- <sup>71</sup> Caballero J, Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 141-5.
- <sup>72</sup> Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 205-14.
- <sup>73</sup> Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73.
- <sup>74</sup> Ceballos ME. [Considerations in first line antiretroviral selection for adults]. *Rev Chilena Infectol.* 2013 ;30(5):522-37.
- <sup>75</sup> Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs.* 2014 ;74(1):99-125.
- <sup>76</sup> Tan DH, Walmsley SL. Management of persons infected with human immunodeficiency virus requiring admission to the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2013 ;29(3):603-20.

---

<sup>77</sup> Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. [National consensus document by GESIDA/National Aids Plan on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (January 2011 update)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 ;29(3):209.e1-103.

<sup>78</sup> Hsu AJ, Carson KA, Yung R, Pham PA. Severe prolonged sedation associated with coadministration of protease inhibitors and intravenous midazolam during bronchoscopy. *Pharmacotherapy*. 2012 ;32(6):538-45.

<sup>79</sup> Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 233-53.

<sup>80</sup> Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: Lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 130-9.

<sup>81</sup> Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1- 5.

<sup>82</sup> Busti AJ, Hall RG, Margolis DM. Atazanavir for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1732-47.

<sup>83</sup> Hare CB, Vu MP, Grunfeld C, Lampiris HW. Simvastatin-nelfinavir interaction implicated in rhabdomyolysis and death. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e111-2.

<sup>84</sup> Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002; 16: 569-77.

<sup>85</sup> Benesic A, Zilly M, Kluge F, Weissbrich B, Winzer R, Klinker H, et al. Lipid lowering therapy with fluvastatin and pravastatin in Patients with HIV infection and antiretroviral therapy: Comparison of efficacy and interaction with indinavir. *Infection* 2004; 32: 229-33.

<sup>86</sup> Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Alston BL, Brobst SW, Segal Y, et al. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5108. *AIDS* 2006; 20: 725-9.

<sup>87</sup> Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Luscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J* 2006; 151: 1147- 55.

<sup>88</sup> Bays H. Statin safety: An overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006; 97 (Supl. 1): 6C-26C.

<sup>89</sup> Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 322-9.

<sup>90</sup> Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir: Clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 137-68.



- 
- <sup>91</sup> Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-fluticasone interaction causing Cushing syndrome in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 1044-8.
- <sup>92</sup> Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of desipramine hydroxylation (Cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease inhibitors: Relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1184-9.
- <sup>93</sup> Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 769-802.
- <sup>94</sup> Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2006; 66: 1275-99.
- <sup>95</sup> De Maat MM, Ekhart GC, Huitema AD, Koks CH, Mulder JW, Beijnen JH. Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 223-82.
- <sup>96</sup> Currier MB, Molina G, Kato M. Citalopram treatment of major depressive disorder in Hispanic HIV and AIDS patients: A prospective study. *Psychosomatics* 2004; 45: 210-6.
- <sup>97</sup> Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012 31;26 Suppl 1:S39-53.
- <sup>98</sup> Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). [Recommendations of Gesida/PNS/AEEH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 ;28(1):31.e1-31.
- <sup>99</sup> Croom KF, Dhillon S, Keam SJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. 2009 29;69(8):1107-40. doi: 10.2165/00003495-200969080-00009. Review.
- <sup>100</sup> Hall JJ, Hughes CA, Foisy MM, Houston S, Shafran S. Iatrogenic Cushing syndrome after intra-articular triamcinolone in a patient receiving ritonavir-boosted darunavir. *Int J STD AIDS*. 2013 ;24(9):748-52.
- <sup>101</sup> Gray D, Roux P, Carrihill M, Klein M. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to ritonavir and budesonide. *S Afr Med J*. 2010 4;100(5):296-7.
- <sup>102</sup> Blondin MC, Beauregard H, Serri O. Iatrogenic Cushing syndrome in patients receiving inhaled budesonide and itraconazole or ritonavir: two cases and literature review. *Endocr Pract*. 2013 ;19(6):e138-41.
- <sup>103</sup> Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Med*. 2013 ;14(9):519-29.
- <sup>104</sup> Canalejo E, Pacheco MS. Cushing syndrome due to ritonavir-fluticasone interaction. *CMAJ*. 2012 16;184(15):1714.
- <sup>105</sup> Daveluy A, Raignoux C, Miremont-Salamé G, Girodet PO, Moore N, Haramburu F, et al. Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 ;65(7):743-5.

- 
- <sup>106</sup> St Clair K, Maguire JD. Role of fluconazole in a case of rapid onset ritonavir and inhaled fluticasone-associated secondary adrenal insufficiency. *Int J STD AIDS*. 2012 ;23(5):371-2.
- <sup>107</sup> Perry ME, Almaani N, Desai N, Larbalestier N, Fox J, Chilton D. Raltegravir-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome - implications for clinical practice and patient safety. *Int J STD AIDS*. 2013 ;24(8):639-42.
- <sup>108</sup> Albert NE, Kazi S, Santoro J, Dougherty R. Ritonavir and epidural triamcinolone as a cause of iatrogenic Cushing's syndrome. *Am J Med Sci*. 2012 ;344(1):72-4.
- <sup>109</sup> Hall JJ, Hughes CA, Foisy MM, Houston S, Shafran S. Iatrogenic Cushing syndrome after intra-articular triamcinolone in a patient receiving ritonavir-boosted darunavir. *Int J STD AIDS*. 2013 ;24(9):748-52.
- <sup>110</sup> Brophy DF, Israel DS, Pastor A, Gillotin C, Chittick GE, Symonds WT, et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and clarithromycin in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 978-84.
- <sup>111</sup> Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089-96.
- <sup>112</sup> Abgrall S, Le Bel J, Lele N, Laouéan C, Eychenne N, Mentré F, et al. Lack of effect of doxycycline on trough concentrations of protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2013 ;14(6):313-8.
- <sup>113</sup> Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3498–504.
- <sup>114</sup> Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. *CMAJ* 2007; 177: 35–9.
- <sup>115</sup> Lakatos B, Stoeckle M, Elzi L, Battegay M, Marzolini C. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. *Swiss Med Wkly*. 2014 22;144:w13906.
- <sup>116</sup> Vieira CS, Bahamondes MV, de Souza RM, Brito MB, Rocha Prandini TR, Amaral E, et al. Effect of antiretroviral therapy including lopinavir/ritonavir or efavirenz on etonogestrel-releasing implant pharmacokinetics in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 1;66(4):378-85.
- <sup>117</sup> Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother*. 2013 ;47(1):75-89.
- <sup>118</sup> Jann MW, Spratlin V, Momary K, Zhang H, Turner D, Penzak SR, Wright A, VanDenBerg C. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended-release/indinavir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 ;68(5):715-21.
- <sup>119</sup> Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Okaba-Kayom V, Mayanja-Kizza H, Katabira E, Hanpithakpong W, Pakker N, Dorlo TP, Tarning J, Lindegardh N, de Vries PJ, Back D, Khoo S,

---

Merry C. Lopinavir/ritonavir significantly influences pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ;67(5):1217-23.

<sup>120</sup> Heidari S, Mofenson LM, Hobbs CV, Cotton MF, Marlink R, Katabira E. Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 1;59(2):161-9.

<sup>121</sup> Van Geertruyden JP, Colebunders R, D'alessandro U. HIV-1-infected individuals traveling to malaria endemic areas. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(2):234-5.

<sup>122</sup> Kiang TK, Wilby KJ, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic drug interactions associated with artemisinin derivatives and HIV-antivirals. *Clin Pharmacokinet.* 2014 ;53(2):141-53.

<sup>123</sup> González R, Ataíde R, Naniche D, Menéndez C, Mayor A. HIV and malaria interactions: where do we stand? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 ;10(2):153-65.

<sup>124</sup> Krishna G, Moton A, Ma L, Martinho M, Seiberling M, McLeod J. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of atazanavir alone and with ritonavir or with efavirenz in healthy adult volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 ;51(4):437-44.

<sup>125</sup> Hughes CA, Foisy M, Tseng A. Interactions between antifungal and antiretroviral agents. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 ;9(5):723-42.

<sup>126</sup> Polk RE, Crouch MA, Israel DS, Pastor A, Sadler BM, Chittick GE, et al. Pharmacokinetic interaction between ketoconazole and amprenavir after single doses in healthy men. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1378-84.

<sup>127</sup> Vourvahis M, Kashuba AD. Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavirenanced tipranavir. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 888-909.

<sup>128</sup> Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP. Paralytic ileus possibly associated with interaction between ritonavir/lopinavir and vincristine. *Pharm World Sci.* 2009 ;31(6):619-21.

<sup>129</sup> Vaccher E, Spina M, di Gennaro G, Talamini R, Nasti G, Schioppa O, et al. Concomitant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy plus highly active antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus-related, non Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2001(91);91:155–63.

<sup>130</sup> Fisher SD, Kanda BS, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular disease and therapeutic drug-related cardiovascular consequences in HIV-infected patients. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011 1;11(6):383-94.

<sup>131</sup> Aberg JA. Drug-drug interactions with newer antiretroviral agents. *Top HIV Med* 2008; 16: 146–50

<sup>132</sup> Gedela K, Vibhuti M, Pozniak A, Ward B, Boffito M. Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV infection. *HIV Med.* 2014 ;15(5):257-68.

- 
- <sup>133</sup> 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.
- <sup>134</sup> Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, Sudhop T, Wolff M, Turler A, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; 10: 939-44.
- <sup>135</sup> Damle BD, Yan JH, Behr D, O'Mara E, Nichola P, Kaul S, et al. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 419-27.
- <sup>136</sup> Primeggia J, Timpone JG Jr, Kumar PN. Pharmacologic issues of antiretroviral agents and immunosuppressive regimens in HIV-infected solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2013 Jun;27(2):473-86.
- <sup>137</sup> van Maarseveen EM, Rogers CC, Trofe-Clark J, van Zuilen AD, Mudrikova T. Drug-drug interactions between antiretroviral and immunosuppressive agents in HIV-infected patients after solid organ transplantation: a review. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Oct;26(10):568-81.
- <sup>138</sup> Dinavahi RV, Mehrotra A, Murphy BT, Huprikar S. Human immunodeficiency virus and renal transplantation. *Kidney Int*. 2009 ;76(8):907-10.
- <sup>139</sup> Tsapepas DS, Webber AB, Aull MJ, Figueiro JM, Saal SD. Managing the atazanavir-tacrolimus drug interaction in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm*. 2011 Jan 15;68(2):138-42.
- <sup>140</sup> Miceli M, Cronin S, Ayash L, Alangaden G, Chandrasekar PH. Significant interaction of tacrolimus with ritonavir during allogeneic hematopoietic SCT in an HIV-infected patient. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Aug;47(8):1140-2.
- <sup>141</sup> Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci*. 2011 23;88(21-22):959-71.
- <sup>142</sup> Papaseit E, Vázquez A, Pérez-Mañá C, Pujadas M, de la Torre R, Farré M, et al. Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med*. 2012 ;38(7):1239-40.
- <sup>143</sup> Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(3):249-69.
- <sup>144</sup> Khalsa JH, Elkashef A. Drug interactions between antiretroviral medications and medications used in the treatment of drug addiction: research needs. *Am J Addict*. 2010 ;19(1):96-100.
- <sup>145</sup> Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010 ;7(3):152-60.

- 
- <sup>146</sup> Altice FL, Kamarulzaman A, Soriano VV, Schechter M, Friedland GH. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs. *Lancet*. 2010 31;376(9738):367-87.
- <sup>147</sup> Gruber VA, Rainey PM, Moody DE, Morse GD, Ma Q, Prathikanti S, et al. Interactions between buprenorphine and the protease inhibitors darunavir-ritonavir and fosamprenavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2012 ;54(3):414-23.
- <sup>148</sup> Wire MB, McLean HB, Pendry C, Theodore D, Park JW, Peng B. Assessment of the pharmacokinetic interaction between eltrombopag and lopinavir-ritonavir in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 ;56(6):2846-51.
- <sup>149</sup> Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:890160.
- <sup>150</sup> Ruela Corrêa JC, D'Arcy DM, dos Reis Serra CH, Nunes Salgado HR. Darunavir: a critical review of its properties, use and drug interactions. *Pharmacology*. 2012;90(1-2):102-9.
- <sup>151</sup> Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 ;9(5):559-72.
- <sup>152</sup> Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res*. 2010 ;85(1):176-89.
- <sup>153</sup> Agboghorama CO. Contraception in the context of HIV/AIDS: a review. *Afr J Reprod Health*. 2011 ;15(3):15-23. Review.
- <sup>154</sup> Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Woodfall B, Aharchi F, Peeters M, Vandermeulen K, et al. Effect of steady-state etravirine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethinylestradiol and norethindrone. *Contraception*. 2009 ;80(1):44-52.
- <sup>155</sup> Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(4):211-41.
- <sup>156</sup> Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 111-6.
- <sup>157</sup> Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz RJ, Robinson M, Gaedigk A, et al. Coadministration of lopinavir/ritonavir and phenytoin results in twoway drug interaction through cytochrome P-450 induction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1034-40.
- <sup>158</sup> Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1433-9.
- <sup>159</sup> Mullin P, Green G, Bakshi R. Special populations: The management of seizures in HIV-positive patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4: 308-14.

- 
- <sup>160</sup> Lorenzini KI, Calmy A, Ambrosioni J, Assouline B, Daali Y, Fathi M, et al. Serotonin syndrome following drug-drug interactions and CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms in an HIV-infected patient. *AIDS*. 2012 28;26(18):2417-8.
- <sup>161</sup> Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaff-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Caliskan-Yassen N, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 159-68.
- <sup>162</sup> Birbeck GL, French JA, Perucca E, Simpson DM, Fraimow H, George JM, Okulicz JF, Clifford DB, Hachad H, Levy RH; Quality Standards Subcommittee Of The American Academy Of Neurology; Ad Hoc Task Force Of The Commission On Therapeutic Strategies Of The International League Against Epilepsy. Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: evidence-based guidelines from the ILAE and AAN. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):207-14.
- <sup>163</sup> Corti N, Heck A, Rentsch K, Zingg W, Jetter A, Stieger B, Pauli-Magnus C. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of the benzimidazoles albendazole and mebendazole: an interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Oct;65(10):999-1006.
- <sup>164</sup> Hogeland GW, Swindells S, McNabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 69-75.
- <sup>165</sup> Oette M, Kurowski M, Feldt T, Kroidl A, Sagir A, Vogt C, et al. Impact of rosiglitazone treatment on the bioavailability of antiretroviral compounds in HIV-positive patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 416-9.
- <sup>166</sup> Kakuda TN, DeMasi R, van Delft Y, Mohammed P. Pharmacokinetic interaction between etravirine or darunavir/ritonavir and artemether/lumefantrine in healthy volunteers: a two-panel, two-way, two-period, randomized trial. *HIV Med*. 2013 ;14(7):421-9.
- <sup>167</sup> Brüggemann RJ, van Luin M, Colbers EP, van den Dungen MW, Pharo C, Schouwenberg BJ, et al. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of fosamprenavir and vice versa in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2010 ;65(10):2188-94.
- <sup>168</sup> Vadapatla RK, Patel M, Paturi DK, Pal D, Mitra AK. Clinically relevant drug-drug interactions between antiretrovirals and antifungals. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 ;10(4):561-80.
- <sup>169</sup> Gray JM, Cohn DL. Tuberculosis and HIV coinfection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013 ;34(1):32-43.
- <sup>170</sup> Nachega JB, Rosenkranz B, Simon G, Chaisson RE, Diacon A, Taljaard J. Management of adult active tuberculosis disease in era of HIV pandemic, current practices and future perspectives. *Infect Disord Drug Targets*. 2011 ;11(2):134-43. Review.
- <sup>171</sup> Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 2010 15;50 Suppl 3:S223-30.
- <sup>172</sup> Anandaiah A, Dheda K, Keane J, Koziel H, Moore DA, Patel NR. Novel developments in the epidemic of human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 15;183(8):987-97.

- 
- <sup>173</sup> Gengiah TN, Gray AL, Naidoo K, Karim QA. Initiating antiretrovirals during tuberculosis treatment: a drug safety review. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 ;10(4):559-74.
- <sup>174</sup> Venkatesh KK, Swaminathan S, Andrews JR, Mayer KH. Tuberculosis and HIV co-infection: screening and treatment strategies. *Drugs*. 2011 18;71(9):1133-52.
- <sup>175</sup> Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson RJ, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *Eur Respir J*. 2010 ;36(6):1460-81.
- <sup>176</sup> Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: An update. *Arch Intern Med* 2002; 162:985-9.
- <sup>177</sup> de Jong BC, Israelski DM, Corbett EL, Small PM. Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection. *Annu Rev Med* 2004; 55: 283-301.
- <sup>178</sup> Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, Launay O, Memain N, Vincent V, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: A comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 388-98.
- <sup>179</sup> Spradling P, Drociuk D, McLaughlin S, Lee LM, Peloquin CA, Gallicano K, et al. Drug-drug interactions in inmates treated for human immunodeficiency virus and *Mycobacterium tuberculosis* infection or disease: An institutional tuberculosis outbreak. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1106-12.
- <sup>180</sup> 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: 159-69.
- <sup>181</sup> Kraft WK, McCrea JB, Winchell GA, Carides A, Lowry R, Woolf EJ, et al. Indinavir and rifabutin drug interactions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 305-13.
- <sup>182</sup> Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenço MC, de Jesus CS, Gonçalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400 mg/saquinavir 400 mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 469-79.
- <sup>183</sup> Ribera E, Azuaje C, López RM, Domingo P, Curran A, Feijoo M, et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 690-7.
- <sup>184</sup> Benator DA, Weiner MH, Burman WJ, Vernon AA, Zhao ZA, Khan AE, et al. Clinical evaluation of the nelfinavir-rifabutin interaction in patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 793-800.
- <sup>185</sup> Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampicin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3336-42.
- <sup>186</sup> 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: 502-8.

- 
- <sup>187</sup> la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1553-60.
- <sup>188</sup> Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho AC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 349-53.
- <sup>189</sup> Loeliger A, Suthar AB, Ripin D, Glaziou P, O'Brien M, Renaud-Thery F, Crowley S, Williams B, Ridzon R, Granich R, Gilks C. Protease inhibitor-containing antiretroviral treatment and tuberculosis: can rifabutin fill the breach? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jan;16(1):6-15.
- <sup>190</sup> Steele M, Burk R, DesPrez R. Toxic hepatitis with isoniazide and rifampin: A meta-analysis. *Chest* 1991; 99: 465-71.
- <sup>191</sup> Busse KH, Hadigan C, Chairez C, Alfaro RM, Formentini E, Kovacs JA, et al. Gemfibrozil concentrations are significantly decreased in the presence of lopinavir-ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 ;52(2):235-9.
- <sup>192</sup> Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18:262-76.
- <sup>193</sup> Izzo AA. Drug interactions with St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): A review of the clinical evidence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 139-48.
- <sup>194</sup> Lee LS, Andrade AS, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1052-9.
- <sup>195</sup> Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Hoetelmans RM. Pharmacokinetic interactions between etravirine and non-antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2011 ;50(1):25-39.
- <sup>196</sup> Kigen G, Kimaiyo S, Nyandiko W, Faragher B, Sang E, Jakait B, Owen A, Back D, Gibbons S, Seden K, Khoo SH; USAID-Academic Model for Prevention Treatment of HIV/AIDS. Prevalence of potential drug-drug interactions involving antiretroviral drugs in a large Kenyan cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 23;6(2):e16800.
- <sup>197</sup> Wakeham K, Parkes-Ratanshi R, Watson V, Ggayi AB, Khoo S, Lalloo DG. Co-administration of fluconazole increases nevirapine concentrations in HIV-infected Ugandans. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb;65(2):316-9.
- <sup>198</sup> Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jul;64(1):5-8.
- <sup>199</sup> Rakhmanina NY, van den Anker JN. Efavirenz in the therapy of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 ;6(1):95-103.
- <sup>200</sup> Yeni P, Mills A, Peeters M, Vingerhoets J, Kakuda TN, De Smedt G, et al. Etravirine in the treatment of HIV-1: a clinical overview for healthcare professionals. *Curr HIV Res*. 2010 ;8(7):564-76. Review.



- 
- <sup>201</sup> Tran JQ, Petersen C, Garrett M, Hee B, Kerr BM. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and delavirdine: Evidence of induced clearance by amprenavir. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 615-26.
- <sup>202</sup> Serrano López de Las Hazas JI. Drug interactions of new antiretroviral drugs. *Farm Hosp*. 2011 ;35(1):36-43.
- <sup>203</sup> Pérez VE, Sánchez-Parra C, Serrano Villar S. [Etravirine drug interactions]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 ;27 Suppl 2:27-31.
- <sup>204</sup> Grennan T, Walmsley S. Etravirine for HIV-1: addressing the limitations of the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor class. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2009 ;8(6):354-63.
- <sup>205</sup> Elyse J. Singer, Miguel Valdes-Sueiras, Deborah L. Commins, William Yong and Margrit Carlson; HIV stroke risk: evidence and implications; *Ther Adv Chronic* 2013; 4(2) 61–70
- <sup>206</sup> Solas C, Poizot-Martin I, Drogoul MP, Ravaux I, Dhiver C, Lafeuillade A, et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir given alone or with a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 436-40.
- <sup>207</sup> Anderson AM, Chane T, Patel M, Chen S, Xue W, Easley KA. Warfarin therapy in the HIV medical home model: low rates of therapeutic anticoagulation despite adherence and differences in dosing based on specific antiretrovirals. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Aug;26(8):454-62.
- <sup>208</sup> Honda H, Gatanaga H, Matsumura J, Kamimura M, Goto K, Tsukada K, Honda M, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Favourable use of non-boosted fosamprenavir in patients treated with warfarin. *Int J STD AIDS*. 2009 Jun;20(6):441.
- <sup>209</sup> Liedtke MD, Rathbun RC. Drug interactions with antiretrovirals and warfarin. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 Mar;9(2):215-23.
- <sup>210</sup> Davis J, Langdon G, Layton G, Chong CL, Ndongo MN, Vourvahis M. The effect of lersivirine, a next-generation NNRTI, on the pharmacokinetics of midazolam and oral contraceptives in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 ;68(11):1567-72.
- <sup>211</sup> Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, et al. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 213-7.
- <sup>212</sup> Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S, Pinyakorn S, Kriengsinyot R, Ahluwalia J, Thongpaeng P, Gorowara M, Thammajaruk N, Chaithongwongwatthana S, Lange JM, Ananworanich J. Efavirenz, in contrast to nevirapine, is associated with unfavorable progesterone and antiretroviral levels when coadministered with combined oral contraceptives. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 15;62(5):534-9.
- <sup>213</sup> Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 471-7.

- 
- <sup>214</sup> Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception*. 2012 ;85(4):425-7.
- <sup>215</sup> Melvin L. Implanon failure in an HIV-positive woman on antiretroviral therapy resulting in two ectopic pregnancies. *Int J STD AIDS*. 2012 ;23(1):75.
- <sup>216</sup> Lakhi N, Govind A. Implanon failure in patients on antiretroviral medication: the importance of disclosure. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010 ;36(3):181-2.
- <sup>217</sup> McCarty EJ, Keane H, Quinn K, Quah S. Implanon® failure in an HIV-positive woman on antiretroviral therapy resulting in two ectopic pregnancies. *Int J STD AIDS*. 2011 ;22(7):413-4.
- <sup>218</sup> Landolt NK, Phanuphak N, Ubolyam S, Pinyakorn S, Kerr S, Ahluwalia J, et al. Significant decrease of ethinylestradiol with nevirapine, and of etonogestrel with efavirenz in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 1;66(2):e50-2.
- <sup>219</sup> Saraga M, Preisig M, Zullino DF. Reduced valproate plasma levels possible after introduction of efavirenz in a bipolar patient. *Bipolar Disord* 2006; 8: 415-7.
- <sup>220</sup> Huang L, Wring SA, Woolley JL, Brouwer KR, Serabjit-Singh C, Polli JW. Induction of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A by HIV protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 754-60.
- <sup>221</sup> Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*. 2013 Jan;54(1):11-27.
- <sup>222</sup> Thomas N. Kakuda, Brian Woodfall, Tine De Marez, Monika Peeters, Kati Vandermeulen, Fatima Aharchi et al; Pharmacokinetic evaluation of the interaction between etravirine and rifabutin or clarithromycin in HIV-negative, healthy volunteers: results from two Phase 1 studies; *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 728–734
- <sup>223</sup> Huang L, Parikh S, Rosenthal PJ, Lizak P, Marzan F, Dorsey G, et al. Concomitant efavirenz reduces pharmacokinetic exposure to the antimalarial drug artemether-lumefantrine in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012 1;61(3):310-6.
- <sup>224</sup> Kredo T, Mauff K, Van der Walt JS, Wiesner L, Maartens G, Cohen K, et al. Interaction between artemether-lumefantrine and nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 ;55(12):5616-23.
- <sup>225</sup> Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Mayito J, Nabukeera L, Namakula R, et al. Significant pharmacokinetic interactions between artemether/lumefantrine and efavirenz or nevirapine in HIV-infected Ugandan adults. *J Antimicrob Chemother*. 2012 ;67(9):2213-21.
- <sup>226</sup> Achan J, Kakuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark TD, Nsanzabana C, et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *N Engl J Med*. 2012 29;367(22):2110-8.
- <sup>227</sup> Chijioke-Nwauche I, van Wyk A, Nwauche C, Beshir KB, Kaur H, Sutherland CJ. HIV-positive Nigerian adults harbor significantly higher serum lumefantrine levels than HIV-negative

---

individuals seven days after treatment for *Plasmodium falciparum* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 ;57(9):4146-50.

<sup>228</sup> Kayentao K, Guirou EA, Doumbo OK, Venkatesan M, Plowe CV, Parsons TL, et al. Preliminary study of quinine pharmacokinetics in pregnant women with malaria-HIV co-infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 ;90(3):530-4.

<sup>229</sup> Bergshoeff AS, Fraaij PL, Ndagijimana J. Increased dose of lopinavir/ritonavir compensates for efavirenz-induced drug-drug interaction in HIV-1-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 63-8.

<sup>230</sup> Dailly E, Tribut O, Tattevin P, Arvieux C, Perré P, Raffi F, et al. Influence of tenofovir, nevirapine and efavirenz on ritonavir-boosted atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 523-6.

<sup>231</sup> Back D, Gibbons S, Khoo S. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 (Supl. 1): S8-14.

<sup>232</sup> DeJesus E, Piliero PJ, Summers K, Wire MB, Stein DS, Masterman A, et al. Interaction between fosamprenavir, with and without ritonavir, and nevirapine in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3157-9.

<sup>233</sup> Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 307-12.

<sup>234</sup> Stocker H, Kruse G, Kreckel P. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4148-53.

<sup>235</sup> Vourvahis M, Wang R, Gruener DM, Bruce RD, Haider S, Tawadrous M. Effect of lersivirine co-administration on pharmacokinetics of methadone in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Nov 1;126(1-2):183-8.

<sup>236</sup> Dailly E, Allavena C, Raffi F, Jolliet P. Pharmacokinetic evidence for the induction of lopinavir metabolism by efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 32-4.

<sup>237</sup> Moltó J, Deig E, Valle M, Maria Llibre J, Miranda C, Cedeño S, Valero S, Negredo E, Clotet B. Effect of nevirapine on the steady-state trough concentrations of atazanavir in HIV-infected patients receiving atazanavir/ritonavir. *Ther Drug Monit*. 2010 Feb;32(1):93-6.

<sup>238</sup> Boffito M, Carriero P, Trentini L. Pharmacokinetics of saquinavir co-administered with cimetidine. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1081-4.

<sup>239</sup> Amariles P. Food consumption, cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) presystemic inhibitors, and bioavailability of saquinavir. *Farm Hosp* 2007; 31: 68-70

<sup>240</sup> Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006; 20: 1401-6.

- 
- <sup>241</sup> la Porte CJ, Sabo JP, Béique L, Cameron DW. Lack of effect of efavirenz on the pharmacokinetics of tipranavir-ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Nov;53(11):4840-4. doi: 10.1128/AAC.00462-09. Epub 2009 Aug 31. PubMed PMID: 19721063; PubMed Central PMCID: PMC2772350
- <sup>242</sup> Dooley KE, Park JG, Swindells S, Allen R, Haas DW, Cramer Y, et al; ACTG 5267 Study Team. Safety, tolerability, and pharmacokinetic interactions of the antituberculous agent TMC207 (bedaquiline) with efavirenz in healthy volunteers: AIDS Clinical Trials Group Study A5267. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 15;59(5):455-62.
- <sup>243</sup> Svensson EM, Aweeka F, Park JG, Marzan F, Dooley KE, Karlsson MO. Model-based estimates of the effects of efavirenz on bedaquiline pharmacokinetics and suggested dose adjustments for patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 ;57(6):2780-7.
- <sup>244</sup> Curran A, Falcó V, Pahissa A, Ribera E. Management of tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS Rev.* 2012 ;14(4):231-46. Review.
- <sup>245</sup> Vourvahis M, Davis J, Wang R, Layton G, Choo HW, Chong CL, et al. Effect of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics of lersivirine and effect of lersivirine on the pharmacokinetics of rifabutin and 25-O-desacetyl-rifabutin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ;56(8):4303-9.
- <sup>246</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.
- <sup>247</sup> Ribera E, Pou L, López RM, Crespo M, Falco V, Ocaña I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 450-3.
- <sup>248</sup> Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Whittington D, Thummel KE, Unadkat JD. Complex drug interactions of the HIV protease inhibitors 3: effect of simultaneous or staggered dosing of digoxin and ritonavir, nelfinavir, rifampin, or bupropion. *Drug Metab Dispos.* 2012 Mar;40(3):610-6.
- <sup>249</sup> Lalloo UG. Efavirenz and nevirapine interactions with rifampicin: resolving the dilemmas? *Clin Infect Dis.* 2009 ;48(12):1760-2.
- <sup>250</sup> Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:36-41.
- <sup>251</sup> Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS* 2005;19: 1481-6.
- <sup>252</sup> Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006; 20: 131-2.

- 
- <sup>253</sup> Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1299-302.
- <sup>254</sup> Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: One size does not fit all. *AIDS* 2005; 19: 1541-3.
- <sup>255</sup> Matteelli A, Regazzi M, Villani P, De Iaco G, Cusato M, Carvalho AC, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of efavirenz with and without the use of rifampicin in HIV-positive patients. *Curr HIV Res* 2007; 5: 349-53.
- <sup>256</sup> Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M, et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1343-9.
- <sup>257</sup> Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Prasithsirskul W, et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1752-9.
- <sup>258</sup> Lamorde M, Byakika-Kibwika P, Okaba-Kayom V, Ryan M, Coakley P, Boffito M, Et al. Nevirapine pharmacokinetics when initiated at 200 mg or 400 mg daily in HIV-1 and tuberculosis co-infected Ugandan adults on rifampicin. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jan;66(1):180-3.
- <sup>259</sup> Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi O, Sasi P, Riedel KD, Suda A, Ueda N, Janabi M, Mugusi F, Haefeli WE, Bertilsson L, Burhenne J, Aklillu E. Effect of rifampicin and CYP2B6 genotype on long-term efavirenz autoinduction and plasma exposure in HIV patients with or without tuberculosis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Sep;90(3):406-13.
- <sup>260</sup> Gengiah TN, Holford NH, Botha JH, Gray AL, Naidoo K, Abdool Karim SS. The influence of tuberculosis treatment on efavirenz clearance in patients co-infected with HIV and tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 May;68(5):689-95.
- <sup>261</sup> Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM, Ciaffi L, Sobry A, Bastos R, Nunes E, Rouzioux C, Jani I, Calmy A; CARINEMO study group. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Apr;13(4):303-12.
- <sup>262</sup> Fletcher CV. Antiretroviral drug-drug interaction considerations for HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):429-30.
- <sup>263</sup> Swaminathan S, Rekha B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50 Suppl 3:S184-94.
- <sup>264</sup> Verhagen LM, Warris A, van Soolingen D, de Groot R, Hermans PW. Human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection in children: challenges in diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Oct;29(10):e63-70.

- 
- <sup>265</sup> Chang SY, Lin SW, Hung CC. Do we still need lead-in dosing of nevirapine in HIV-infected patients who are receiving rifampicin-containing antituberculous therapy? *Clin Infect Dis*. 2009 Nov 1;49(9):1452-3; author reply 1453-4.
- <sup>266</sup> Manosuthi W, Sukasem C, Lueangniyomkul A, Mankatitham W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. Impact of pharmacogenetic markers of CYP2B6, clinical factors, and drug-drug interaction on efavirenz concentrations in HIV/tuberculosis-coinfected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):1019-24.
- <sup>267</sup> Cohen K, Meintjes G. Management of individuals requiring antiretroviral therapy and TB treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Jan;5(1):61-9.
- <sup>268</sup> Yenny, Nafrialdi, Djoerban Z, Setiabudy R. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampicin in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Feb;49(2):162-8.
- <sup>269</sup> Shah I, Swaminathan S, Ramachandran G, Kumar AK, Goray A, Chaddha U, Tayal S, Lala M. Serum Nevirapine and Efavirenz concentrations and effect of concomitant rifampicin in HIV infected children on antiretroviral therapy. *Indian Pediatr*. 2011 Dec;48(12):943-7.
- <sup>270</sup> Hsu O, Hill CJ, Kim M, Tan B, O'Brien JG. Decreased plasma efavirenz concentrations in a patient receiving rifabutin. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Oct 1;67(19):1611-4.
- <sup>271</sup> Müller AC, Kanfer I. Potential pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and medicinal plants used as complementary and African traditional medicines. *Biopharm Drug Dispos*. 2011 Nov;32(8):458-70.
- <sup>272</sup> Gouws C, Steyn D, Du Plessis L, Steenekamp J, Hamman JH. Combination therapy of Western drugs and herbal medicines: recent advances in understanding interactions involving metabolism and efflux. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Aug;8(8):973-84.
- <sup>273</sup> Sharma M, Walmsley SL. Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 ;15(3):395-405.
- <sup>274</sup> Pham PA, la Porte CJ, Lee LS, van Heeswijk R, Sabo JP, Elgadi MM, Piliero PJ, Barditch-Crovo P, Fuchs E, Flexner C, Cameron DW. Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct;53(10):4385-92.
- <sup>275</sup> Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 ;53(7):2852-6.
- <sup>276</sup> Burger DM. Drug-drug interactions with raltegravir. *Eur J Med Res*. 2009 24;14 Suppl 3:17-21. Review.
- <sup>277</sup> Burger DM. Raltegravir: a review of its pharmacokinetics, pharmacology and clinical studies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010 ;6(9):1151-60.
- <sup>278</sup> Croxtall JD, Keam SJ. Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. *Drugs*. 2009 29;69(8):1059-75.

- 
- <sup>279</sup> Mena A, Vázquez P, Castro Á, López S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 ;66(4):951-2.
- <sup>280</sup> Gervasoni C, Riva A, Impagnatiello C, Galli M, Cattaneo D. Is chewed raltegravir an option to care for HIV-infected patients with active tuberculosis? *Clin Infect Dis.* 2013 ;57(3):480-1.
- <sup>281</sup> Alice K. Pau, Sarita D. Boyd; Recognition and Management of Significant Drug Interactions in HIV Patients – Challenges in Using Available Data to Guide Therapy ; *Clin Pharmacol Ther.* 2010 ;88(5): 712–719.
- <sup>282</sup> Gilliam et al Clinical use of CCR5 inhibitors in HIV and beyond *Journal of Translational Medicine* 2010, 9(Suppl 1):S9
- <sup>283</sup> Funk EK, Shaffer A, Shivakumar B, Sneller M, Polis MA, Masur H, et al. Short communication: Interferon/ribavirin treatment for HCV is associated with the development of hypophosphatemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 ;29(9):1190-4.
- <sup>284</sup> Ramanathan S, Abel S, Tweedy S, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetic interaction of ritonavir-boosted elvitegravir and maraviroc. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 ;53(2):209-14.
- <sup>285</sup> Cattaneo D, Gervasoni C, Cozzi V, Baldelli S, Fucile S, Meraviglia P, et al. Co-administration of raltegravir reduces daily darunavir exposure in HIV-1 infected patients. *Pharmacol Res.* 2012 ;65(2):198-203.
- <sup>286</sup> Song I, Borland J, Min S, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. Effects of etravirine alone and with ritonavir-boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ;55(7):3517-21.
- <sup>287</sup> Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother.* 2014 ;48(3):395-403.
- <sup>288</sup> Mateo-Carrasco H, Gálvez-Contreras MC, Fernández-Ginés FD, Nguyen TV. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and Panax ginseng: a case report and brief review. *Drug Metabol Drug Interact.* 2012;27(3):171-5.
- <sup>289</sup> Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, Flynn PM, Wilson CM, Rutledge B, et al; Adolescent Medicine Trials Network (ATN) for HIV/AIDS Interventions 063 study team. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012 ;54(7):1013-25.
- <sup>290</sup> Ibarra-Barrueta O, Palacios-Zabalza I, Mora-Atorrasagasti O, Mayo-Suarez J. Effect of concomitant use of montelukast and efavirenz on neuropsychiatric adverse events. *Ann Pharmacother.* 2014 ;48(1):145-8.
- <sup>291</sup> Fisher MA, Talbot GH, Maislin G, McKeon BP, Tynan KP, Strom BL. Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Am J Med* 1989; 87: 547-52.

- 
- <sup>292</sup> Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivannis P. Lactic acidosis after concomitant treatment with metformin and tenofovir in a patient with HIV infection. *J Ren Care*. 2011 ;37(1):25-9.
- <sup>293</sup> Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Pyrimidine nucleoside depletion sensitizes to the mitochondrial hepatotoxicity of the reverse transcriptase inhibitor stavudine. *Am J Pathol* 2008; 172: 681–90
- <sup>294</sup> Amariles P, Lacampa P, Sáez-Benito L. Dosage adjustments for hepatic dysfunction. *Am J Health-System Pharm* 2008; 65.
- <sup>295</sup> Morelle J, Labriola L, Lambert M, Cosyns JP, Jouret F, Jadoul M. Tenofovir-related acute kidney injury and proximal tubule dysfunction precipitated by diclofenac: a case of drug-drug interaction. *Clin Nephrol*. 2009 ;71(5):567-70.
- <sup>296</sup> Makinson A, Pujol JL, Le Moing V, Peyriere H, Reynes J. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010 ;5(4):562-71.
- <sup>297</sup> Fukuda Y, Takenaka K, Sparreboom A, Cheepala SB, Wu CP, Ekins S, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors interact with ATP binding cassette transporter 4/multidrug resistance protein 4: a basis for unanticipated enhanced cytotoxicity. *Mol Pharmacol*. 2013 ;84(3):361-71.
- <sup>298</sup> Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, Reichman RC, Connor JD, Liebes L, et al. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. An AIDS Clinical Trials Group Study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 111-7.
- <sup>299</sup> 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: 65-7.
- <sup>300</sup> Kearney BP, Sayre JR, Flaherty JF, Chen SS, Kaul S, Cheng AK. Drug-drug and drug-food interactions between tenofovir disoproxil fumarate and didanosine. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1360-7.
- <sup>301</sup> Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1931-7.
- <sup>302</sup> Coghlan ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Johnson VA. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with human immunodeficiency virus infection: A report of 12 cases. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1914-21.
- <sup>303</sup> Catanzaro LM, Slish JC, DiCenzo R, Morse G. Drug interactions with antiretrovirals. *Curr Infect Dis Rep* 2004; 1: 89-96.
- <sup>304</sup> Ray AS. Intracellular interactions between nucleos(t)ide inhibitors of HIV reverse transcriptase. *AIDS Rev* 2005; 7: 113-25.



- 
- <sup>305</sup> Hoggard PG, Sales SD, Phiboonbanakit D, Lloyd J, Maher BA, Khoo SH, et al. Influence of prior exposure to zidovudine on stavudine phosphorylation in vivo and ex vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 577-82.
- <sup>306</sup> Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, Pollard RB, Smeaton L, Sommadossi JP, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 321-5.
- <sup>307</sup> Becher F, Landman R, Mboup S, Kane CN, Canestri A, Liegeois F, et al. Monitoring of didanosine and stavudine intracellular trisphosphorylated anabolite concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 181-7.
- <sup>308</sup> Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol* 2006; 44 (Supl. 1): S119-25.
- <sup>309</sup> Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'dideoxycytidine(ddC). *Lab Invest* 2001; 81: 1537-44.
- <sup>310</sup> Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 153-61.
- <sup>311</sup> Dailly E, Allavena C, Bouquié R, Deslandes G, Raffi F, Jolliet P. Effect of efavirenz, nevirapine, etravirine, and raltegravir administration on the pharmacokinetics of ritonavir-boosted darunavir in a population of HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Jan;29(1):42-6.
- <sup>312</sup> Boffito M, Jackson A, Lamorde M, Back D, Watson V, Taylor J, et al. Pharmacokinetics and safety of etravirine administered once or twice daily after 2 weeks treatment with efavirenz in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 ;52(2):222-7.
- <sup>313</sup> Deeks ED. Atazanavir: in pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs*. 2012 1;14(2):131-41.
- <sup>314</sup> Imaz A, Podzamczar D. The role of rilpivirine in clinical practice: strengths and weaknesses of the new nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for HIV therapy. *AIDS Rev*. 2012 ;14(4):268-78. Review.
- <sup>315</sup> Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 341-6.
- <sup>316</sup> Kakuda TN, Falcon RW. Effect of food and ranitidine on saquinavir pharmacokinetics and gastric pH in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1060-8.
- <sup>317</sup> Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL, Stein DS. Effect of antacids and ranitidine on the single-dose pharmacokinetics of fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 467-9.
- <sup>318</sup> Wang X, Boffito M, Zhang J, Chung E, Zhu L, Wu Y, Patterson K, Kashuba A, Tebas P, Child M, Mahnke L, Bertz R. Effects of the H2-receptor antagonist famotidine on the pharmacokinetics

---

of atazanavir-ritonavir with or without tenofovir in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Sep;25(9):509-15.

<sup>319</sup> Antiviral briefs: Pregnancy category change for efavirenz. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19: 413.

<sup>320</sup> Christopher DM, Ramy E, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1379-86.

<sup>321</sup> Rodriguez TA, Caraballo MO, Palma D, Santos RB, Molina T, Desongles T, et al. Calidad Estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp*. 2009; 33:134-46.

<sup>322</sup> Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2007; 27: 1379-86.

<sup>323</sup> Gaikwad R, Sketris I, Shepherd M, Duffy J. Evaluation of accuracy of drug interaction alerts triggered by two electronic medical record systems in primary healthcare. *Health Informatics J*. 2007; 13: 163-77.

<sup>324</sup> Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004; 61: 380-5.

<sup>325</sup> Dallenbach FM, Bovier PA, Desmeules J. Detecting drug interactions using personal digital assistants in an out-patient clinic. *QJM*. 2007; 100:691-7.