

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
abacavir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
atazanavir/ cobicistat	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^d . ↑DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑leve PRED. ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, OATP1B1 y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
atazanavir/ ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↑DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
bictegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	↓bictegravir. Probablemente poca importancia clínica.	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
darunavir/ cobicistat	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^d . ↑DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
darunavir/ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↑DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
dolutegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
doravirina	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓doravirina. Si no se puede evitar, ↑doravirina a 100mg/12h y mantener hasta 2 semanas tras suspender DEX.	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
efavirenz	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Probablemente escasa repercusión con corta duración. ↓ DEX. Evitar o valorar ↑~50% dosis DEX	↓MPRED. Valorar ↑~50% dosis MPRED	↓PRED. Probablemente escasa importancia clínica	↓ RDV. Probablemente escasa importancia clínica
elvitegravir/ cobicistat	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR ^d . ↑DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑ MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑ leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4 y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
emtricitabina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
enfuvirtide	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
estavudina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
etravirina	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Probablemente escasa repercusión con corta duración. ↓ DEX. Evitar o valorar ↑~50% dosis DEX	↓ MPRED. Valorar ↑~50% dosis MPRED	↓PRED. Probablemente escasa importancia clínica	↓ RDV. Probablemente escasa importancia clínica

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
fosamprenavir/ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica.	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑ MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑ leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
lamivudina	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
lopinavir/ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑ MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	Interacción poco probable (datos limitados en individuos VIH+)	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia clínica.
maraviroc	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Considerar ↑ dosis del TAR ^e	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable. Preferiblemente administrar ≥2h después de remdesivir. ^b
nevirapina	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓ TAR. Probablemente menor repercusión con corta duración ↓ DEX. Evitar o valorar ↑~50% dosis DEX	↓ MPRED. Valorar ↑~50% dosis MPRED	↓PRED. Probablemente escasa importancia clínica	↓ RDV. Probablemente escasa importancia clínica
raltegravir	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
rilpivirina	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓rilpivirina. ↑ dosis rilpivirina 50mg/día durante la coadministración y	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
---------------	-----------------------	--------------------------	--------------------	---------------------------	-------------------	------------------

			hasta 2 semanas después de suspender DEX.			
saquinavir/ ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑ MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑ leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4, y P-gp) Probablemente escasa importancia
tenofovir alafenamida	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
tenofovir disoproxil	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable
tipranavir/ ritonavir	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↓TAR ^a Probablemente escasa importancia clínica	↑ DEX y reacciones adversas. ^c Balance riesgo/beneficio favorable por situación.	↑ MPRED (↑x2,5-4 veces) ^f y reacciones adversas. Puede requerir ↓dosis.	↑ leve PRED ^f Probablemente no requiera ajuste de dosis.	↑RDV (teórico: inhibición CYP3A4) Probablemente escasa importancia clínica.
zidovudina	↑Toxicidad hematológica	↑Toxicidad hematológica	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable	Interacción poco probable

Abreviaturas: IV: vía intravenosa; VO: vía oral; DEX: dexametasona; MPRED: metilprednisolona; PRED: prednisona; RDV: remdesivir; TAR: tratamiento antirretroviral.

Superíndices:

^a La formación de enzimas del CYP450 se inhibe al aumentar los niveles de citocinas (p. ej., IL-1 o IL-6) durante los procesos inflamatorios. Por tanto, es de esperar que al administrar un antagonista de los receptores de IL-1 como anakinra o de la IL-6 como tocilizumab la formación de las enzimas del CYP450 se normalice durante el tratamiento. Por lo tanto, la inflamación dará lugar a una inhibición enzimática de algunas enzimas como CYP3A4 y la administración de anakinra o tocilizumab simulará

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
---------------	-----------------------	--------------------------	--------------------	---------------------------	-------------------	------------------

una inducción enzimática, al revertir el metabolismo a la normalidad. Ello podría hacer fluctuar las concentraciones plasmáticas de fármacos de estrecho margen terapéutico, pero es poco probable que pueda influir de forma importante en las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales.

^b Según la ficha técnica de Veklury® (remdesivir) aquellos fármacos que son sustratos importantes de los transportadores OATP1B1 y 1B3 deberían administrarse 2h o más después de remdesivir. Ello es debido a que *in vitro* se ha observado efecto inhibitorio de remdesivir sobre estos transportadores. Se desconoce la posible repercusión clínica.

^c Corticoides metabolizados mediante el CYP3A4 como dexametasona y metilprednisolona (en menor medida prednisona): precaución con inhibidores potentes del metabolismo como ritonavir o cobicistat por mayor riesgo de síndrome de Cushing.

^d Según la ficha técnica española de cobicistat, uso concomitante contraindicado con inductores potentes del metabolismo y no recomendado con inductores moderados o débiles del CYP3A (la administración concomitante de cobicistat con estos medicamentos puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat y, en consecuencia, una disminución de las concentraciones del antirretroviral que potencia, lo que puede provocar una pérdida del efecto terapéutico y la posible aparición de resistencias). Dexametasona a dosis bajas es un inductor débil y es probable que la asociación durante un tiempo corto en pacientes virológicamente suprimidos no tenga repercusión clínica. Dada la situación clínica, la relación riesgo-beneficio es favorable.

^e Ajuste de dosis de maraviroc: no hay datos. Por precaución, aumentar la dosis de maraviroc a 600 mg dos veces al día cuando se coadministra con dexametasona en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 como ritonavir o cobicistat. En presencia de inhibidores potentes del CYP3A4 (aunque haya inductores): 150 mg dos veces al día de maraviroc. Mantener el ajuste de dosis hasta 2 semanas después de suspender dexametasona.

^f Datos con otros inhibidores potentes del CYP3A4. La interacción es mayor con metilprednisolona que con prednisona porque metilprednisolona depende más del CYP3A4 para su metabolismo. Prednisona es solo un sustrato minoritario. Es de esperar que en caso de que se produzca un incremento en las concentraciones de prednisona (metabolito de prednisona) tras la administración de prednisona, éste sea leve. En 30 individuos VIH+ LPV/r produjo un aumento no significativo en las concentraciones plasmáticas de prednisona tras una dosis única de 20 mg de prednisona [Busse KH et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008;48(5):561-566]. En voluntarios sanos con otros inhibidores potentes del CYP3A4 se han publicado datos contradictorios: ausencia de interacción con claritromicina; ausencia de interacción versus ↑24% AUC prednisona con itraconazol; ausencia de interacción versus ↑47% AUC prednisona con ketoconazol y ↑aprox 30% AUC prednisona con dosis altas de ritonavir (400

HOSPITAL CLÍNIC BARCELONA. <http://www.interaccionesvih.com/> (ver Antirretrovirales/Información/Tablas)

Interacciones entre los fármacos empleados para el tratamiento de la COVID-19 y los antirretrovirales (TAR)

Información adicional sobre interacciones y COVID-19 (Universidad de Liverpool): <http://www.covid19-druginteractions.org>.

FÁRMACO (TAR)	Anakinra ^a	Tocilizumab ^a	Dexametasona (DEX)	Metilprednisolona (MPRED)	Prednisona (PRED)	Remdesivir (RDV)
---------------	-----------------------	--------------------------	--------------------	---------------------------	-------------------	------------------

mg/día) [UpToDate Inc]. En cambio, en voluntarios sanos con metilprednisolona, se ha observado una interacción mayor con inhibidores del CYP3A4. Itraconazol (200 mg/día vo x4 días) aumentó 3,9 veces el AUC de metilprednisolona, tras una dosis única de 16 mg VO. [Varis T et al. Clin Pharmacol Ther. 1998; 64: 363-8]. . Itraconazol (200 mg/día vo x6 días) aumentó 135% veces el AUC de metilprednisolona, tras una dosis única de 20 mg IV [Glynn AM et al. Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 654–659]. Algunos autores sugieren una reducción de dosis de metilprednisolona a la mitad en presencia de ketoconazol basándose en la comparable supresión de cortisol obtenida con 30 mg de metilprednisolona IV en ausencia de ketoconazol o con 15 mg en presencia del mismo [Kandrotas RJ et al. Clin Pharmacol Ther 1987;42: 465-70].

Bibliografía:

- www.interaccionesVIH.com
- www.covid19-druginteractions.org/
- UpToDate Inc. <https://www.uptodate-com.sire.ub.edu> (Acceso: septiembre 2020).
- www.drugs.com (Acceso: septiembre 2020).
- Fichas técnicas de los productos.