



Prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes VIH(+) atendidos en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Antofagasta

[Drug interactions in HIV patients treated in a high complexity hospital of Antofagasta city]

Patricio R. Araya^{1*}, Criss V. Zambra¹, Yoselyn M. Castillo², Pedro P. Usedo², Francisco L. Salvador^{2,3}, Francisco J. González²

¹Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte. Edificio N°3, Avenida Angamos 0610, Antofagasta, Chile.

²Servicio de Dermatología/UNACESS-VIH-SIDA, Hospital Regional Dr. Leonardo Guzmán. Avenida Argentina 1962, Antofagasta, Chile.

³Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Antofagasta, Avenida Argentina 2000, Antofagasta, Chile.

*E-mail: paarayag@ucn.cl

Abstract

Context: From the beginning of the global HIV epidemic there has been a great concern about drug interactions (DI) considering that up to 27% of all patients may be affected by at least one type of DI, this risk increases by receiving concomitant treatments. This DI leads to negative consequences such as adverse drug reactions (ADR), lack of treatment adherence and new hospital admissions.

Aims: To determine the prevalence of DI of antiretroviral drugs and their clinical consequences in UNACESS-VIH-SIDA patients of Hospital Regional de Antofagasta.

Methods: The study included a total of 100 HIV patients. To identify DI, Micromedex database was used. All data were gathered in a pharmaceutical datasheet, the theoretical DI were identified and real DI were detected by using hematologic tests and the patient's clinical evolution. After the detection of any real DI, a pharmaceutical intervention took place.

Results: A total of 106 DI were detected; 86% of DI found were related to drug's pharmacokinetic properties, which were mostly metabolism related interactions (96.9%); the most commonly found associations were atazanavir with ritonavir, efavirenz with atorvastatin and efavirenz with gemfibrozil. The main clinical consequences associated with DI were ADR (49%).

Conclusions: High prevalence of metabolism related interactions was found and the antiretroviral drugs mostly associated with DI were found to be atazanavir, ritonavir y efavirenz. A high prevalence of ADR was found; however, they were mild or moderate.

Keywords: adverse drug reactions; antiretroviral therapy; drug interactions.

Resumen

Contexto: Desde el inicio de la epidemia mundial del VIH existe una preocupación por las interacciones medicamentosas (IM) ya que el 27% de los pacientes podrían desarrollarlas, riesgo que aumenta al recibir otras terapias concomitantes. Esto implica consecuencias negativas como reacciones adversas (RAM), falta de adherencia al tratamiento e ingresos hospitalarios.

Objetivos: Determinar la prevalencia de IM de antirretrovirales en pacientes atendidos en el Servicio de UNACESS-VIH-SIDA del Hospital Regional de Antofagasta y sus consecuencias clínicas.

Métodos: La muestra consideró un total de 100 pacientes. La identificación de IM se hizo a través del software Micromedex. Se recolectó la información a través de una ficha farmacéutica, se identificaron las IM teóricas, y con exámenes y evolución clínica se detectaron las IM reales, para luego realizar las intervenciones farmacéuticas.

Resultados: Se detectaron un total de 106 IM; el 86% fueron farmacocinéticas, de éstas, el 96,9% fueron metabólicas y las principales asociaciones fueron atazanavir con ritonavir, efavirenz con atorvastatina y efavirenz con gemfibrozilo. Por último, hubo un 49% de RAM asociada a IM; sin embargo, éstas fueron de carácter leve a moderadas.

Conclusiones: Hubo una alta prevalencia de IM, de tipo metabólicas y los principales antirretrovirales involucrados fueron atazanavir, ritonavir y efavirenz. Por otra parte, hubo una alta prevalencia de RAM que fueron de carácter leve a moderadas.

Palabras Clave: interacciones medicamentosas; reacciones adversas; terapia antirretroviral.

ARTICLE INFO

Received | Recibido: August 5, 2016.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: August 15, 2016.

Accepted | Aceptado: August 16, 2017.

Available Online | Publicado en Línea: August 18, 2017.

Declaration of interests | Declaración de Intereses: The authors declare no conflict of interest.

Funding | Financiación: The authors confirm that the project has no funding or grants.

Academic Editor | Editor Académico: Gabino Garrido.



INTRODUCCIÓN

El aporte de la terapia antirretroviral (TARV) para el tratamiento de las personas con el virus de la inmunodeficiencia humana VIH(+) ha supuesto un cambio fundamental en el patrón de la enfermedad y en la supervivencia de los pacientes. Las beneficiosas consecuencias de la TARV son indiscutibles, como lo demuestran los significativos descensos en la incidencia de las diversas infecciones oportunistas, la reducción de las hospitalizaciones y el notable incremento en la supervivencia de los pacientes (Mocroft et al., 1998; Palella et al., 1998; GESIDA., 2013); sin embargo, estos importantes logros de la TARV han puesto de manifiesto otros problemas, como son la presencia de morbilidades agudas y crónicas (Sax, 2006; Negredo y Rey-Joly, 2010), los efectos secundarios de los fármacos, la baja adherencia a los tratamientos y las Interacciones Medicamentosas (IM), que finalmente se manifiestan en ingresos hospitalarios por complicaciones asociadas al VIH y/o decesos (Meintjes y Lynen, 2008). Se define como IM a «*la modificación del efecto de un principio activo usado como medio de diagnóstico o terapéutico por la acción de otra, que a su vez puede ser medicamento, alimento o productos naturales*» (De Cos, 2008). Estas se clasifican en tres tipos: farmacocinéticas (liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación), farmacodinámicas (antagonismo y sinergismo) y biofarmacéuticas; y pueden tener resultados beneficiosos o perjudiciales, como por ejemplo las reacciones adversas (RAM) las cuales pueden repercutir en una falta de adherencia al tratamiento, aumento de ingresos a urgencia y fracasos terapéuticos (De Cos, 2008).

Las probabilidades de que los resultados clínicos alcanzados en la TARV (por ejemplo abacavir, lamivudina y efavirenz como terapia de primera línea) se vean afectados por las IM es muy elevada, puesto que tienen una importante repercusión clínica como una reducción de la eficacia, aumento de toxicidad de los antirretrovirales (trastornos hematológicos), reingresos hospitalarios, presencia de RAM (trastornos metabólicos, neuropatías y psicosis), fracasos terapéuticos, efectos de toxicidad, aumento de concentración de fármacos, aumento de costos

por consultas de urgencia y hospitalización e incluso muertes; por lo tanto, la identificación, prevención y manejo de las IM clínicamente relevantes se considera un aspecto de gran trascendencia en la consecución de los objetivos terapéuticos en la farmacoterapia en este tipo de pacientes (Amariles et al., 2007).

Es por ello que, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de IM de antirretrovirales en pacientes atendidos en la Unidad de Atención y Control en Salud Sexual (UNACESS-VIH-SIDA) del Hospital Regional de Antofagasta y sus consecuencias clínicas. Para ello, se estableció la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál fue la prevalencia de IM y gravedad de las RAM en pacientes VIH atendidos en el UNACESS-VIH-SIDA durante el período de octubre del 2013 a marzo del 2014?

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo, lugar, período y diseño

Estudio prospectivo de tipo descriptivo y de corte transversal (Krummenacher, 2010) a pacientes VIH(+) atendidos en UNACESS-VIH-SIDA del Hospital Regional de Antofagasta, durante el período comprendido entre octubre de 2013 y marzo de 2014, con el objetivo de determinar la prevalencia de IM que se manifiesta en este tipo de pacientes y las RAM asociadas a éstas. Este trabajo contó con la autorización de la dirección del centro asistencial (Ord N°1427/2017).

Universo y muestra

Para obtener la muestra del universo de pacientes que se atendían en esta unidad se establecieron los siguientes criterios de selección:

- Criterios de inclusión: pacientes entre 18 y 80 años de edad, de ambos sexos, que acudían a retirar sus medicamentos al menos en dos meses y que se administrasen cuatro o más medicamentos en total
- Criterios de exclusión: pacientes menores de 18 y mayores de 80 años de edad, que asistieran irregularmente a sus controles y que tuviesen problemas de comunicación.

Instrumentos de trabajo

Para llevar a cabo la investigación se utilizaron los siguientes instrumentos de trabajo:

- Consentimiento informado.
- Ficha clínica del paciente.
- Documento de administración de medicamentos.
- Ficha Clínica Farmacéutica.
- Tabla de las principales toxicidades de anti-retrovirales (MINSAL, 2013).

Plan de trabajo

Una vez seleccionados los pacientes se comenzó con las entrevistas para la recolección de datos: antecedentes del paciente, evolución, signos, síntomas y parámetros bioquímicos relacionados con la toxicidad de los antirretrovirales.

En la fase de estudio se analizaron las IM teóricas de relevancia clínica en base al software MICROMEDEX® (Truven Health Analytics Inc, Michigan, Estados Unidos) para luego determinar, por medio de la ficha clínica y la entrevista al paciente, si la alteración de la sintomatología y/o los parámetros bioquímicos se relacionaba con la IM. Se utilizó este software debido a que es una base de datos confiable y que se encuentra en constante actualización con referencias bibliográficas de alto nivel.

Las variables a evaluar correspondieron a características biodemográficas, patologías crónicas, enfermedades oportunistas, TARV, medicamentos para patologías crónicas y enfermedades oportunistas, interacciones medicamentosas y reacciones adversas.

Análisis estadístico

Para la determinación de las prevalencias de las variables se realizó una estadística descriptiva de los datos, utilizando como programa estadístico Statgraphics Centurion XVI (Statgraphics, Madrid, España).

RESULTADOS

El universo de pacientes atendidos en UNACESS-VIH-SIDA correspondió a 494 que, una vez aplicados los criterios de exclusión, se obtuvo una

muestra de 100 pacientes, siendo 80% hombres y 20% mujeres. La intolerancia gástrica fue la comorbilidad asociada más prevalente (23%), seguido de la insulinoresistencia (20%), la hipertrigliceridemia (19%) y la hipercolesterolemia (18%). En relación a las enfermedades oportunistas, las más prevalentes correspondieron para *Toxoplasma gondii* (55,17%) y *Pneumocystis jirovecii-Myco-bacterium avium* (44,8%) en un total de 29 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas del grupo en estudio. UNACESS-VIH-SIDA 2014 (n=100).

Comorbilidades asociadas	Frecuencia (N)
Intolerancia gástrica	23
Insulinoresistencia	20
Hipertrigliceridemia	19
Hipercolesterolemia	18
Dislipidemia mixta	10
Diabetes mellitus	4
Nefropatía diabética	4
Diarrea	2

UNACESS-VIH-SIDA: Unidad de Atención y Control en Salud Sexual del Hospital Regional de Antofagasta.

Se utilizaron un total de 453 medicamentos (promedio de $4,53 \pm 0,83$ por paciente), siendo los más prevalentes aquellos destinados a la TARV (n=300; 66,08%), seguido de medicamentos para comorbilidades asociadas (n=111; 24,64%) y los medicamentos para profilaxis de enfermedades oportunistas (n=42; 9,28%). El esquema TARV más utilizado correspondió a la asociación de dos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) con un Inhibidor de la Transcriptasa Inversa no Análogo de Nucleósidos (ITINN) (48%) destacándose abacavir 600 mg/día – lamivudina 300 mg/día – efavirenz 600 mg/día (29%) y zidovudina 600 mg/día – lamivudina 300 mg/día – efavirenz 600 mg/día (19%). Dentro del grupo “otros” las asociaciones más prevalentes correspondieron a lamivudina–tenofovir–efavirenz, emtricitabina–tenofovir–atazanavir/ritonavir y zidovudina–tenofovir–atazanavir/ritonavir. Los medicamentos utilizados con mayor prevalencia para el tratamiento de las comorbilidades asociadas correspondieron a atorvastatina (25,22%), gemfibrozilo y metformina

(21,62% cada uno), y en cuarto lugar omeprazol (19,82%). Los medicamentos mayormente utilizados como profilaxis en las enfermedades oportunistas correspondieron a cotrimoxazol forte (100%) y azitromicina (42,86%) (Tabla 2).

Se detectaron un total de 106 IM, con una prevalencia del 90% y con un promedio de $1,06 \pm 0,89$ por paciente, siendo el 100% de estas de tipo farmacocinéticas (Tabla 3). Las más prevalentes fueron las relacionadas al metabolismo con 103 (97.2%) IM, destacándose atazanavir-ritonavir, efavirenz-atorvastatina y atorvastatina-gemfibrozilo con 18 (17,48%), y efavirenz-gemfibrozilo con 15 (14,56%)

(Tabla 4). La IM Farmacocinética de absorción fue la segunda más prevalente 3,07% (Tabla 3) destacándose atazanavir-omeprazol (100%) (Tabla 4)

La prevalencia de pacientes que presentaron RAM asociadas a IM correspondió al 49%. La IM asociada a mayor prevalencia de RAM correspondió a efavirenz-gemfibrozilo manifestándose en 27 pacientes (hipertrigliceridemia en grado 2, 3, 4); seguida de la IM efavirenz-atorvastatina en 14 pacientes (hipercolesterolemia en grado 2); y en tercer lugar la IM atazanavir-ritonavir en 8 pacientes (hiperbilirrubinemia en grado 2) (Tabla 5).

Tabla 2. Características terapéuticas del grupo en estudio (n=100). UNACESS-VIH-SIDA 2014.

Terapias en pacientes VIH	Frecuencia (N)
Esquema antirretroviral	
Abacavir-lamivudina-efavirenz	29
Zidovudina-lamivudina-efavirenz	19
Abacavir-lamivudina-Lopinavir/ritonavir	9
Abacavir-lamivudina-atazanavir/ritonavir	7
Zidovudina-lamivudina-Lopinavir/ritonavir	5
Lamivudina-tenofovir-efavirenz	4
Emtricitabina-tenofovir-atazanavir/ritonavir	3
Zidovudina-tenofovir-atazanavir/ritonavir	3
Otros	21
Medicamentos concomitantes	
Atorvastatina	28
Gemfibrozilo	24
Metformina	24
Omeprazol	22
Ciprofibrato	5
Pregabalina	4
Sertralina	2
Loperamida	2
Profilaxis enfermedades oportunistas	
Cotrimoxazol forte	42
Azitromicina	18

UNACESS-VIH-SIDA: Unidad de Atención y Control en Salud Sexual del Hospital Regional de Antofagasta.

Tabla 3. Prevalencia de interacciones medicamentosas (IM) en el grupo de estudio. UNACESS-VIH-SIDA. 2014.

Interacción medicamentosa	Porcentaje (%)
Prevalencia de IM en la población en estudio	90
IM Farmacocinéticas	100
Absorción	2,8
Distribución	0
Metabolismo	97,2
Eliminación	0
IM Farmacodinámicas	0

UNACESS-VIH-SIDA: Unidad de Atención y Control en Salud Sexual del Hospital Regional de Antofagasta.

Tabla 4. Distribución porcentual de interacciones medicamentosas (IM) farmacocinéticas (n=106). UNACESS-VIH-SIDA. 2014.

IM Farmacocinética	Frecuencia (N)
Absorción	3
Atazanavir-omeprazol	3
Metabolismo	103
Atazanavir-ritonavir	18
Efavirenz-atorvastatina	18
Gemfibrozilo-atorvastatina	18
Efavirenz-gemfibrozilo	15
Atazanavir-atorvastatina	10
Atazanavir-gemfibrozilo	9
Darunavir-ritonavir	8
Darunavir-atorvastatina	5
Efavirenz-losartán	2

UNACESS-VIH-SIDA: Unidad de Atención y Control en Salud Sexual del Hospital Regional de Antofagasta.

Tabla 5. Prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a interacciones medicamentosas (IM)(n=100). UNACESS-VIH-SIDA. 2014

IM	Atazanavir Ritonavir	Efavirenz Gemfibrozilo	Efavirenz Atorvastatina
Medicamento alterado	Atazanavir	Gemfibrozilo	Atorvastatina
RAM	Hiperbilirrubinemia	Hipertrigliceridemia	Hipercolesterolemia
Frecuencia (N)	8	27	14
Porcentaje (%)	8	27	14
Total pacientes con RAM	49 (49%)		

UNACESS-VIH-SIDA: Unidad de Atención y Control en Salud Sexual del Hospital Regional de Antofagasta.

DISCUSIÓN

Las IM observadas en el presente estudio se relacionan con aquellas detectadas en pacientes VIH(+) del Hospital Clínico en Barcelona, donde se obtuvo un promedio de 0,98 interacciones entre la TARV y otros medicamentos (Tuset, 2006). En contraste, en el estudio de IM en pacientes VIH(+) realizado en el Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro en España se obtuvo un promedio de 2,46 interacciones por paciente, resultado mayor a este estudio debido a que metodológicamente se trabajó con una base de datos de IM específicas en antirretrovirales (www.iapac.org) y con un mayor número de investigadores (Mur Lalaguna y Cobos Campos, 2003).

El 100% de las IM detectadas fueron farmacocinéticas, principalmente de tipo metabólicas, lo que coincide con el estudio de IM en pacientes infectados con el VIH en Colombia, donde efavirenz y ritonavir fueron los antirretrovirales mayormente implicados en las IM (Giraldo et al., 2010). Con respecto a las IM farmacocinéticas de tipo metabólicas, la IM efavirenz-atorvastatina, en el estudio realizado a éste antirretroviral en 52 pacientes en Estados Unidos, disminuyó el área bajo la curva (ABC) de la atorvastatina en un 43%, por lo que se recomienda realizar un ajuste de la estatina al doble de su dosis (Ceballos, 2005; Gerber et al., 2005; Alberg, 2009). En la IM atorvastatina-gemfibrozilo existe inhibición de la isoenzima del citocromo P450 (CYP) 3A4 por parte del fibrato por sobre la estatina, lo que se ve manifestado en el aumento del ABC y el riesgo de rhabdomiolisis (Backman et al., 2005). Dicha IM coincide con el estudio realizado en España, donde se obtuvo un 60,3% de IM con riesgo muy alto o alto a la aparición de la RAM; y se estima que la combinación de gemfibrozilo con estatinas aumenta hasta 5 veces más el riesgo, por lo que toma gran relevancia hacer seguimiento de las cinasas y la función renal cuando al paciente se le prescriba esta asociación (Franco et al., 2013). La IM atazanavir-ritonavir tiene un alto uso ya que se utiliza el ritonavir para reforzar el efecto de atazanavir (*boosted* en inglés) por ser inhibidor de la isoenzima CYP3A4 y la glicoproteína P, aumentando los niveles plasmáticos de atazanavir. Estudios demuestran que al utilizar atazanavir en conjunto con el ritonavir, el ABC del ata-

zanavir aumenta tres veces en relación con sus niveles basales, lo que asegura un efecto terapéutico, pero aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia, por lo que sugiere vigilar la bilirrubina directa e indirecta (Villar et al., 2004; Johnson et al., 2005; Robertson et al., 2005; MINSAL, 2013). En cuanto a las IM farmacocinéticas de absorción, en la IM omeprazol-atazanavir es conocido que el incremento en el pH gástrico resultará en la reducción de la absorción del inhibidor de la proteasa (IP) (Falcon y Kakuda, 2008). De hecho, un estudio realizado en voluntarios sanos para evidenciar la IM entre atazanavir y lansoprazol demostró una disminución del 98% en el ABC del IP como consecuencia del aumento del pH (Tomilo et al., 2006). En este caso se sugiere, de no haber contraindicaciones, cambiar el inhibidor de la bomba de protones por un antagonista H₂ (Falcon y Kakuda, 2008).

Las RAM que estuvieron asociadas a las IM presentaron una alta prevalencia, lo cual está en correspondencia con el estudio realizado en Cuba donde más del 80% de los enfermos presentaron toxicidad por los antirretrovirales (Reyes et al., 2007); sin embargo, los autores no especifican los medicamentos implicados en las IM o RAM. En el presente estudio, las asociaciones mayormente implicadas en RAM fueron efavirenz-gemfibrozilo, efavirenz-atorvastatina y atazanavir-ritonavir. La toxicidad producida por efavirenz-gemfibrozilo, hipertrigliceridemia, pudiera ocurrir porque el antirretroviral es un potente inductor enzimático de la isoenzima CYP3A4, y gemfibrozilo se metaboliza por la misma isoenzima; por lo tanto, efavirenz disminuiría las concentraciones de gemfibrozilo reduciendo su efecto terapéutico, lo que se refleja con la reacción adversa (Alberg, 2009). La toxicidad producida por efavirenz-atorvastatina, hipercolesterolemia, ocurriría por un mecanismo similar al caso anterior, lo que se reflejaría con el evento adverso (Alberg, 2009). Una solución sería la administración de pravastatina, que es hidrofílica, y la eliminación sistémica no utiliza la oxidación CYP3A4, por lo tanto, sería la estatina recomendable a utilizar (Gerber et al., 2005; FDA, 2013). Por último, la hiperbilirrubinemia, asociada a la IM atazanavir-ritonavir, también fue el efecto adverso más común según el estudio ARIES realizado a atazanavir (Kathleen et al., 2012) y uno de los efectos adversos mayormente detectados en el

estudio de Sulkowski (2004). El manejo de este efecto adverso consiste en la retirada del medicamento cuando sea necesario por motivos de intensidad o persistencia de la ictericia (Kathleen et al., 2012).

En el estudio "Impacto de la Intervención Farmacéutica en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de un hospital del Lima" indica que dentro de las causas de problemas relacionados a medicamentos (PRM) de tipo cuantitativo, las IM son la tercera causa de ineffectividad cuantitativa (20%), manifestándose principalmente con fracaso terapéutico de la TARV o de la terapia concomitante (Tafur Valderrama, 2012), como es el caso del presente estudio en el que se evidencia la falta de efectividad de la terapia hipolipemiente. Programas de atención farmacéutica en VIH en Suiza, España y Perú demuestran que la labor del Químico Farmacéutico es indispensable ya que colabora en la mejora clínica de los pacientes, en la detección oportuna y solución de PRM, evita RAM y/o errores de medicación y mejora la adherencia al tratamiento (Calderon et al., 2004; Krummenacher et al., 2010; Tafur Valderrama, 2012). De acuerdo a los resultados del presente estudio, las características de este tipo de pacientes pueden aumentar el riesgo a presentar IM, RAM, fracasos terapéuticos o toxicidad de algún medicamento, los cuales pueden ser minimizados mediante un seguimiento terapéutico adecuado, y no solamente pensando en las RAM detectadas en este estudio si no que en todas las descritas en la literatura y que enfatiza la Guía Clínica del MINSAL de VIH del año 2013. Para ello, será fundamental utilizar bases de datos más completas y actualizadas que favorezcan a tener una identificación e intervención más óptima (Mur Lalaguna et al., 2003).

CONCLUSIONES

Hubo una alta prevalencia de IM, de tipo metabólicas y los principales antirretrovirales involucrados fueron atazanavir, ritonavir y efavirenz. Por otra parte, hubo una alta prevalencia de RAM que fueron de carácter leve a moderadas.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Servicio de Dermatología UNACESS-VIH-SIDA del Hospital Regional de Antofagasta por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo. También se agradece a la Dra. QF. Sandra Trujillo Hernández por la colaboración en la realización del resumen de este artículo.

REFERENCIAS

- Alberg JA (2009) Lipid management in patients who have HIV and are receiving HIV therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 38: 207-222.
- Amariles P, Giraldo NA, Faus M (2007). Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farm Hosp* 31: 283-302.
- Backman JT, Luurila H, Neuvonen M, Neuvonen PJ (2005) Rifampin markedly decreases and gemfibrozil increases the plasma concentrations of atorvastatin and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 78: 154-167.
- Calderon B, Santolaya R, Pérez C (2004) Detección de errores en la administración del tratamiento antirretroviral en pacientes externos. *Farm Hosp* 28(3): 201-204.
- Ceballos M (2005) Consideraciones en la elección de terapia anti-retroviral de primera línea en adultos. *Rev Chil Infectol* 30(5): 522-537.
- De Cos MA (2008) Interacciones de fármacos y sus implicancias clínicas. *Farmacología Humana* Jesús Flórez 5° Ed. Madrid: Elsevier.
- Falcon RW, Kakuda TN (2008) Drug interaction between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet* 47(2): 75-89.
- FDA (2013) Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La interacción entre ciertos medicamentos para el VIH o hepatitis C y los medicamentos con estatinas para reducir el colesterol, puede aumentar el riesgo de lesiones musculares. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DurgSafety/ucm295591.htm> [Consultado: 12 de enero de 2013].
- Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Amarilles P (2013) Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. *Farm Hosp* 37: 539-557.
- Gerber J, Rosenkranz S, Vega J (2005) Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 39(3): 307-312.
- GESIDA - Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA (2013) Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en: <http://www.gesida.siemc.org/index.asp>. [Consultado: 25 de enero de 2014].
- Giraldo NA, Amariles P, Gutiérrez FJ (2010) Aproximación para establecer y evaluar relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm Hosp* 34(2): 90-93.

- Johnson M, Grinzsejn B, Rodríguez C (2005) Atazanavir plus ritonavir or squinavir, and lipinavor/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 19(7): 685-694.
- Kathleen E, Benjamin Y, De Jesus E (2012) Supresión virológica durable en pacientes infectados con HIV-1 bajo un régimen no reforzado y simplificado de atazanavir-abacavir-lamivudina. *Bristol-Myers Squibb Company* 13(5): 233-244.
- Krummenacher I, Cavassini M, Bugnon O, Spirig R, Schneider M (2010) Antiretroviral adherence programa in HIV patients: a feasibility study in the Swiss HIV Cohort Study. *Int J Clin Pharm* 32: 776-786.
- Meintjes G, Lynen L (2008) Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS* 4(4): 468-476.
- MINSAL (2013) Guía Clínica Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. Santiago, Chile.
- Mcroft A, Vella S, Benfield TL (1998) Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 352 (9142): 1725-1730.
- Mur Lalaguna M, Cobos Campos R (2003) Estudio de las interacciones entre fármacos antirretrovirales y tratamiento concomitante. *Farm Hosp* 27(2): 84-92.
- Negredo E, Rey-Joly C (2010) Cardiovascular risk and human immunodeficiency virus infection: A new clinical challenge. *Med Clin Barc* 135(5): 209-211.
- Palella FJ, Jr Delaney KM, Moorman AC (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 338: 853-860.
- Reyes C, Miguel A, Bouza J (2007) Impacto de la terapia antirretroviral de alta eficacia en la respuesta clínica e inmunoviológica en enfermos SIDA. *Rev Cubana Med Trop* 59(2): 139-148.
- Robertson SM, Pensak Sr, Pau Ak (2005) Drug interactions in the management of VIH infection. *Pharmacotherapy* 6(2): 233-253.
- Sax PE (2006) Strategies for management and treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS. *AIDS Care* 18(2): 149-157.
- Sulkowski MS (2004) Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis Clin Infect Dis* 38(Suppl 2): 90-97.
- Tafur Valderrama EJ, Ortiz Alfaro C, García-Jiménez E, Faus Dader MJ, Martínez Martínez F (2012) Impacto de la intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de un hospital de Lima. *Pharm Care Esp* 14(4): 146-154.
- Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB (2006) Inhibition of atazanavir oral absorption by lanzoprazole gastric suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 26(3): 341-346.
- Tuset M (2006) Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la práctica clínica. Memoria Doctoral en Farmacia, Barcelona, Universidad de Barcelona, Departamento de Salud Pública.
- Villar AM, Bermejo P, Martín-Aragón S (2004) Aspectos farmacológicos del citocromo P-450. *Real Acad Nal Farm XIV(Cap. 11): 361-386.*

Author contributions:

Contribution	Araya PR	Zambra CV	Castillo YM	Usedo PP	Salvador FL	González FJ
Concepts or Ideas	X	X				
Design	X	X				
Definition of intellectual content	X	X				
Literature search	X	X				
Clinical trial		X	X			X
Experimental studies	X	X	X	X	X	X
Data acquisition		X				
Data analysis	X	X				
Statistical analysis	X	X				
Manuscript preparation	X	X				
Manuscript editing	X	X				
Manuscript review	X	X	X			X

Citation Format: Araya PR, Zambra CV, Castillo YM, Usedo PP, Salvador FL, González FJ (2017) Prevalencia de interacciones medicamentosas en pacientes VIH(+) atendidos en un hospital de alta complejidad de la ciudad de Antofagasta. [Drug interactions in HIV patients treated in a high complexity hospital of Antofagasta city]. *J Pharm Pharmacogn Res* 5(6): 327-334.