



Interacciones farmacológicas

Gran parte de los fármacos antirretrovirales, en especial los no nucleósidos y los inhibidores de proteasa, tienen multitud de interacciones medicamentosas por su carácter inhibidor o inductor enzimático, en ocasiones con relevancia clínica.

Las interacciones farmacocinéticas más importantes se deben a la interacción de algunos antirretrovirales con el citocromo p450, porque pueden actuar como inductores o inhibidores de sus isoenzimas principales (**Cuadro 1**). Antes de prescribir un fármaco nuevo a un paciente en tratamiento antirretroviral se recomienda consultar una guía de posibles interacciones medicamentosas. También es recomendable consultar cuando se combinan diferentes antirretrovirales por su posible interacción.

Se incluye un resumen de las interacciones más relevantes con los fármacos más comunes o con evidencia en algunos cuadros; deben complementarse con otras fuentes. Esta información está disponible en línea: www.hiv-druginteractions.org, <http://www.ema.europa.eu/>, www.agemed.es, <http://www.aidsinfo.nih.gov/drugsnew/>.

Debido a que la información científica relacionada con los antirretrovirales se renueva constantemente, se sugiere consultar la ficha técnica de los fármacos y la información actualizada ofrecida por las distintas compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias.

Un gran número de recomendaciones se basa en estudios en adultos, sobre todo de los fármacos más antiguos y no se comentan de forma específica las clases no aprobadas en niños como maraviroc o raltegravir.

Los inhibidores de la proteasa se metabolizan por medio del CYP, especialmente del CYP3A4, por lo que pueden tener múltiples interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados por esta vía (**Cuadro 3**).

Además, la mayor parte de los inhibidores de la proteasa se combina con RTV para favorecer su farmacocinética, por lo que sus reacciones adversas específicas

también hay que tenerlas en cuenta, muchas de ellas son comunes a otros inhibidores de la proteasa.

En general, los no análogos de nucleósidos (**Cuadro 2**) disminuyen la concentración de los inhibidores de la proteasa. Algunos fármacos normalmente seguros al combinarse con inhibidores de la proteasa pueden verse en el **Cuadro 4**.

Homeopatía y terapias alternativas

- Hierba de San Juan: disminuyen las concentraciones de los inhibidores de la proteasa y los no análogos de nucleósidos al tener interacción con el citocromo p450.
- Suplemento de ajo: interacción con SQV y RTV.
- Cardo mariano: inhibidor del citocromo p450.
- Poleo menta: interacción con el citocromo p450.

Jesús Saavedra Lozano

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

En representación del Grupo Colaborador Español de Infección por VIH Pediátrica (CEVIHP) de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría - Plan Nacional de SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo del Gobierno de España.





Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Clase de antirretrovirales con pocas interacciones farmacológicas

Cuadro 1. Interacciones más frecuentes de los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Fármaco	Contraindicaciones	Interacción potencial	Sin interacciones de interés	Observaciones
FTC	3TC, ddC.	Cidofovir: eliminación de 3TC y FTC	Análogos de nucleósidos, inhibidores de proteasa, MRV, NVP, EFV, ETV, RTG, EVG, T20. Famciclovir	Los fármacos eliminados por secreción tubular podrían modificar las concentraciones de FTC.
3TC	FTC, ddC. Foscarnet, ganciclovir	Cidofovir: eliminación 3TC y FTC. ZDV 39%.	ZDV, d4T, ddl, IP, MRV, NVP, EFV, ETV, T20, RTG, EVG. Ranitidina	TMP-SMX: 40% las concentraciones de 3TC. Precaución con fármacos inductores de pancreatitis/neuropatía.
ZDV	d4T. RBV.	Precaución con fármacos hematotóxicos. Interferón: podría ZDV. TPV: las concentraciones de ZDV. Valproato, fluconazol y probenecid: ZDV. Cidofovir: ZDV.	3TC, ABC, ddl, FTC EFV, NVP, EVG, T20, ETV, IP ¹ , MRV. Aciclovir, foscarnet, paracetamol, RFP, rifabutina, ranitidina.	Separar dos horas de la dosis de claritromicina.
ddl	TDF ² Alopurinol: duplica las concentraciones de ddl. RBV ³	ATV 87% las concentraciones de ddl (no cápsulas entéricas). Separar 1-2 horas de la dosis de la mayoría de los inhibidores de proteasa. TDF: absorción. Ganciclovir: ddl.	3TC, ZDV, FTC EFV, NVP, EVG, RTG, T20, ETV, MRV. Foscarnet, isoniazida, dapsona, ranitidina, rifabutina, TMP-SMX.	Interacción potencial con todos los inhibidores de proteasa. Precaución con d4T ⁴ y fármacos inductores de pancreatitis/neuropatía. Antiácidos: mejoran la absorción. Tampón: posible interacción.
TDF	ATV no potenciado, ddl ²	Precaución con fármacos nefrotóxicos.	Resto de los análogos de nucleósidos, EFV, NVP, ETV, IP: todos ⁵ ; MRV, RTG, EVG, T20. Famciclovir, RBV, RFP, tacrolimus.	Como terapia de inicio se desaconseja: TDF/3TC/ABC TDF/3TC/ddl LPV, ATV, DRV: las concentraciones de TDF.
d4T	ddl ² ZDV	RBV ² Evitar fármacos que neuropatía como dapsona o isoniazida.	3TC, FTC, TDF EFV, NVP, T20, ETV, IP, MRV, RTG, EVG. Foscarnet, ganciclovir, claritromicina	
ABC		Evitar TPV/r: 44% las concentraciones de ABC. Fenitoína, fenobarbital y RFP: podrían ABC.	NA, EFV, NVP, ETV, IP ⁶ ; MRV, EVG, T20,	Evitar combinar con: TDF/3TC o TDF/FTC Precaución con no análogos de nucleósidos al poder confundirse las reacciones cutáneas.



No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Todos los no análogos de nucleósidos se metabolizan por medio del citocromo p450 (CYP); pueden inducir el metabolismo de fármacos metabolizados por esta vía. La máxima inducción de NVP ocurre entre 2-4 semanas.

Cuadro 2. Interacciones más frecuentes de los no análogos de nucleósidos

Fármaco	Contraindicaciones	Interacción potencial	Sin interacciones de interés	Observaciones
EFV ⁱ	SQV ⁱ , no análogos de nucleósidos. Amodiaquina, ACO ² , bepridil, cisaprida, DE, fluvastatina, midazolam, pimocida, posaconazol, terfenadina, triazolam, voriconazol ³	<i>RFP</i> ↓ 25% EFV. EFV ↓ 50% rifabutina. ↓ 40% de <i>claritromicina</i> . <i>Carbamacepina</i> : ↓ 35-45% ambos. ↓ las concentraciones de <i>HPO</i> . Posible ↓ las concentraciones de tacrolimus y CyA. ↓ <i>IDV</i> , <i>APV/FPV (FPV/r)</i> , <i>LPV</i> (LPV un 33%), <i>ATV (ATV/r)</i> , <i>NFV</i> y <i>SQV</i> . ↓↓ las concentraciones de <i>MRV</i> . Monitorizar <i>ACgO</i> . Monitorizar toxicidad y eficacia de <i>antiarrítmicos</i> . Otros <i>permitidos</i> : budesonida, fluticasona.	Análogos de nucleósidos, T20, NFV, RTG. AAS, anfotericina B, antiácidos, mayoría de antivirales, atovacuona, azitromicina, β-bloqueadores: mayoría; cetiricina, ciprofloxacino, clindamicina, dapsona, eritromicina, etambutol, fluconazol, fluoxetina, gabapentina, ibuprofeno, isoniácida, lorazepam, metronidazol, omeprazol, ondansetrón, paracetamol, paroxetina, pirazinamida, ranitidina, TMP-SMX, rosuvastatina, valproato, vigabatrina.	Vigilancia clínica del SNC al combinar con <i>interferón</i> u otros fármacos psicoactivos. Precaución al iniciar con ABC al poder confundirse los exantemas de ambos fármacos. Precaución con carbamacepina, fenobarbital y fenitoína.
NVP	SQV ⁴ , no análogos de nucleósidos. ACO ³ , carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, prednisona, RFP, voriconazol	↓ 35% <i>claritromicina</i> . <i>RFP</i> podría ↓ NVP. Posible ↓ IS. prednisona. <i>Fluconazol</i> puede NVP. ↑ <i>IDV</i> , <i>APV</i> , <i>LPV</i> (dosis de LPV). ↓↓ las concentraciones de <i>ATV</i> . (<i>ATV/r</i> o no utilizar). Monitorizar <i>antiarrítmicos</i> y <i>ACgO</i> .	DRV/r, FPV/r, NFV, RTV, TPV/r, T20, análogos de nucleósidos, MRV, RTG. Similar a EFV con las siguientes diferencias: <i>Posible interacción</i> : Eritromicina. <i>No interacción</i> : Cimetidina, loratadina, pravastatina, rifabutina.	<i>Sulfamidas</i> . No iniciar a la vez por posibilidad de exantema. Precaución con ABC al poder confundirse los exantemas. Puede ↓ itraconazol.
ETV ⁵	TPV, FPV, no análogos de nucleósidos. Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, RFP, rifapentina. <u>Evitar</u> : diazepam, DXM.	↑ warfarina, fluconazol, diazepam; ↓ IS. ↑APV y NFV y ↓ de IDV y ATV. Administrar con IP/r. Voriconazol y fluconazol ↑ ETV.	DRV/r, SQV/r, LPV/r, ATV/r, T20, AN, RTG. ACO, azitromicina, fluconazol, omeprazol, paroxetina, posaconazol, RBV, voriconazol,	MRV: considerar ↓ dosis si IP/r. Monitorizar digoxina y otros antiarrítmicos. HPO: ajustar.

Inhibidores de fusión. Enfuvirtida (T20). No tiene interacciones significativas.



Cuadro 3. Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4

Alprazolam	Diltiazem	Lacidipino	Quinina
Amiodarona	Disopiramida	Lidocaína	Sertralina
Amlodipino	Estazolam	Loratadina	Sildenafil
Bupropion	Etionamida	Meperidina	Vardenafil
Ciclofosfamida	Etosuximida	Nicardipino	Tadalafil
Ciclosporina	Felodipino	Nifedipino	Tacrolimus
Clonacepam	Fentanilo	Nimodipino	Verapamilo
Cloracepato	Finasterida	Nitrendipino	Vincristina
Dextropropoxifeno	Flunaricina	Prednisona	Zolpidem
Diazepam	Fluracepam	Quinidina	

Cuadro 4. Fármacos normalmente seguros cuando se administran con inhibidores de la proteasa.

3TC	Cetirizina	Lorazepam
ABC (posible con LPV y TPV)	Ciprofloxacino	Megestrol
d4T	Clofibrato	Metoclopramida (no datos con SQV)
T20	Domperidona	Ofloxacino
FTC (posible con TPV)	Estreptomicina	Oxazepam
RTG (posible con TPV)	Etambutol	Paracetamol
AAS	Flucitosina	Pirazinamida
Anfotericina B	Fluvastatina	Risperidona (posible con RTV y DRV)
Mayoría de antivirales	Gemfibrozil	Terbinafina
Azitromicina	Interferón	Tetraciclina
(posible con DRV, NFV y RTV)	Isoniazida	Tioridacina (posible con DRV y RTV).



Cuadro 5. Interacciones más frecuentes de los inhibidores de la proteasa (continúa sig. página)

Fármaco	Contraindicaciones	Interacción potencial	Sin interacciones de interés	Observaciones
IDV	ATV ¹ , ETV. Alprazolam, amiodarona, carbamecequina, flecainida, lovastatina, midazolam, RFP, rifapentina, simvastatina, terfenadina, trazodona ² , triazolam.	SQV: antagonismo in vitro y difícil de dosificar. EFV y NVP: mejor IDV/r. Gran variabilidad con LPV/r. Espaciar 1 hora ddl ³ , omeprazol y antiácidos Fenitoína, carbamecequina y fenobarbital: ↓ IDV.	APV (escasos estudios), NA. Anticonceptivos orales Atovacuona, beta-bloqueadores: atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol; cimetidina, caspofungina, dapsona, eritromicina, fluconazol, isoniácida, lansoprazol, loperamida, metronidazol, paroxetina, ranitidina, teofilina, TMP-SMX, valproato	No hay datos con TPV Evitar jugo de toronja. Tomar en ayuno.
SQV soft gel (SQV-SGC) ⁴ SQV hard gel (SQV-HGC)	TPV ⁵ , DRV, ATV ⁶ . Amiodarona, dapsona, fenitoína, fenobarbital, flecainida, lidocaína, propafenona, rifabutina ⁷ , RFP, omeprazol, quinidina.	IDV: antagonismo in vitro y difícil de dosificar. Puede inducir nefrolitiasis.	ATV y LPV/r: efecto sinérgico ¹⁸ ; FPV, NFV EFV ⁸ , NVP ¹⁹ . Antiácidos, atovacuona, beta-bloqueadores: atenolol, bisoprolol, propranolol, metoprolol; caspofungina, claritromicina, eritromicina, itraconazol, famotidina, ketoconazol, lamotrigina, lansoprazol, metronidazol, ranitidina, rosuvastatina, teofilina, valproato.	Tomar con alimentos grasos: absorción. No hay datos con IDV, ACO, voriconazol
LPV/RTV	DRV, FPV ⁹ , TPV ¹⁷ Amiodarona, encainida, flecainida, quinidina, propafenona, RFP, terfenadina, triazolam.	EFV y NVP: LPV ¹⁰ ; TPV ¹⁰ : podría ↓ LPV Carbamecequina, fenobarbital y fenitoína: ↓ LPV. Evitar solución de metronidazol. Vigilar eficacia de atovacuona. Potencia fentanilo.	ATV, ETV, SQV: efecto sinérgico (combinación favorable); Análogos de nucleósidos Antiácidos, cimetidina, dapsona, famotidina, lansoprazol, omeprazol, ranitidina; mejor antidepresivo: paroxetina.	Escasos estudios con IDV y variabilidad de concentraciones
FPV	LPV ¹⁸ , TPV ¹⁷ , ETV (FPV). Atorvastatina, flecainida, loratadina ¹¹ , lidocaína, propafenona, quinidina, RFP, rifapentina, triazolam.	Precaución con: carbamecequina, fenobarbital y fenitoína. FPV: ↓ las concentraciones de paroxetina. EFV y NVP: ↓ APV; usar FPV/r.	Análogos de nucleósidos, NVP, ATV. Azitromicina: mejor macrólido. Antiepilépticos alternativos: gabapentina, lamotrigina, valproato. Fluconazol: mejor antifúngico; cetirizina, esomeprazol, omeprazol, ranitidina.	Administrar 1 h antes de omeprazol. Niños: tomar la solución con comida. Sin datos: IDV, SQV, NFV.



RTV	ETV¹. Alprazolam, amiodarona, clorazepato, estazolam, fenobarbital, flecainida, flurazepam, loratadina, meperidina, propafenona, quinidina.	Espaciar ddl 2 h ¹⁴ . RFP: ↓ RTV. RTV ↓ fenitoína, lamotrigina y valproato. ↑ clindamicina. Riesgo cristaluria con aciclovir. Vigilar eficacia de atovacuona (↓). RTV: ↑ digoxina.	ITIANs, NVP, EFV², MRV³ Antiácidos, cimetidina, dapsona. Escitalopram: mejor antidepresivo Famotidina, omeprazol, ranitidina Alternativa anticonvulsivantes: gabapentina, lamotrigina, valproato.	Suele utilizarse a dosis reducida como potenciador de inhibidores de la proteasa . Separar 2 horas de ddl (RTV con alimentos). Aumenta las concentraciones de albendazol.
ATV	IDV¹², TPV¹⁰, FVP, NVF, SQV. flecainida, lansoprazol, omeprazol, propafenona, quinidina, RFP, terfenadina, triazolam	Utilizar ATV/r con TDF; NVP⁴ y EFV : siempre ATV/r. Espaciar 12 horas con anti H ₂ y 1-2 h. con antiácidos. Carbamacepina, fenobarbital y fenitoína: ↓ ATV.	DRV, ITIANs (pos ble interacción con TDF y ddl), LPV/r, FPV/r, SQV/r, RTG . Dapsona, eritromicina, fluconazol, pravastatina.	Con alimentos. No hay datos con voriconazol. Efecto sinérgico con SQV/r Separa la dosis de ddl .
DRV	LPV, SQV. Amiodarona, fenitoína, fenobarbital, flecainida, lidocaína, propafenona, quinidina, RFP.	Separar administración de ddl. DRV: ↑ TFD, monitorizar función renal. DRV: ↑↑ MRV	ATV, EVG, ETV, NVP, EFV. Antiácidos, carbamacepina, cimetidina, famotidina, lansoprazol, omeprazol, ranitidina.	Sin datos: Antiarrítmicos, ACgO, anticonvulsivantes. Considerar ~ dosis de IDV por toxicidad.
TPV	ABC⁵, ETV. Alprazolam, amiodarona, encainida, fenobarbital, flecainida, loratadina, propafenona, quinidina, RFP, terfenadina, triazolam.	Separar 1-2 horas de antiácidos TPV ↓ IP ¹⁷ , sobre todo LPV, ATV, SQV y FPV . ddl : administrar 2 h. a parte. TPV: ↓ ZDV y omeprazol. Carbamacepina: ~ TPV. Posible interacción: fluconazol, TMP-SMX, ondansetrón	3TC, d4T, EFV : monitorizar hepatotoxicidad. EVG, FTC, MRV, NVP, TDF, T20 . Utilizar TPV/r con NVP y EFV. Loperamida, omeprazol, rosuvastatina, ranitidina. Separar 2 horas de antiácidos. TPV: ↑ pravastatina y rosuvastatina.	Con alimentos. No datos con ACO, IS ni voriconazol, DRV, IDV ni NFV. Antiepilépticos, antifúngicos, antiulcerosos; disfunción eréctil: pocos datos.
NFV	TPV¹⁰ Amiodarona, carbamazepina, fenobarbital, lansoprazol, lovastatina, omeprazol, quinidina, RFP, terfenadina, triazolam	EFV y fenobarbital: pueden ↓ las concentraciones de NFV. Monitorizar fenitoína (↓).	APV, AN, EFV, NVP, SQV, RTV. Atovacuona, amitriptilina, beta-bloqueadores: varios; caspofungina, cimetidina, claritromicina, dapsona, eritromicina, famotidina, fluoxetina, itraconazol, lamotrigina, lansoprazol, loperamida, metronidazol, nortriptilina, omeprazol, paroxetina, ranitidina, teofilina.	Tomar con comida grasa. No hay datos con FPV ni con voriconazol.



Abreviaturas

AN: análogos de nucleósidos; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; ddC: zalcitabina; DXM: dexametasona; ddi: didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; EVG: elvitegravir; FTC: emtricitabina; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; MRV: maraviroc; NN: no análogos de

nucleósidos; NVP: nevirapina; RTG: raltegravir; TFD: enofovir; TPV: tipranavir; ZDV: zidovudina; T20: enfuvirtida; 3TC: lamivudina; ACgO: anticoagulantes orales; DXM: dexametasona; IP/r: IP potenciado; IS: inmunosupresores; TMP-SMX: cotrimoxazol; RBV: ribavirina; RFP: rifampicina.

NOTAS

¹Salvo pos ble interacción con TPV.

² Riesgo de fracaso terapéutico con CD4 bajos y viremias altas. Riesgo de acidosis láctica y pancreatitis: ↑ las concentraciones de ddi.

³ Pos ble inhibición de la fosforilación intracelular con d4T; no observado en pacientes coinfectados.

⁴ Incremento del riesgo de lipoatrofia, especialmente en terapias de inicio y mujeres embarazadas. También ↑ riesgo de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía.

⁵ Monitorizar toxicidad renal cuando es administrado con RTV o IDV.

⁶ Interacción pos ble con LPV y TPV.

⁷ Precaución con la combinación EFV o NVP/TFD/ddi (cápsulas entéricas) en pacientes con cargas virales altas.

⁸ Puede combinarse con dosis habituales si se asocia con RTV.

⁹ NVP aumenta las concentraciones de etinilestradiol y EFV los disminuye: podría haber fracasos, por lo que convendría utilizar un método de barrera fiable.

¹⁰ Habría que incrementar la dosis de voriconazol y disminuir la de EFV.

¹¹ En cápsulas duras (Invirase) puede utilizarse si se combina con RTV (↓ las concentraciones de SQV).

¹² Etravirina es un inductor del CYP3A y un inductor del CYP2C9, CYP2C19 y de la glucoproteína P. Por ello, podría alterar el efecto terapéutico o las reacciones adversas de fármacos que utilicen estas enzimas.

¹³ Ambos producen hiperbilirrubinemia indirecta.

¹⁴ Disminuir dosis de trazodona o emplear fármacos alternativos.

¹⁵ Se refiere a ddi tamponado. No existe interacción con cápsulas entéricas de ddi.

¹⁶ Retirada su comercialización en España.

¹⁷ ↓ las concentraciones de varios inhibidores de la proteasa. Probablemente menos marcado con TPV/r. En general no se recomienda asociar con otros IP, salvo RTV como potenciador.

¹⁸ Posibilidad de inducir arritmias con SQV/r.

¹⁹ Contraindicado cuando se usa SQV como único inh bitor de la

proteasa (SQV/r).

²⁰ ↓ las concentraciones de SQV. No se necesita ajustar dosis si se utiliza con SQV/r.

²¹ Gran variabilidad de concentraciones plasmáticas.

²² Aumentar dosis de Kaletra.

²³ Podría incrementar el riesgo de QT largo.

²⁴ Se ha descrito una ↓ 46% las concentraciones de etravirina con RTV a dosis plenas, no como potenciador de otros inh bidores de la proteasa.

²⁵ ↑ efectos secundarios asociados a EFV.

²⁶ RTV ↑ las concentraciones de de MRV.

²⁷ Se debe evitar combinar con NVP por aumento de toxicidad de ésta.

²⁸ Evitar, salvo que no exista alternativa. TPV ↓ 44% las concentraciones de ABC.

Sitios de interés

<http://www.hiv-druginteractions.org/interactions/results.asp>

<http://www.interaccioneshiv.com>

<http://www.hivmedicine.com>

<http://www.medscape.com> (Multi-drug checker)

<http://www.ema.europa.eu/>

<http://www.agemed.es>

<http://www.aidsinfo.nih.gov/drugsnew/>

Lecturas recomendadas

Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007). Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida.

Guelar A, Knobel H. Guía de interacciones antirretrovirales. Madrid: Momento Médico Iberoamericana;2006.