



INTERACCIONES ENTRE ANTIRRETROVIRALES Y OTROS MEDICAMENTOS

Àngels Andreu
Xavier Bonafont

Servei de Farmàcia. Hospital Germans Trias i Pujol
Badalona

Resumen

Los pacientes infectados por el VIH tratados con antirretrovirales (ARV) pueden presentar a menudo interacciones con otros medicamentos. Los inhibidores de la proteasa (IP), principalmente el ritonavir, reducen el metabolismo de diversos medicamentos como las estatinas (simvastatina en particular), las benzodiazepinas (por ejemplo midazolam) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo sildenafil). Pueden aparecer interacciones muy graves cuando se asocian inhibidores de la proteasa con los inmunosupresores (por ejemplo ciclosporina, tacrólimus), los antiarrítmicos (amiodarona y otros) y los derivados de la ergotamina. Hay medicamentos que pueden alterar la absorción y el metabolismo de los ARV, como los inhibidores de la bomba de protones, que reducen los niveles de atazanavir, o la rifampicina, que aumenta el metabolismo de algunos inhibidores de la proteasa y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). En este trabajo se revisan las interacciones de los medicamentos antirretrovirales con otros medicamentos y se recomiendan alternativas.

Palabras clave: medicamentos antirretrovirales, interacciones, paciente infectado por el VIH

Introducción

En Catalunya, desde el inicio de la epidemia, en 1981, hasta diciembre de 2004, se han notificado 15.558 casos de sida. Durante este periodo de tiempo, se ha visto que, con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a finales de 1996, la incidencia de sida ha disminuido un 78,5% y que este descenso es más importante durante el periodo 1996-1998. En relación a la notificación de nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Catalunya, desde su puesta en marcha en el año 2001 hasta 2005 se han notificado un total de 2.793 infecciones. La vía de transmisión más frecuente entre los nuevos diagnósticos de infección por el VIH es la vía hetero-

sexual (47%), seguida de la vía homosexual (29%) y, finalmente, de los usuarios de drogas por vía parenteral (18%).^{1,2}

La introducción del TARGA ha convertido en crónica esta enfermedad y, como se ha dicho anteriormente, ha reducido drásticamente su morbilidad y mortalidad. Además, la investigación farmacológica ha permitido el uso de medicamentos ARV cada vez más seguros, que permiten la simplificación del tratamiento. Sin embargo, uno de los problemas relacionados con la medicación que pueden sufrir los enfermos que toman ARV son las interacciones con otros medicamentos. El riesgo de interacciones en estos pacientes es alto, ya que la mayoría de ARV presentan un efecto notable sobre el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). **La probabilidad de sufrir interacciones aumenta con el número de medicamentos tomados y puede afectar más del 50% de pacientes tratados con ARV.**^{3,4}

Si bien normalmente los pacientes con VIH están controlados por médicos experimentados en esta enfermedad, también pueden recibir atención médica en diversos ámbitos donde se añaden otros fármacos al tratamiento con ARV que posibiliten la aparición de interacciones. Además, el riesgo es más alto si tenemos en cuenta que algunos medicamentos sin receta o ciertas plantas medicinales también pueden interaccionar. Justamente, el objetivo de esta revisión es destacar los medicamentos peligrosos y describir las alternativas seguras en lo que se refiere a las interacciones con los medicamentos ARV. No se tratarán las interacciones con los ARV entre sí.

Medicamentos antirretrovirales

En general, las interacciones pueden ser farmacodinámicas o farmacocinéticas. Las farmacodinámicas alteran la respuesta farmacológica al medicamento de tres formas posibles: aditiva, sinérgica o antagonista.⁵ Estos tipos de interacciones no modifican necesariamente las concentraciones de medicamentos en los fluidos tisulares. Algunas contraindican la asociación de diversos ARV con otros grupos farmacológicos, como la ribavirina con didanosina, mientras que otros tienen carácter beneficioso, como la interacción del micofenolato con abacavir y tenofovir.⁶ Las interacciones farmacocinéticas pueden alterar la

absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción de los fármacos. La absorción de fármacos se puede ver alterada por cambios en el pH gástrico. En lo que se refiere a los antirretrovirales, este es el caso de la contraindicación de uso del atazanavir con los inhibidores de la bomba de protones⁷ ya que un pH gástrico alto hace disminuir la absorción del ARV.⁸ Los estudios realizados hasta ahora para evaluar esta interacción se limitan a pocos casos⁹ y a veces son contradictorios.¹⁰ Las interacciones farmacocinéticas más importantes son las metabólicas mediadas por el CYP, principalmente por la isoforma 3A4, enzima que metaboliza los inhibidores de la proteasa y los ITINAN, y que se encuentra básicamente en el hígado y el intestino. También pueden estar involucrados los isoenzimas 2C9 y 2D6.

Podemos clasificar los fármacos en función de si son sustratos, inhibidores o inductores del CYP. Los sustratos son metabolizados por el sistema enzimático y su concentración se puede ver alterada por la presencia de otras sustancias.

Los inhibidores compiten con el sustrato por el mismo lugar del enzima; esta inhibición se produce de forma inmediata y tiene como resultado el incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos y de su toxicidad. Entre los fármacos antirretrovirales, el inhibidor más potente es el ritonavir^{3,11} y el grado de potencia inhibidora es ritonavir +/- lopinavir >> indinavir = nelfinavir = amprenavir >> saquinavir >> lopinavir. En el tratamiento continuado, el efecto inhibidor máximo se consigue una vez transcurridas cinco semividas del fármaco inhibidor. Es importante resaltar la potencia de inhibición enzimática de los IP, ya que en algunos casos puede estar contraindicado el inhibidor más potente, mientras que un IP poco potente, como el saquinavir, podría utilizarse con precaución, monitorizando el paciente.

Los inductores del CYP aumentan el metabolismo hepático de los sustratos y producen niveles plasmáticos subterapéuticos, con el fracaso clínico consiguiente y la producción de resistencias virales. La inducción enzimática es un proceso más lento que la inhibición y puede requerir días o semanas, ya que se tiene que sintetizar más enzima. Como que los IP son sustratos del CYP, pueden ver disminuidas sus concentraciones plasmáticas cuando se combinan con inductores enzimáticos como la rifampicina, antiepilépticos como la fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, y también si se combinasen con ARV inductores enzimáticos como nevirapina o efavirenz.

También hay que tener en cuenta el papel de la **glicoproteína P**, una proteína transportadora que se expresa principalmente en los enterocitos de la membrana intestinal y activa la salida de fármacos de las células intestinales. La inducción o inhibición de la glicoproteína P puede afectar el grado de absorción del fármaco en la luz intestinal. Algunos IP son inhibidores de la glicoproteína P, y el más potente es el ritonavir. En cambio, el tipranavir se comporta como sustrato, inhibidor débil y potente inductor de la glicoproteína P.¹²

En la tabla 1 podemos ver los antirretrovirales disponibles en España (hasta julio de 2006) clasificados por grupos. Destacan los posibles mecanismos para producir interacciones farmacológicas.

Medicación concomitante

En la tabla 2 se describen las interacciones de los ARV con otros medicamentos, clasificados por grupos farmacológicos, y a continuación se comentan las interacciones más importantes y las posibles alternativas.

Tabla 1. Medicamentos antirretrovirales disponibles en España

FAMÍLIA ANTIRRETROVIRAL	ESPECIALIDAD FARMACÈUTICA	INTERACCIONES	
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)			
NUCLEÓTIDOS:			
Tenofovir (TDF)	Viread®	Interacciones farmacocinéticas a nivel del CYP poco importantes	
NUCLEÓSIDOS:			
Abacavir (ABC)	Ziagen®	Destacan las interacciones farmacodinámicas por competición en la fosforilación (activación) intracelular, entre principios activos de la misma familia (AZT+ddl y 3TC+ddC) y otros fármacos (ribavirina e hidroxiurea).	
Didanosina (ddl)	Videx®		
Emtricitabina (FTC)	Emtriva®		
Estavudina (d4T)	Zerit®		
Lamivudina (3TC)	Epivir®		
Zalcitabina (ddC)	Hivid®		
Zidovudina (ZDV o AZT)	Retrovir®		
Lamivudina+ZDV	Combivir®		
Lamivudina+abacavir	Kivexa®		
Lamivudina+abacavir+ZDV	Trizivir®		
Tenofovir+emtricitabina	Truvada®		
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN)			
Efavirenz (EFV)	Sustiva®		Interacciones farmacocinéticas por efecto inductor del CYP.
Nevirapina (NVP)	Viramune®		
Inhibidores de la proteasa (IP)			
Amprenavir (APV)	Agenerase®	Interacciones farmacocinéticas muy importantes a causa del efecto inhibidor del CYP.	
Atazanavir (ATV)	Reyataz®		
Fosamprenavir (FAPV)	Telzir®		
Indinavir (IDV)	Crixivan®		
Nelfinavir (NFV)	Viracept®		
Ritonavir (RTV)	Norvir®		
Saquinavir (SQV)	Fortovase® (c. duras)	Efecto inhibidor de la acción de la glicoproteína P (ritonavir).	
	Invirase® (c. blandas)		
Tipranavir (TPV)	Aptivus®		
Lopinavir+ritonavir (LPV/r)	Kaletra®		
Inhibidores de la fusión			
Enfuvirtida (T20)	Fuzeon®	No se esperan interacciones farmacocinéticas importantes a nivel del CYP.	

Tabla 2.

GRUPO TERAPEUTICO	FARMACO	FARMACO ANTIRRETROVIRAL	CONTRAINDICACION	ALTERNATIVA
Agentes para la disfunción eréctil	Sildenafil	(F)APV,DLV,IDV,NFV,SQV		Monitorizar toxicidad sildenafil, iniciar con 25 mg/24 h
Agentes para la disfunción eréctil	Sildenafil	RTV,LPV/r,ATV,TPV		Monitorizar toxicidad sildenafil, máximo 25 mg/48 h
Agentes para la disfunción eréctil	Tadalafil	IP's DLV		Monitorizar toxicidad tadalafil, max 10 mg/ 72 h A: Sildenafil 25 mg / 48 h
Agentes para la disfunción eréctil	Vardenafilo	(F)APV,ATV,DLV,IDV,NFV,SQV,TPV		No exceder dosis de 2.5 mg /24 h A: sildenafil
Agentes para la disfunción eréctil	Vardenafilo	RTV,LPV/r		Monitorizar toxicidad de vardenafilo. Dosis inicial 2,5 mg .
Alcohol	Alcohol	ABC,DDI,DDC		No exceder de 2,5 mg/ 72 h .A: sildenafil
Alimentos	Zumo de pomelo	IDV,SQV		Monitorizar toxicidad ABC,DDI,DDC
Otros fármacos	Interferon alfa y beta	ZDV		Separar la administración 2 h
Otros fármacos	Ribavirina	DDI	Contraindicado	Monitorizar toxicidad hepática
Analgésicos	Naproxeno	ZDV		Monitorizar concentraciones de ZDV en tratamiento prolongado
Analgésicos	Piroxicam	RTV	Contraindicado	Diclofenaco,ibuprofeno
Analgésicos opioides	Alfentanilo	IP's INNTI		Usar con precaución
Analgésicos opioides	Buprenorfina	IP's INNTI		Monitorizar signos de privación opioacea
Analgésicos opioides	Dextropropoxifeno	RTV		
Analgésicos opioides	Fentanilo	RTV,LPV/r		Iniciar con dosis bajas de fentanilo,monitorizar toxicidad
Analgésicos opioides	Meperidina	RTV	Contraindicado	Morfina
Analgésicos opioides	Meperidina	(F)APV,DLV,IDV,NFV,SQV,LPV/r		Monitorizar toxicidad de meperidina
Analgésicos opioides	Metadona	ATV		Monitorizar toxicidad de metadona
Analgésicos opioides	Metadona	Resto IP's EFV		Monitorizar eficacia metadona
Analgésicos opioides	Metadona	ZDV		Monitorizar toxicidad zidovudina
Analgésicos opioides	Metadona	DDI		Monitorizar eficacia DDI
Analgésicos opioides	Morfina	RTV,NFV		Monitorizar eficacia morfina
Analgésicos opioides	Tramadol	IP's EFV		Usar con precaución
Ansiolíticos	Alprazolam	IP's DLV	Contraindicado	Temazepam , Lorazepam
Ansiolíticos	Clorazepato dipotasico	resto IP's		Monitorizar toxicidad clorazepat A. : temazepam o lorazepam
Ansiolíticos	Clordiazepoxido	RTV,ATV		A. : temazepam o lorazepam
Ansiolíticos	Midazolam	IP's DLV , EFV	Contraindicado	Temazepam , Lorazepam
Ansiolíticos	Triazolam	IP's DLV , EFV	Contraindicado	Temazepam , Lorazepam
Ansiolíticos	Diazepam	RTV	Contraindicado	Alternativa : Temazepam, lorazepam
Ansiolíticos	Diazepam	resto IP's ,EFV		Monitorizar eficacia y toxicidad diazepam . Alternativa : Temazepam, lorazepam
Ansiolíticos	Flurazepam	IP's	Contraindicado	A. Temazepam , lorazepam
Ansiolíticos	Midazolam	IP's EFV,DEL	Contraindicado	A: temazepam lorazepam . En caso de sedación quirúrgica usar midazolam en dosis unica
Ansiolíticos	Prazepam	RTV		A: Temazepam , lorazepam
Antiácidos	Algedrato	IP's DLV		Separar la administración 2 h
Antiarrítmicos	Amiodarona	NFV,RTV,TPV	Contraindicado	Resto IP, EFV,NVP monitorizar
Antiarrítmicos	Flecainida	LPV/r,RTV,TPV	Contraindicado	Otros IP
Antiarrítmicos	Propafenona	LPV/r,RTV,TPV		
Antiarrítmicos	Quinidina	IDV,RTV,TPV		
Antiarrítmicos	Amiodarona	NFV,RTV,TPV	Contraindicado	
Antiarrítmicos	Amiodarona	resto IP's		Monitorizar
Antiarrítmicos	Flecainida	RTV,LPV/r,TPV	Contraindicado	Usar otros IP
Antiarrítmicos	Flecainida	LPV/r,RTV,TPV	Contraindicado	Otros IP
Antiarrítmicos	Lidocaina (sistémica)	IP's		Monitorizar toxicidad lidocaina
Antiarrítmicos	Lidocaina (sistémica)	EFV		Monitorizar eficacia / toxicidad lidocaina
Antiarrítmicos	Lidocaina (sistémica)	NVP		Monitorizar eficacia LID
Antiarrítmicos	Mexiletina	IP's		Monitorizar toxicidad mexiletina
Antiarrítmicos	Propafenona	RTV, TPV	Contraindicado	A: Otros IP
Antiarrítmicos	Propafenona	Resto IP's		Monitorizar toxicidad propafenona
Antiarrítmicos	Quinidina	ATV, RTV,NFV,TPV	Contraindicado	A: Indinavir
Antiarrítmicos	Quinidina	Otros IP's		Monitorizar toxicidad quinidina A: Indinavir
Antiarrítmicos	Quinidina	EFV		Monitorizar toxicidad y eficacia quinidina
Antiarrítmicos	Quinidina	NVP		Monitorizar eficacia quinidina
Antiarrítmicos	Budesonida	RTV,LPV/r,TPV		Monitorizar toxicidad budesonida
Antiarrítmicos	Teofilina	RTV		Monitorizar toxicidad teofilina
Antiarrítmicos	Claritromicina	IP's ,DEL		Monitorizar niveles teofilina
Antibióticos	Claritromicina	EFV,NVP		Monitorizar toxicidad claritromicina A: azitromicina
Anticoagulantes	Eritromicina	IP's ,DEL		Considerar azitromicina como alternativa
Anticoagulantes	Acenocumarol	RTV		Monitorizar toxicidad eritromicina y antiretrovirales
Anticoagulantes	Acenocumarol	TPV		Monitorizar toxicidad acenocumarol
Anticoagulantes	Acenocumarol	resto IP's , DEL		Monitorizar INR estrechamente
Anticoagulantes	Warfarina	RTV,EFV, NVP,		Monitorizar toxicidad warfarina
Anticoagulantes	Warfarina	resto IP's , DEL		Monitorizar eficacia warfarina
Anticonceptivos orales	Etinil estradiol / noretindrona	EFV		Monitorizar toxicidad warfarina
Anticonceptivos orales	Etinil estradiol / noretindrona	(F)APV,ATV,DLV,LPV/r,NFV,EFV,NVP,RTV		Recomendar usar metodo anticonceptivo alternativo
Antidepresivos	Trazodona	RTV		Usar otro método anticonceptivo
Antidepresivos	Citalopram	IP's		Disminuir dosis de trazodona
Antidepresivos	Citalopram	NVP, EFV		Monitorizar toxicidad. Considerar reducción inicial de dosis
Antidepresivos	Duloxetina	RTV		Monitorizar toxicidad CIT
Antidepresivos	Fluoxetina	RTV		Monitorizar toxicidad duloxetina
Antidepresivos	Nefazodona	RTV,ATV		Dosis máxima ritonavir 100 mg/ 12 h . A: Citalopram , escitalopram paroxetina
Antidepresivos	Paroxetina	RTV	Contraindicado	Monitorizar toxicidad nefazodona. A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidepresivos	Sertralina	IP's		Usar otros IP A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram:
Antidepresivos	Sertralina	NVP		Monitorizar toxicidad A: Fluoxetina, fluvoxamina, citalopram
Antidepresivos	Sertralina	EFV		Monitorizar eficacia sertralina
Antidepresivos	Trazodona	IP's		Monitorizar eficacia/toxicidad sertralina
Antidepresivos	Trazodona	NVP, EFV		Monitorizar toxicidad A: Fluoxetina, fluvoxamina, citalopram
Antidepresivos	Venlafaxina	IP's , EFV,DEL		Monitorizar eficacia , toxicidad trazodona
Antidepresivos	Clomipramina	EFV		Monitorizar toxicidad venlafaxina A: fluoxetina, fluvoxamina , citalopram
Antidepresivos	Clomipramina	NVP		Monitorizar eficacia toxicidad clomipramina
Antidepresivos	Amitriptilina	IP's DLV		Monitorizar eficacia clomipramina
Antidepresivos	Desipramina	RTV,TPV		Valorar reducción inicial dosis amitriptilina
Antidepresivos	Imipramina	IP's ,DLV		Considerar reducción de dosis de desipramina A: Fluoxetina , fluvoxamina , escitalopram
Antidepresivos	Imipramina	EFV		Monitorizar toxicidad. Considerar reducción inicial de dosis
Antidepresivos	Imipramina	NVP		A: Fluoxetina, fluvoxamina, (es)citalopram
Antidepresivos	Maprotilina	RTV,LPV/r		Monitorizar eficacia/ toxicidad IMI
Antidepresivos	Nortriptilina	(F)APV,RTV,LPV/r		Monitorizar eficacia IMI
Antidepresivos	Clonazepam	IP's		Monitorizar toxicidad maprotilina . A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidiabéticos orales	Metformina	RTV		Monitorizar toxicidad nortriptilina , considerar reducción de dosis A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidiabéticos orales	Sulfonilureas	DEL, EFV,RTV,LPV/r		Monitorizar toxicidad metformina
Antieméticos	Domperidona	RTV		Monitorizar toxicidad antiabéticos
Antiepilepticos	Ac.valproico	ZDV,DDI,DDC		Monitorizar toxicidad Domperidona . A: metoclopramida
Antiepilepticos	Ac.valproic	RTV		Monitorizar toxicidad antiretrovirales
Antiepilepticos	Carbamazepina	IDV	Contraindicado	Monitorizar eficacia ac.valproico
Antiepilepticos	Carbamazepina	resto IP's INNTI		Usar con precaución. Considerar ac valproico o levitracetam
Antiepilepticos	Clonazepam	IP's		Monitorizar toxicidad clonazepam A. : temazepam o lorazepam

Antiepilepticos	Clonazepam	EFV		Monitorizar eficacia y toxicidad Clonazepam A. : temazepam o loracepam
Antiepilepticos	Clonazepam	NVP		Monitorizar eficacia Clonazepam
Antiepilepticos	Fenitoina	IP's , EFV		Monitorizar eficacia y toxicidad de los 2 farmacos . A: Ac valproico, lamotrigina, gabapentina, vigabatrina .levitracetam
Antifungicos	Ketoconazol	LPV/r, RTV, TPV/ r , FPV/r		Reducir dosis de ketoconazol, alternativa Fluconazol
Antifungicos	Fluconazol	EFV,NVP		Monitorizar hepatotoxicidad
Antifungicos	Fluconazol	TPV		Monitorizar toxicidad de los 2 farmacos . Dosis máxima dia fluconazol 200 mg
Antifungicos	Ketoconazol	IDV		Disminuir la dosis inadivir a 600 mg / 8 h . A: Fluconazol
Antifungicos	Itraconazol	IP's DEL		Dosis máxima diaria antifungico 200 mg . Monitorizar toxicidad de los dos fármacs . A: fluconazol
Antifungicos	Ketoconazol	DDI		Administrar ketoconazol 2 h antes
Antifungicos	Ketoconazol	IP's ,EFV		Dosis máxima diaria antifungico 200 mg . Monitorizar toxicidad de los dos fármacos . A: fluconazol
Antifungicos	Ketoconazol	NVP	Contraindicado	Alternativa : fluconazol
Antifungicos	Voriconazol	IP's DEL,EFV	Contraindicado	
Antigotosos	Colchicina	IP's		Iniciar con dosis máximas de Colchicina de 0,5 mg dia
Antihistaminicos	Terfenadina	IP's ,DEL, EFV		Loratadina, Cetiricina, desloratadina
Antihistaminicos	Loratadina	ATV,RTV,TPV		Monitorizar toxicidad loratadina
Antihistaminicos	Mizolastina	RTV		Monitorizar toxicidad antihistaminico . A: cetirizina
Antihistaminicos	Rupatadina	IP's	Contraindicado	
Antihistaminicos	Rupatadina	DEL,EFV	Contraindicado	
Antihistaminicos	Terfenadina	IP's , DEL ,EFV	Contraindicado	A: Cetirizina, desloratadina, loratadina
Antiinfecciosos	Cotrimoxazol	TPV		
Antibioticos	Eritromicina	TPV,LPV/ r		
Antiinfecciosos	Metronidazol	TPV,LPV/ r , APV		
Antiinfecciosos	Metronidazol	RTV	Contraindicado	Monitorizar toxicidad metronidazol, evitar FAPV y LPV/r por su contenido en alcohol . A: Usar cápsulas
Antiinfecciosos	Metronidazol	(F)APV,LPV/r,TPV		Monitorizar toxicidad metronidazol
Antiinfecciosos	Metronidazol	ATV,DEL,LDV,NFV, SQV	Contraindicado	
Antiinfecciosos	Metronidazol	DDC	Contraindicado	
Antimalaricos	Cloroquina	RTV		Monitorizar toxicidad cloroquina
Antimalaricos	Halofantrina	IP's	Contraindicado	
Antimalaricos	Halofantrina	NVP, EFV		Monitorizar eficacia y toxicidad, puede requerir reducción de dosis
Antimalaricos	Lumefantrina	IP's	Contraindicado	
Antimalaricos	Lumefantrina	NVP,EFV		Monitorizar toxicidad y eficacia de lumefantrina , puede requerir reducción de dosis
Antimalaricos	Quinina	IP's DEL, EFV		Monitorizar toxicidad quinina , Puede requerir reducción de dosis
Antimigrañosos	Ergotamina	IP's , DLV , EFV	Contraindicado	Considerar paracetamol, sumatriptan
Antimigrañosos	Naratripta	ATV		Monitorizar toxicidad naratriptan A: sumatriptan
Antineoplasicos	Ciclofosfamida	IP's		Monitorizar eficacia ciclofosfamida
Antineoplasicos	Doxorrubicina	IP's DEL	Contraindicado	Monitorizar toxicidad doxorrubicina
Antineoplasicos	Doxorrubicina	DDC, D4T		
Antineoplasicos	Doxorrubicina	ZDV		Monitorizar toxicidad hematologica
Antineoplasicos	Irinotecan	ATV, precaución con otros IP		
Antipsicoticos	Aripiprazol	RTV		Comenzar con el 50% de la dosis de aripiprazole
Antipsicoticos	Clorpromacina	IP's		Monitorizar toxicidad Clorpromazina
Antipsicoticos	Clozapina	RTV	Contraindicado	Monitorizar eficacia y toxicidad clozapina
Antipsicoticos	Clozapina	ATV		Monitorizar toxicidad clozapina
Antipsicoticos	Haloperidol	IP's EFV		Monitorizar toxicidad haloperidol
Antipsicoticos	Haloperidol	NVP		Monitorizar eficacia haloperidol
Antipsicoticos	Perfenacina	RTV		Monitorizar toxicidad perfenacina
Antipsicoticos	Pimozida	IP's DEL, EFV	Contraindicado	
Antipsicoticos	Quetiapina	RTV	Contraindicado	
Antipsicoticos	Risperidona	ATV,RTV,LPV/r,TPV		Monitorizar toxicidad risperidona
Antipsicoticos	Olanzapina	RTV		Monitorizar eficacia olanzapina
Antituberculosos	Rifabutin	(F)APV/r,ATV,LDV,r,LPV/r,RTV,TPV		Reducir dosis de rifabutin a 150 mg 3 veces por semana
Antituberculosos	Rifabutin	NFV		Reducir dosis de rifabutin a 150 mg /dia incrementar Nelfinavir a 1000 mg / 8 h
Antituberculosos	Rifabutin	IDV		Reducir dosis de rifabutin a 150 mg /dia incrementar Indinavir a 1000 mg / 8 h
Antituberculosos	Rifabutin	SQV	Contraindicado	
Antituberculosos	Rifabutin	DEL,	Contraindicado	
Antituberculosos	Rifabutin	EFV		Incrementar las dosis de Rifabutin a 450-600 mg / dia
Antiulcerosos	Cimetidina	F(APV),TPV		Monitorizar eficacia ARV
Antiulcerosos	Cimetidina	DDI		Administrar 2 h después de cimetidina
Antiulcerosos	Esomeprazol	IDV; DEL,(F)APV, TPV		
Antiulcerosos	Esomeprazol	ATV	Contraindicado	Antihistaminico H2 , si se emplea ranitidina separar los 2 medicamentos 12 h usando una dosis única de ranitidina
Antiulcerosos	Famotidina	ATV/ r		Monitorizar eficacia y concentraciones de ATV
Antiulcerosos	Nizatidina	ATV,(F)APV, TPV		Monitorizar eficacia IP
Antiulcerosos	Omeprazol	(F)APV, DLV,LDV,TPV		Monitorizar eficacia antiretrovirales
Antiulcerosos	Omeprazol	ATV	Contraindicado	Usar otro IP o bien pasar a antihistaminico H 2
Antiulcerosos	Pantoprazol	(F)APV, DLV,LDV,TPV		Monitorizar eficacia antiretrovirales
Antiulcerosos	Pantoprazol	ATV	Contraindicado	Usar otro IP o bien pasar a antihistaminico H2 , en dosis unica separando los 2 farmacos 12 h
Antiulcerosos	Rabeprazol	ATV	Contraindicado	Usar otro IP o bien pasar a antihistaminico H 2 en dosis unica separar 12 h los 2 farmacos
Antiulcerosos	Rabeprazol	(F)APV, TPV		Monitorizar eficacia antiretrovirales
Antiulcerosos	Ranitidina	(F)APV,TPV		Monitorizar eficacia antiretrovirales
Antiulcerosos	Ranitidina	ATV		Usar ranitidina en dosis unica de 300 mg / dia separando los 2 fármacos 12 h
Beta bloqueantes	Metoprolol	RTV, LPV/ r , ATV		Monitorizar toxicidad metoprolol
Beta bloqueantes	Propranolol	RTV, LPV/r,ATV		Monitorizar eficacia propranolol
Beta bloqueantes	Propranolol	DDI		Separar 2 h las tomas
Bloqueantes alfa adrenérgicos	Alfuzosina	LPV/r ,RTV	Contraindicado	Tamsulosina o doxazosina
Bloqueantes canales calcio	Bepidil	ATV;(F)APV,RTV,LPV/r,TPV	Contraindicado	
Bloqueantes canales calcio	Bepidil	resto IP's		
Bloqueantes canales calcio	Diltiazem	IP's		Iniciar a mitad de dosis de diltiazem
Bloqueantes canales calcio	Diltiazem	EFV,NVP		Monitorizar eficacia diltiazem
Bloqueantes canales calcio	Nifedipina	IP's,DEL		Monitorizar toxicidad nifedipina
Bloqueantes canales calcio	Nifedipina	EFV		Monitorizar eficacia,toxicidad nifedipina
Bloqueantes canales calcio	Nifedipina	NVP		Monitorizar eficacia nifedipina
Bloqueantes canales calcio	Nimodipina	IP's,DEL		Monitorizar toxicidad nimodipina
Bloqueantes canales calcio	Nisoldipina	IP's,DEL		Monitorizar toxicidad nisoldipina
Bloqueantes canales calcio	Nitrendipina	IP's,DEL		Monitorizar toxicidad nitrendipina
Bloqueantes canales calcio	Verapamil	IP's,DEL		Monitorizar toxicidad verapamil
Corticosteroides	Fluticasona	RTV,LPV/r		Beclometasona
Deshabitantes tabaquicos	Bupropion	RTV	Contraindicado	
Deshabitantes tabaquicos	Bupropion	NVP		Monitorizar eficacia bupropion
Deshabitantes tabaquicos	Bupropion	Resto IP's DEL,EFV		Monitorizar toxicidad bupropion
Digitalicos	Digoxina	DDI		Separar 2 h las tomas
Digitalicos	Digoxina	RTV LPV/r		Monitorizar toxicidad digoxina
Diureticos	Epleronona	NFV,LPV/r,SQV	Contraindicado	
Fármacos antiadenoma prostática	Dutasterida	RTV, LPV/ r		Monitorizar toxicidad dutasterida
Fármacos contra el Alzheimer	Galantamina	RTV		Monitorizar toxicidad galantamina
Fármacos usados dependencia alcoholica	Disulfiram	RTV,TPV	Si (en solución)	Las cápsulas de RTV y TPV i la solución oral de ritonavir contienen alcohol

Antiulcerosos	Lansoprazol	DLV, IDV, (F)APV, TPV			Monitorizar eficacia antiretrovirales
Antiulcerosos	Lansoprazol	ATV	Contraindicado		A: Cambiar de IP, o usar un antihistaminico H 2
Gastrointestinal	Loperamida	TPV			Monitorizar eficacia TPV
Gastrointestinal	Loperamida	TPV			Monitorizar eficacia TPV
Gastrointestinal	Cisaprida	IP's , DLV, EFV	Contraindicado		Domperidona, metoclopramida
Hipnóticos	Zolpidem	IP's , DEL			Monitorizar toxicidad Zolpidem
Hipnóticos	Zolpidem	EFV			Monitorizar eficacia / toxicidad zolpidem
Hipoglucemiantes	Repaglinida	RTV, LPV/ r	Contraindicado		
Hipolipemiantes	Atorvastatina	IP's	Contraindicado		Pravastatina
Hipolipemiantes	Atorvastatina	EFV, NVP			Puede reducir nivel de simvastatina, puede hacer falta incremento de dosis y monitorización A: Pravastatina
Hipolipemiantes	Fluvastatina	IP's			A: Pravastatina
Hipolipemiantes	Lovastatina	IP's	Contraindicado		A: Pravastatina ,ezetimibe
Hipolipemiantes	Pravastatina	RTV,LPV/r,EFV,NVP			Monitorizar eficacia pravastatina,max.80 mg/dia
Hipolipemiantes	Simvastatina	IP's , DEL	Contraindicado		Pravastatina
Hipolipemiantes	Simvastatina	EFV			Puede reducir nivel de atorvastatina, puede requerir incremento de dosis y monitorización A: Pravastatina
Inmunosupresores	Ciclosporina	TPV			Monitorizar la concentracion plasmatica ciclosporina
Inmunosupresores	Ciclosporina	Resta IP's			Monitorizar toxicidad ciclosporina e IP
Inmunosupresores	Ciclosporina	NVP,EFV			Monitorizar eficacia ciclosporina
Inmunosupresores	Everolimus	IP's			Monitorizar toxicidad/ eficacia de everolimus
Inmunosupresores	Everolimus	NVP, EFV			Monitorizar toxicidad/ eficacia de everolimus
Inmunosupresores	Micofenolato mofetilo	ABC,DDI			Monitorizar toxicidad antiretrovirales
Inmunosupresores	Micofenolato mofetilo	ZD, D4T			Monitorizar eficacia antiretrovirales
Inmunosupresores	Rapamicina	RTV,LPV/r			Monitorizar toxicidad rapamicina
Inmunosupresores	Sirolimus	IP's , NVP, EFV			Monitorizar Concentraciones de sirolimus, puede requerir incremento de dosis usado con NVP o EFV
Inmunosupresores	Tacrolimus	IP's , NVP, EFV			Monitorizar Concentraciones de tacrolimus puede requerir incremento de dosis usado con NVP o EFV
Neurolepticos	Pimozida	IP's DLV	Contraindicado		Monitorizar eficacia antiretrovirales
Plantas medicinales	Ajo	IP's ,DEL , EFV, NVP			Usar con precaucion
Plantas medicinales	Cardo mariano (Milk Thistle)	IP's ,DEL , EFV, NVP			Usar con precaucion
Plantas medicinales	Equinacea	IP's ,DEL , EFV, NVP			Contraindicado
Plantas medicinales	Hipérico (Hierba de san Juan)	IP's ,DEL , EFV, NVP			Contraindicado
Sustancias ilegales	Anfetamina y derivados	RTV	Contraindicado		
Sustancias ilegales	Anfetamina y derivados	resto IP,DEL,EFV			Puede incrementar la toxicidad de la sustancia ilegal
Sustancias ilegales	Cannabis	EFV,NVP			Posible disminucion del efecto del THC
Sustancias ilegales	Cocaína	IP's ,EFV,NVP			Puede incrementar la toxicidad de la sustancia ilegal
Sustancias ilegales	GHB	RTV	Contraindicado		
Sustancias ilegales	Heroina	NFV,RTV,NVP,EFV			Posible síndrome abstinencia por opioides
Sustancias ilegales	MDMA	IP's DEL,EFV			Puede incrementar la toxicidad de la sustancia ilegal
Tuberculostaticos	Rifabutina	SQV	Contraindicado		Clarithromicina , azitromicina
Tuberculostaticos	Rifampicina	IP'S , DEL	Contraindicado		Rifabutina
Tuberculostaticos	Rifampicina	EFV			Aumentar dosis efavirenz a 800 mg / 24 h y monitorizar concentraciones
Tuberculostaticos	Rifapentina	IP'S , NVP, DEL,EFV			Rifabutina
Vitaminas	Tocoferol (Vitamina E)	F(APV)	Contraindicado		

Agentes para la disfunción eréctil

Aproximadamente uno de cada tres pacientes con VIH presenta disfunción eréctil, y los tratados con IP tienen más incidencia de disfunción sexual que los que no reciben.¹³ Además, los IP y los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil y tadalafil) se metabolizan por el CYP3A4 y consecuentemente los niveles plasmáticos de estos agentes pueden aumentar.¹⁴ **Aunque no se han demostrado cambios en la seguridad y eficacia de estos fármacos, se recomienda utilizar el de duración más corta y a dosis bajas.^{14,15} El uso de sildenafil a una dosis no superior a 25 mg en 48 horas, en los pacientes que reciben ritonavir o otros IP, puede ser una buena solución.** No se han descrito interacciones con otros ARV.

Analgésicos opioides

Los opioides utilizados en la deshabitación, por ejemplo metadona y buprenorfina, pueden interactuar con los ARV. Los IP y la delavirdina aumentan los niveles plasmáticos de metadona, y, en cambio, el efavirenz los reduce. Otros ARV, como la zidovudina, pueden aumentar la toxicidad si se administran conjuntamente con metadona. En general, se recomienda monitorizar el paciente y ajustar las dosis de opioide para evitar toxicidad o síndrome de abstinencia de los opioides.^{16,17} En los pacientes tratados con IP se tiene que ir con cuidado en utilizar analgésicos opioides como el fentanil¹⁷ o la meperidina¹⁸, esta última contraindicada con ritonavir. En este caso, se recomienda utilizar la morfina. También se han descrito interacciones con algunos opioides menores como el dextropropoxifeno y el tramadol.

Ansiolíticos

Los IP pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas y incrementar los efectos sedantes. Se han descrito interacciones con triazolam,¹⁹ midazolam²⁰ y alprazolam,²¹ pero otras benzodiazepinas también estarían contraindicadas (clorazepato dipotásico, diazepam, flurazepam, etc.). Parece que los hipnóticos no benzodiazepínicos, como el zolpidem, tampoco son seguros¹⁹ y con otros medicamentos de este grupo, como la buspirona, también se han comunicado interacciones con ritonavir.²² En general, se recomienda el uso de lorazepam (ver webs recomendadas).

Antidepresivos

Los antidepresivos son uno de los grupos farmacológicos más prescritos en el paciente con VIH. La mayoría de interacciones entre los ARV y los antidepresivos se relaciona con la inhibición o la inducción de los enzimas CYP2D6 o CYP3A4. Los antidepresivos tricíclicos se metabolizan fundamentalmente por el CYP2D6, y aumentan o disminuyen las concentraciones plasmáticas del antidepresivo, si se administran con inhibidores o inductores (efavirenz) del CYP.²³ **Se prefieren los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).** Pero hay que ir con cuidado ya que, en este caso, el metabolismo por el CYP3A4 tiene más importancia y puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de los ISRS y, por tanto, a una mayor toxicidad. **En caso de añadir un antidepresivo se recomienda un ISRS y monitorizar un posible aumento de la toxicidad.** Algunos autores prefieren utilizar citalopram, sertralina y escitalo-

pram.²⁴ Se tiene que considerar también como antidepresivo la hierba de San Juan, que induce tanto el CYP3A4 como la glicoproteína P.²⁵

Antiepilépticos

Los pacientes con VIH necesitan a menudo tratamiento con antiepilépticos tanto para el tratamiento de convulsiones como de dolor neuropático. **No se recomiendan la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, el felbamato ni la oxcarbazepina** porque son inductores enzimáticos y reducen las concentraciones de ARV. De hecho, hay estudios que señalan fracaso de la terapia con ARV²⁶ y toxicidad del anticonvulsivo.²⁷ **Tampoco se aconseja utilizar la asociación de ácido valproico y zidovudina ya que potencia la toxicidad hematológica de esta.**²⁸ Además, todas las asociaciones de ARV potenciadas con ritonavir pueden reducir el efecto del ácido valproico²⁹ y además este medicamento se ha relacionado con un aumento de la replicación viral.³⁰ Se aconseja utilizar anticonvulsivos de segunda línea que no interactúan o bien utilizar el anticonvulsivo de primera elección y potenciar los regímenes de ARV con ritonavir, a la vez que hay que monitorizar los niveles plasmáticos del anticonvulsivo. **La gabapentina, el levetiracetam y la lamotrigina pueden utilizarse con más seguridad, aunque esta última puede reducir las concentraciones plasmáticas si se administra conjuntamente con ritonavir.**³¹

Antipsicóticos

Aunque se ha descrito una reducción de los niveles de olanzapina cuando se asocia a ritonavir,³² **el efecto más esperado al asociarlos es el aumento de las concentraciones de antipsicótico y, en consecuencia, el incremento de la toxicidad**, como es el caso de la risperidona.^{33,34} Algunos, como la clozapina y la pimozida, están contraindicados con ritonavir, según la ficha técnica. Con otros IP se puede presentar la interacción, pero esta, en teoría, tendría que ser menor. Los inductores enzimáticos (nevirapina, efavirenz) potencialmente disminuirían los niveles plasmáticos de los antipsicóticos. En estos casos se recomienda controlar al paciente.

Antihistamínicos H₁

Los antihistamínicos, al metabolizarse por el CYP, pueden presentar interacciones con los IP. Algunos antihistamínicos pueden dar *torsade de pointes* y, por tanto, no se tienen que utilizar conjuntamente con los IP.³⁵ Por sus propiedades farmacológicas,³⁶ y teniendo en cuenta que no ha habido comunicaciones de interacciones, **se pueden utilizar loratadina, desloratadina, fexofenadina o cetirizina, con precaución.**

Modificadores del pH gástrico

Los inhibidores de la bomba de protones no se han de administrar conjuntamente con el atazanavir. Diversos estudios han demostrado la reducción de la absorción oral del ARV con esomeprazol y lansoprazol^{37,8}. Según las fichas técnicas de los productos, **los antiácidos se tienen que tomar una hora antes o dos horas después de amprenavir, delavirdina, y zalcitabina** ya que pueden disminuir la absorción gastrointestinal. Los antagonistas H₂, princi-

palmente la cimetidina, pueden disminuir también los efectos de algunos ARV. **Si son necesarios, se recomienda la utilización de ranitidina, famotidina o nizatidina, y en el caso del atazanavir, hay que utilizar alguno de estos antagonistas H₂, 12 horas antes o después de tomar el ARV.**

Antituberculosos

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina) son inductoras del CYP3A4 y, en consecuencia, disminuyen sustancialmente los niveles plasmáticos de los IP y de los ITINAN. La potencia de la inducción enzimática es mayor con rifampicina que con rifabutina. La inducción es completa a la semana de tratamiento y va disminuyendo hasta desaparecer a las dos semanas de haberlas retirado.³⁸ Además, el ritonavir, que es el ARV con más potencia inhibidora del CYP3A4, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de rifabutina. Por la complejidad de la interacción, es aconsejable que estos pacientes sean controlados por médicos experimentados. Si se quieren consultar las últimas recomendaciones de los CDC sobre esta cuestión, se puede entrar en el web http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf. **En general, la rifampicina está contraindicada con los IP y los ITINAN, la rifabutina se puede utilizar con los IP con dosis del antituberculoso ajustadas a la baja (excepto con saquinavir solo), y con el efavirenz, al ser un inductor enzimático, se tiene que reducir la dosis de rifabutina.**

Antifúngicos

El ketoconazol y otros azólicos inhiben el CYP y la función transportadora de la glicoproteína P. El ketoconazol y el itraconazol se metabolizan principalmente por el CYP3A4, el voriconazol se metaboliza predominantemente por el CYP2C19 y el fluconazol se elimina por vía renal. Por otro lado, la dosis diaria de caspofungina se tiene que aumentar de 50 mg a 70 mg cuando se utiliza conjuntamente con inductores enzimáticos como efavirenz o nevirapina.³⁹

Inmunosupresores

Al igual que los ARV, la ciclosporina, el tacrólimus y el sirolimus son sustratos, inhibidores y/o inductores del CYP3A4 y por tanto pueden interactuar. De hecho, los pacientes tratados con IP requieren dosis mucho más bajas de ciclosporina⁴⁰ y necesitan una monitorización estrecha de los niveles plasmáticos, y en cambio los que reciben ITINAN no presentan interacciones importantes. El tacrólimus con ARV tiene un comportamiento parecido al de la ciclosporina.

Fármacos cardiovasculares

La mayoría de las **estatinas** (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) se metabolizan por el CYP3A4 y con los inhibidores, como los IP, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas y elevar el riesgo de sufrir miopatías. Si se tiene que utilizar atorvastatina se reducirá la dosis y se hará con precaución. La simvastatina y la lovastatina están contraindicadas. **En el paciente con VIH se preferirá la pravastatina que no se metaboliza por el CYP o bien la fluvastatina que se metaboliza por el CYP2C9.**^{3,15}

Los **antagonistas del calcio** (amlodipina, diltiazem) también pueden aumentar los niveles con los IP.⁴¹ La **amiodarona**⁴² y otros antiarrítmicos (propafenona, flecainida, quinidina) también pueden incrementar los niveles plasmáticos con los IP y provocar arritmias. Están contraindicados con los IP.

Macrólidos

La **eritromicina** se metaboliza extensamente por el CYP3A y, además, las concentraciones elevadas se han asociado con arritmias ventriculares y muerte súbita. Por esto, no se tendría que utilizar con los IP y otros inhibidores potentes del CYP3A.⁴²

La **claritromicina** tiene más afinidad con el CYP que la **azitromicina** y, por tanto, es más probable que interactúe con los ARV. La nevirapina y el efavirenz reducen sus concentraciones plasmáticas, y los IP y la delavirdina las aumentan. Los aumentos pueden ser más graves porque pueden alargar el intervalo QT. La claritromicina también puede elevar las concentraciones de algunos IP.^{43,44}

Anticonceptivos orales

Aunque los datos son limitados, algunos trabajos muestran reducciones significativas de los niveles de etinilestradiol por la asociación con **IP o nevirapina**. En cambio, con **efavirenz y atazanavir** se han descrito aumentos significativos de los niveles de etinilestradiol. En general, se aconseja utilizar otros métodos anticonceptivos no hormonales.⁴⁵

Otros medicamentos

Se han publicado numerosos casos de ergotismo por haber asociado IP a **alcaloides de la ergotamina**, por lo que se aconseja el uso de otros antimigrañosos.^{46,49}

Para completar esta información sobre interacciones se pueden consultar las webs siguientes:⁵⁰

Universidad de California (EUA)
<http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02>

Universidad de Liverpool (GB)
<http://www.hiv-druginteractions.org>

Hospital General de Toronto (Canadá)
http://www.tthivclinic.com/interact_tables.html

Región Sanitaria de Calgary (Canadá)
<http://www.crha-health.ab.ca/clin/sac/druginte.htm>

Bibliografía

1 Centro de Estudios Epidemiológicos sobre la Sida de Catalunya (CEES-CAT). Sistema integrado de vigilancia epidemiológica del HIV/ITS en Catalunya (SIVES). Informe anual. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departamento de Salud, 2005.

2 Casabona J, Binefa G, Folch C, Lugo R, Vives N, Carmona G et al. Sexually acquired HIV infections on the rise in Catalonia, Spain. *Eurosurveillance* 2006; 11(7).

3 Preston SL, Postelnick M, Purdy BD, Petrolati J, Aasi H, Stein DS. Drug interactions in HIV-positive patients initiated on protease inhibitor therapy. *AIDS* 1998; 12:228-30.

4 Rudi N, Tural C, Ardèvol M, Fuster D, Clotet B, Bonafont X. Interacciones en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Aten Farm* 2003; 5:218-26.

5 Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344:984-96.

6 Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM et al. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:564-642.

7 Reyataz®. Ficha técnica. Bristol Myers Squibb 2004.

8 Reyataz® (atazanavir sulfato) US prescribing information. Bristol Myers Squibb Company. June 2005.

9 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.

10 Kosel BW, Storey SS, Collier AC. Lack of interactions between atazanavir and lansoprazole. *AIDS* 2005; 19:637-8.

11 Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:190-4.

12 Dong BJ, Cocohoba JM. Tipranavir: a protease inhibitor for HIV salvage therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1311-21.

13 Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001; 15:1019-23.

14 Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleineremans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:99-107.

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

16 Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:563-72.

17 Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*, 1999; 91:681-5.

18 Piscitelli SC, Kress DR, Bertz RJ, Pau A, Davey R. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. *Pharmacotherapy* 2000; 20:549-53.

19 Greenblatt DJ, von Moltke L, Hamartz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:129-36.

20 Palkama VJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:33-9.

21 Greenblatt DJ, von Moltke L, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA et al. Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:335-41.

22 Clay PG, Adams MM. Pseudo-Parkinson disease secondary to ritonavir-bupirone interaction. *Ann Pharmacother* 2003; 37:202-5.

23 Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33:461-73.

24 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.

25 Mannel M. Drug interactions with Saint John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004; 27: 773-97.

26 Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, ter Hofstede HJ, Schurman R,

- Koopmans PP, Hekster YA. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34:465-70.
- 27 Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1190-5.
- 28 Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clin Infect Dis* 2004; 38:38-40.
- 29 Sheehan NL, Brouillette MJ, Denisle MS, Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40:147-50.
- 30 Jennings HR, Rommanelli F. The use of valproic acid in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1113-6.
- 31 Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaf-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.
- 32 Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:366-70.
- 33 Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:251-3.
- 34 Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother* 2002; 36:827-30.
- 35 Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:41-57.
- 36 Armstrong SC, Cozza KL. Antihistamines. *Psychosomatics* 2003; 44:430-4.
- 37 Kiser JJ, Lichtenstein KA, Anderson PL, Fletcher CV. Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2006; 26:511-4.
- 38 Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:819-50.
- 39 Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154-9.
- 40 Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80:13-7.
- 41 Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:143-53.
- 42 Lohman JJ, Reichert LJM, Degen LPM. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone (letter). *Ann Pharmacother* 1999; 33:645-6.
- 43 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.
- 44 Kuper JI, D'Aprile M. Drug-drug interactions of clinical significance in the treatment of patients with *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:203-14.
- 45 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.
- 46 Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1-5.
- 47 Vila A, Mykietiuk A, Bonvehi P, Temporiti E, Urena A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:788-9.
- 48 Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37:676-8.
- 49 Pardo C, Yebra M, Borrallo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37:72-73.
- 50 Sheehan NL, Kelly DV, Tseng AL, van Heeswijk RPG, Béique LC, Hughes CA. Evaluation of HIV drug interaction web sites. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1577-86.

Fecha de redacció: **Octubre 2006**

En el próximo número: **Uso de anticoagulantes en el alta hospitalaria**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>