

Estudio de las interacciones entre fármacos antirretrovirales y tratamiento concomitante

M. A. MUR LALAGUNA, R. COBOS CAMPOS,
M. F. HURTADO GÓMEZ, M. J. MARTÍNEZ TUTOR

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño

Resumen

La eficacia clínica de la terapia antirretroviral depende de que los fármacos alcancen una concentración plasmática adecuada y que se mantenga por encima de la CIM_{90} . Entre los factores que pueden impedir que se alcance o se mantenga dicha concentración en el lugar de acción, se encuentra la interacción de fármacos antirretrovirales.

Objetivo: Identificar las principales interacciones entre los fármacos antirretrovirales y tratamientos concomitantes en un grupo de pacientes VIH positivos de un hospital general. Al mismo tiempo se indica su significación clínica y la forma de evitarlas o minimizarlas.

Material y métodos: De los registros informatizados de dispensación del Servicio de Farmacia y de los informes del Servicio de Medicina Interna, se obtuvieron los datos demográficos y epidemiológicos, así como el tratamiento antirretroviral actual, previo y tratamiento concomitante. Las interacciones se identificaron y clasificaron siguiendo la guía de interacciones farmacológicas en VIH (4).

Resultados y discusión: El número de pacientes analizados fue de 189. De éstos, en 153 (81%) se presentaron 466 interacciones (2,46 interacciones/paciente). La clasificación en función de su significación clínica fue la siguiente: sin relevancia clínica (52,8%), interacciones potenciales (45,5%) e interacciones contraindicadas o no recomendadas (1,7%, $n = 8$). Estas últimas correspondieron a los siguientes fármacos: efavirenz/terfenadina, nelfinavir/terfenadina, ritonavir/diazepam y zidovudina/ribavirina (cinco casos). El antirretroviral con más interacciones detectadas fue zidovudina (en 129 ocasiones), seguido de indinavir y el fármaco concomitante fue cotrimoxazol (93 casos). Gráficamente se muestran el resto de interacciones detectadas para todos los antirretrovirales.

Conclusión: Aunque el número de interacciones es elevado, el número de contraindicadas o no recomendadas es bajo (1,7%). Finalmente se describen las alternativas terapéuticas para las de mayor relevancia clínica detectadas y normas generales para identificarlas y prevenirlas.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas. Tratamiento antirretroviral. Significación clínica. Interacción potencial. Interacción contraindicada.

Summary

Clinical efficacy of antiretroviral treatment requires drugs to maintain a plasma concentration over MIC_{90} . One of the facts that can prevent drugs from reaching and maintaining required concentrations are pharmacological drug interactions.

Objective: The aim of this study is to identify the main interactions between antiretroviral medicines and concomitant treatment in a HIV positive group of patients in a general hospital. Clinical significance and the way to avoid or minimize these interactions is indicated.

Material and methods: From the computerized records of dispensation the Pharmacy Service and from the reports of the internal medicine department, demographic and epidemiological data were collected, as well as previous and current antiretroviral treatment and concomitant treatment. Interactions were identified after the Guide of Pharmacological Interactions for HIV.

Results and discussion: The number of patients analysed was 189. Of these, in 153 (81%) 466 interactions were detected (2.46 interactions/patient). The classification according to its clinical significance was the following: no clinical relevancy (52.8%), potential interactions (45.5%) and co-administered drugs contraindicated or not recommended (1.7%, $n^{\circ} = 8$). This last one corresponded to the following medications: efavirenz/terfenadine, nelfinavir/terfenadine, ritonavir/diazepam and zidovudine/ribavirin (five cases).

Zidovudine was the one with the highest number of interactions detected (129 patients) followed by indinavir while the co-administered drug was cotrimoxazole (93 cases). The remaining interactions detected for all the anti-retrovirals are shown. We conclude that though the number of drug interactions is high, the number of contraindicated or not recommended ones is low. Finally the therapeutic alternatives for those interactions detected that show the highest clinical relevancy are described. General procedures to identify and prevent them are also described.

Conclusion: We conclude that though the number of drug interactions is high, the number of contraindicated or not recommended ones is low. Finally the therapeutic alternatives for those interactions detected that show the highest clinical relevancy are described. General procedures to identify and prevent them are also described.

Recibido: 07-09-2002

Aceptado: 30-11-2002

Correspondencia: María Auxiliadora Mur Lalaguna. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. C/ Autonomía de la Rioja nº 3. 26004-Logroño. e-mail: marimur@mixmail.com

Key words: Antiretroviral drug interaction. Potential interaction. Clinical significance. Contraindicated drugs.

INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antirretroviral es la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Las especiales características virológicas del VIH determinan que cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos, el virus puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Esto puede explicar el fracaso terapéutico, la posible transmisión de cepas resistentes y la utilización inadecuada de recursos económicos (1).

La eficacia clínica de la terapia antirretroviral depende de que los fármacos alcancen una concentración plasmática adecuada y que se mantenga por encima de la CIM₉₀. Varios son los factores que pueden impedir que se alcance o se mantenga dicha concentración en el lugar de acción o que el fármaco pueda ejercer su efecto correctamente (2), entre éstos se encuentran las interacciones farmacológicas. Estas interacciones se producen porque la mayoría de los fármacos antirretrovirales son metabolizados por vía del citocromo p450 (3). Por esta razón la administración conjunta con fármacos que actúen como inhibidores o inductores enzimáticos modificarán las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales pudiendo llegar a producir fracaso terapéutico o toxicidad (2,4).

El arsenal terapéutico con el que contamos en la actualidad para el tratamiento de la infección por VIH se basa principalmente en dos grupos de fármacos (5,6):

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa:

—Análogos de nucleósidos: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir.

—Análogos de nucleótidos: tenofovir.

—Análogos no nucleósidos: delavirdina, nevirapina y efavirenz.

2. Inhibidores de la proteasa:

—Ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir, amprenavir.

La incorporación de este último grupo a la terapia antirretroviral, ha complicado enormemente el tratamiento, aumentando el riesgo de que se produzcan interacciones farmacológicas.

El término interacciones farmacológicas se utiliza para designar los efectos adversos o las alteraciones en la efectividad de un fármaco que derivan de la administración previa o simultánea de otro fármaco o alimento. Según el mecanismo predominante que intervenga en la interacción se distingue entre interacciones de tipo farmacocinético y de tipo farmacodinámico. En las primeras el agente desencadenante modifica la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción del fármaco afectado.

En las interacciones farmacodinámicas, los agentes implicados interactúan sobre receptores, órganos o sistemas fisiológicos, siendo las más frecuentes las que se producen al utilizar conjuntamente fármacos con perfiles similares de toxicidad (7,8).

Interacciones farmacocinéticas

Absorción

Las interacciones debidas a la alteración de la absorción son importantes para planificar el tratamiento para una persona con VIH. Diferentes mecanismos pueden modificar la absorción en el estómago y en el tracto gastrointestinal como son cambios en el pH gástrico, quelación con cationes divalentes y absorción competitiva.

Así por ejemplo, didanosina contiene carbonato cálcico e hidróxido de magnesio que aumentan su absorción, pero que causa problemas en fármacos que requieren ácido para su absorción tales como el ketoconazol y el itraconazol. Por este motivo la administración de didanosina debe realizarse 2 horas antes o después de estos medicamentos. Por otra parte, el calcio que contiene quela fármacos como las fluorquinolonas y tetraciclinas disminuyendo la absorción de éstas (2,9).

Distribución

Hay fármacos tales como los inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir), que se unen mucho a proteínas plasmáticas (98%), lo que hace suponer que se puedan producir interacciones por desplazamiento. Estas interacciones tendrían repercusión clínica cuando el metabolismo del fármaco desplazado se viera también inhibido, lo que daría lugar a un aumento de la fracción de fármaco libre pudiendo originar toxicidad (7).

Metabolismo

Tienen gran repercusión clínica para el grupo de los inhibidores de la proteasa y para los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, ya que se eliminan del organismo principalmente por biotransformación hepática mientras que para los análogos, excepto para la zidovudina son poco importantes ya que se eliminan principalmente por orina sin metabolizar (2,5,10).

Excreción

Las interacciones a este nivel sólo tienen importancia para los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos que se eliminan mayoritariamente por excreción renal, excepto la zidovudina (2,11) ya que el resto de los antirretrovirales se eliminan por biotransformación hepática (2,5).

Interacciones farmacodinámicas

Son aquéllas en las que se produce sinergia o antagonismo en la actividad de los fármacos o en su toxicidad sin que haya una alteración en los niveles plasmáticos. Así, al emplear fármacos que producen efectos adversos similares pueden dar lugar a una sinergia en la toxicidad. Por ejemplo la asociación de ganciclovir y zidovudina ha sido asociada con un significativo incremento en la incidencia de neutropenia severa. Igualmente, cotrimoxazol, sulfadiazina e interferón alfa que son fármacos comúnmente empleados en pacientes VIH positivos, pueden potenciar la supresión de la médula ósea inducida por zidovudina bajo ciertas circunstancias (3,12,13).

De igual modo la pancreatitis en pacientes VIH positivos se ha relacionado con el uso de didanosina (8,11). Por lo tanto fármacos tales como etambutol y la pentamidina que también producen pancreatitis deberían ser evitados en pacientes tratados con didanosina (8,12,13).

No siempre una interacción farmacológica conlleva un efecto negativo para el paciente VIH. Hay combinaciones de fármacos que pueden resultar beneficiosas al aumentar la concentración plasmática de uno debido a la inhibición de su metabolismo producida por el otro, como en el caso de la mayoría de las asociaciones de dos inhibidores de la proteasa. Dejando este aspecto a un lado, nos vamos a ceñir a las interacciones entre los fármacos empleados para tratar la infección por VIH y los utilizados en la profilaxis o tratamiento de las enfermedades oportunistas.

El objetivo de este estudio es identificar las principales interacciones entre los fármacos antirretrovirales y tratamientos concomitantes en un grupo de pacientes VIH positivos de un hospital general. Igualmente se describen cuáles son los fármacos antirretrovirales con mayor número de interacciones, su significación clínica y la manera de evitarlas si es posible o minimizarlas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo en el cual se incluyeron todos los pacientes con tratamiento antirretroviral que recogían medicación en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro hasta febrero de 2002. Se han evaluado las interacciones entre fármacos antirretrovirales y otros fármacos tanto en la terapia actual como en terapias previas.

De los registros informatizados del Servicio de Farmacia (programa Farmasyst 2.06, módulo dispensación individualizada) y de los informes del servicio de Medicina Interna se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, origen de la infección, tratamiento antirretroviral previo, tratamiento antirretroviral actual y tratamiento concomitante.

Las interacciones se detectaron y posteriormente clasificaron siguiendo la guía de interacciones farmacológicas en VIH (4) en tres grupos:

1. Interacción contraindicada o no recomendada.
2. Potencial interacción que puede justificar un cambio de dosis, monitorización.
3. Interacción sin relevancia clínica.

En las especialidades que contienen más de un principio activo se tuvo en cuenta cada uno de los principios activos por separado, exceptuando el ritonavir/lopinavir que se consideró en conjunto. Las interacciones de esta especialidad fueron recopiladas de la página web: www.iapac.org (12).

Los datos se analizaron con la hoja de cálculo de Excel para Windows 2000 y se recopilaron los siguientes ítems: pacientes, número de interacciones clasificadas según la importancia clínica, número de interacciones para cada antirretroviral así como el número de interacciones de cada fármaco concomitante.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 249 pacientes. Se excluyeron del estudio 60 pacientes debido a que no constaba ningún tratamiento concomitante. Por lo tanto, el número total de pacientes analizados fue de 189. Las características basales como edad, sexo y prácticas de riesgo, origen de la infección de los mismos se presentan en la tabla I (fueron principalmente varones y adictos o ex-adictos a drogas por vía parenteral).

Tabla 1. Características basales de los pacientes estudiados

Características	Valor
Total de pacientes	249
Total de pacientes excluidos	60
Total de pacientes analizados	189
Edad	38,81±7,61
Sexo [N (%)]	
Varones	136 (72,1%)
Mujeres	53 (27,9%)
Prácticas de riesgo de origen de la infección [N (%)]	
Usuarios o ex usuarios de drogas por vía parenteral	123 (65,1%)
Homosexuales	5 (2,6%)
Heterosexuales	36 (19%)
Hemofílicos	4 (2,1%)
Otros	21 (11,1%)

De todos los pacientes estudiados, en 36 (19,04%) de ellos no se ha encontrado interacciones. En 153 (80,96%) se han registrado un total de 466 interacciones, lo que supone una media de 2,46 interacciones por paciente. En función de su significación clínica quedaron repartidas como se detalla en la figura 1.

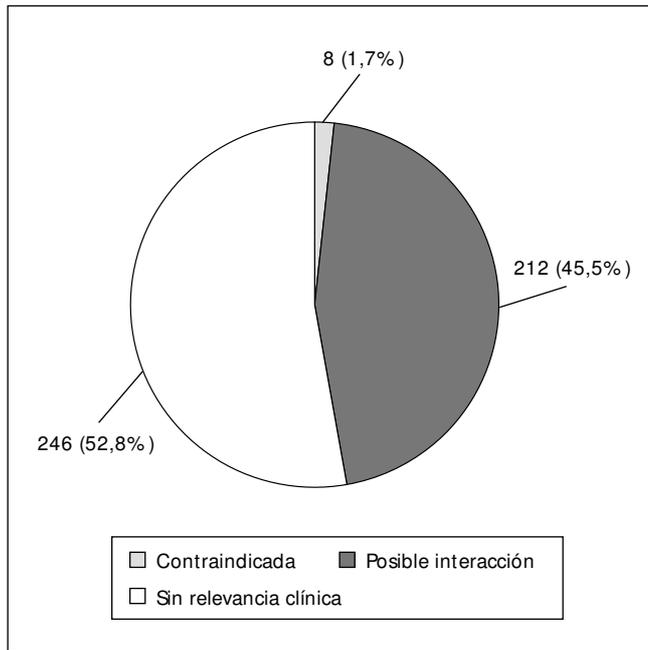


Fig. 1.- Clasificación de interacciones según su importancia clínica.

Del total de las interacciones detectadas, aproximadamente la mitad (52,8%) correspondían a interacciones sin relevancia clínica, el resto eran mayoritariamente interacciones potenciales (45,5%) que podían justificar un cambio de dosis o monitorización y solamente en ocho casos (1,7%) se trataban de interacciones contraindicadas o no recomendadas. Estas últimas correspondieron a los siguientes fármacos:

—*Efavirenz/terfenadina*. Contraindicada por posible incremento de la toxicidad de la terfenadina. Como alternativa, se podría emplear cetirizina con menor riesgo de interacción a nivel del metabolismo ya que se elimina principalmente por vía renal (4). Se presentó en un caso.

—*Nelfinavir/terfenadina*. La misma consideración que para Efavirenz/terfenadina. Un caso.

—*Ritonavir/diazepam*. Contraindicado por posible incremento de la toxicidad del diazepam (4). Se podría emplear como alternativa el lorazepam. Un caso.

—*Zidovudina/ribavirina*. Riesgo de toxicidad hematológica aditiva y riesgo de ineficacia de la zidovudina ya que la ribavirina inhibe la fosforilación intracelular de esta última (3,4,14). Cinco casos.

En cuanto a la distribución de las interacciones dependiendo del antirretroviral prescrito se distribuyeron según la figura 2. La zidovudina fue el medicamento del que más interacciones fueron detectadas 129 (27,7%), seguido de indinavir del que se detectaron 66 (14,2%).

En las figuras 3-14 se reflejan al detalle las interacciones encontradas para cada antirretroviral.

—Las interacciones más importantes de cada uno de los antirretrovirales (en función del número de veces que se repitió) en la población de pacientes estudiada fueron:

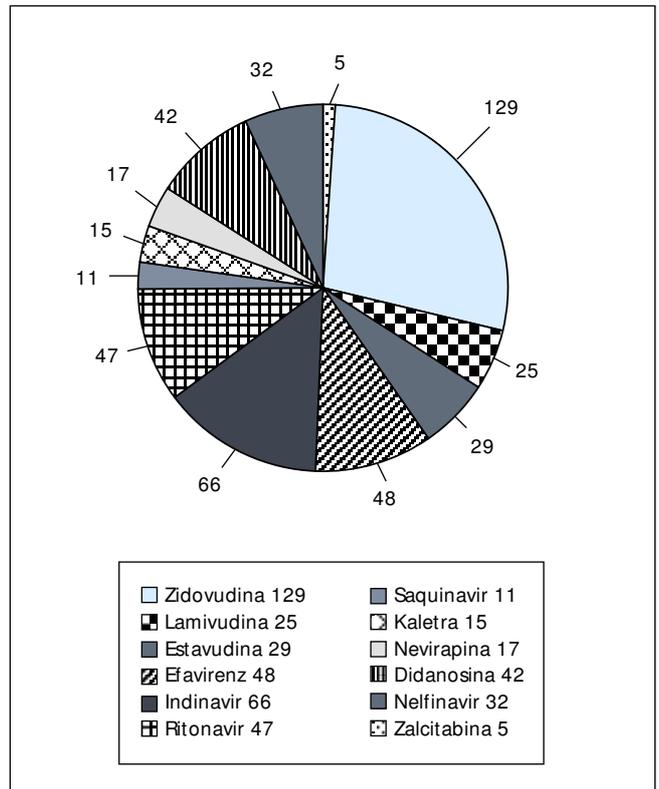


Fig. 2.- Número de interacciones de los antirretrovirales.

- Zidovudina con → pentamidina (24 pacientes).
- Lamivudina con → cotrimoxazol (24 pacientes).
- Estuvudina con → ribavirina (17 pacientes).
- Efavirenz con → cotrimoxazol (12 pacientes).
- Indinavir con → cotrimoxazol (16 pacientes).
- Ritonavir con → cotrimoxazol (8 pacientes).
- Saquinavir con → fluconazol (3 pacientes).
- Kaletra (lopinavir/ritonavir) con → cotrimoxazol (4 pacientes).
- Nevirapina con → lormetazepan, (4 pacientes).
- Nevirapina con → isoniazida, (4 pacientes).
- Didanosina → ribavirina (10 pacientes).
- Nelfinavir → cotrimoxazol (7 pacientes).
- Zalcitabina → isoniazida (2 pacientes).

Apreciamos que seis de ellos con el fármaco con el que más interaccionaron fue el cotrimoxazol que se emplea en el tratamiento y en la profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii* (afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos). En total interaccionó en 93 pacientes (20%) con ocho de los doce antirretrovirales utilizados.

DISCUSIÓN

Los pacientes con infección por el virus del VIH deben hacer frente a múltiples patologías concomitantes, lo que

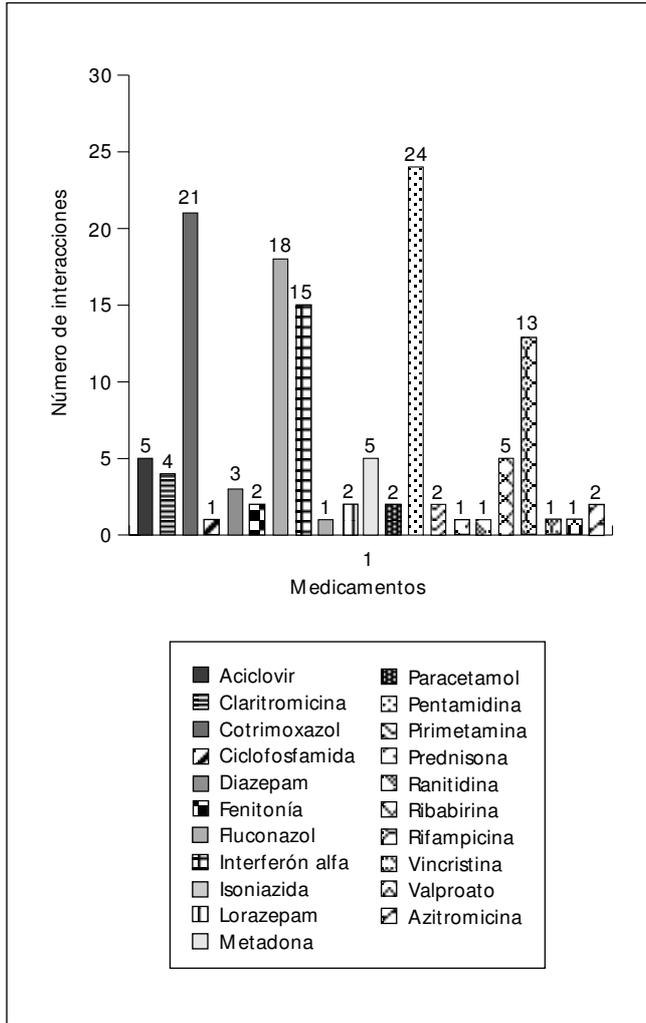


Fig. 3.- Interacciones de zidovudina.

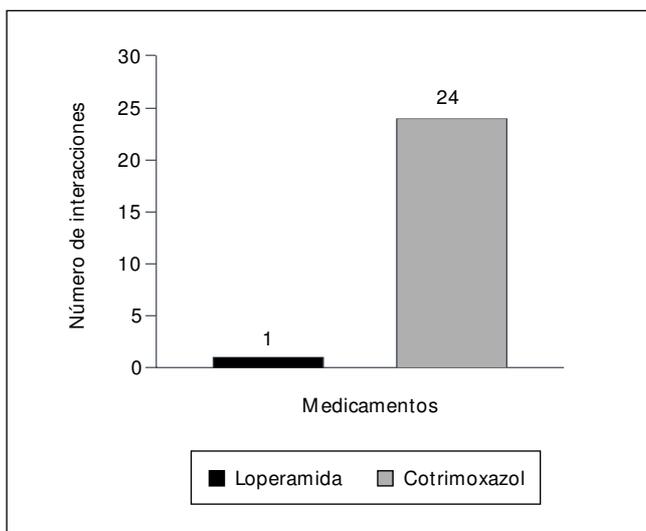


Fig. 4.- Interacciones de lamivudina.

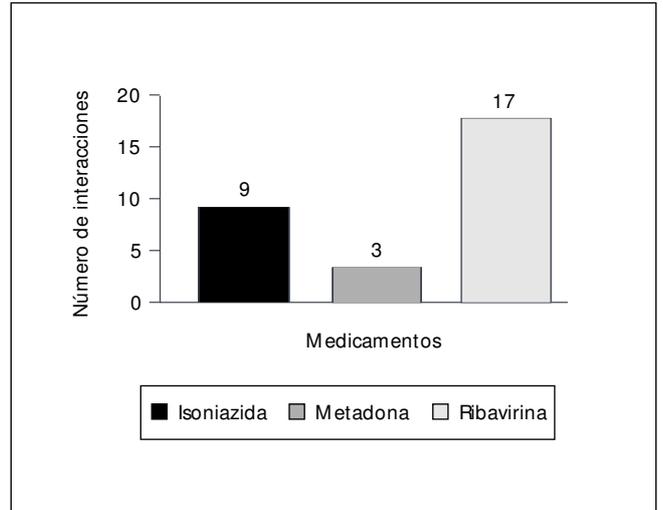


Fig. 5.- Interacciones de stavudina.

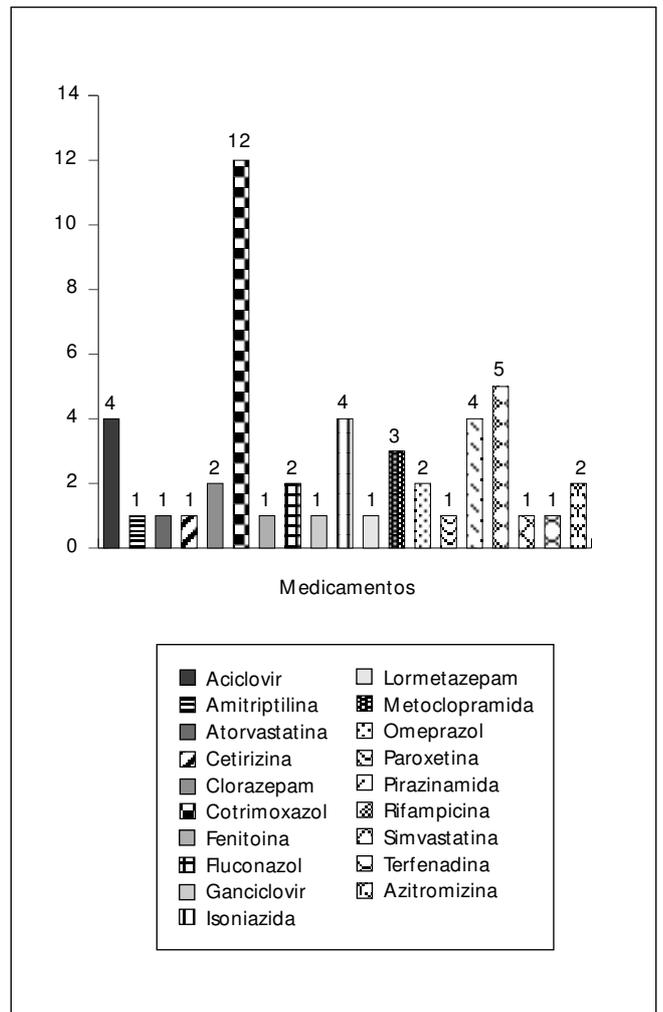


Fig. 6.- Interacciones de efavirenz.

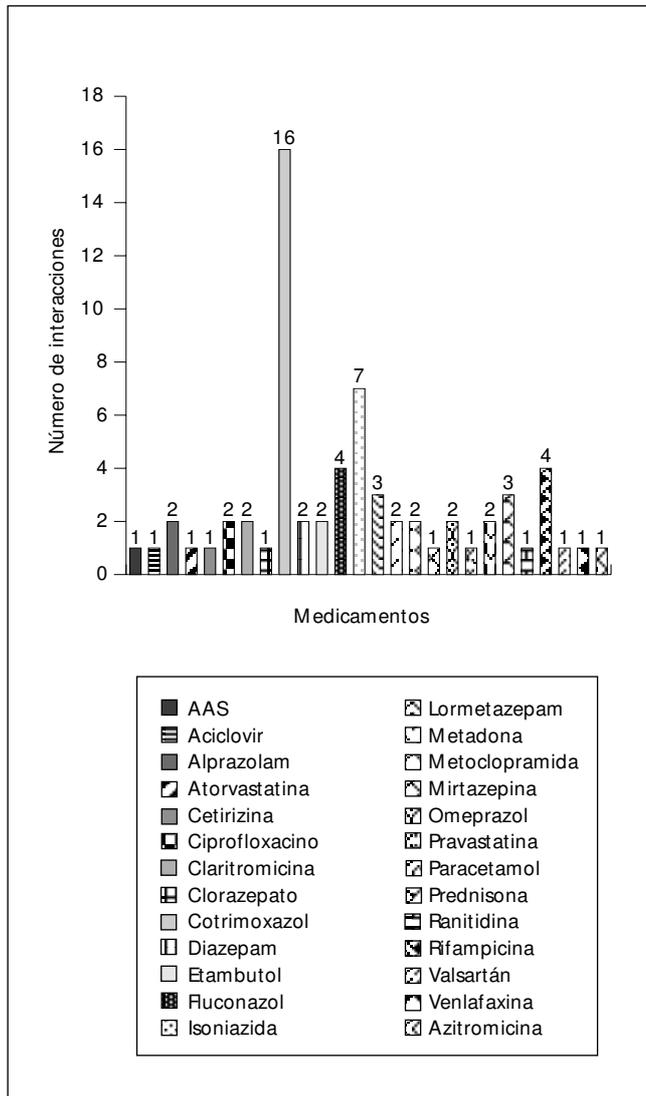


Fig. 7.- Interacciones de indinavir.

les obliga a estar polimedicados. Por otra parte, los antirretrovirales producen muchos efectos secundarios que precisan de medicación adicional para ser paliados y evitar una merma en el cumplimiento. Todo ello, como ya se ha comentado, origina inevitablemente numerosas interacciones. En estos casos lo importante es evitar las de mayor repercusión clínica y buscar alternativas terapéuticas que minimicen el riesgo de interacción.

En nuestro estudio, a pesar del número tan elevado de interacciones (nº = 466), gran parte de ellas fueron sin relevancia clínica, por lo que no fue necesario realizar ninguna modificación terapéutica. No obstante, es importante valorar aquéllas que se produjeron que si lo fueron.

La asociación contraindicada o no recomendada más frecuente fue zidovudina/ribavirina. La anemia como efecto adverso aditivo puede aparecer hasta en un 21% de los pacientes tratados con ambos fármacos según algunos

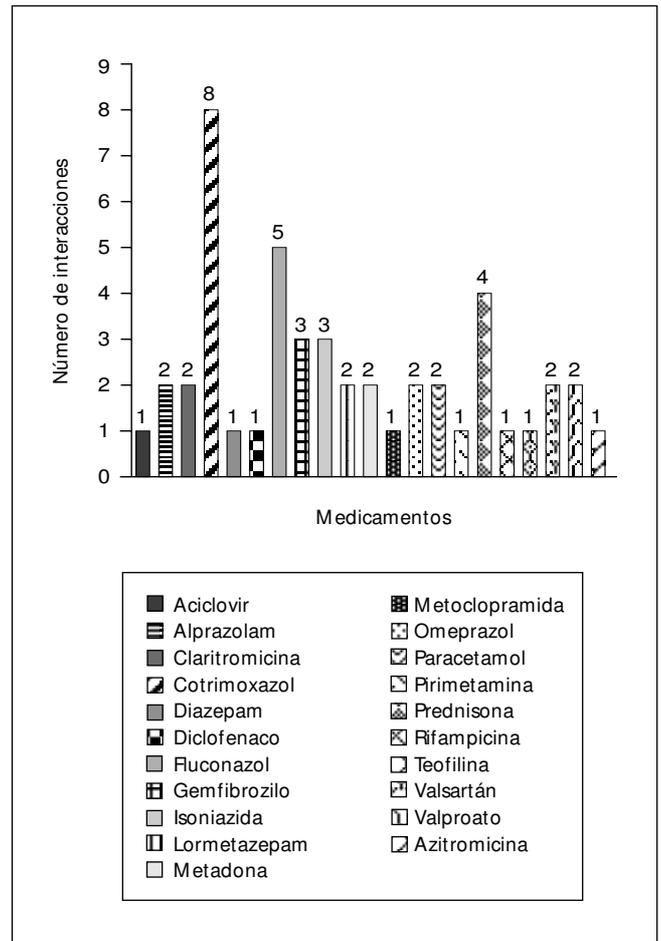


Fig. 8.- Interacciones de ritonavir.

estudios (14). Su manejo supone disminuir la dosis o suspender la ribavirina (3). También ha sido tratada con éxito con eritropoyetina. El efecto de ambos sobre la viremia para el VIH es clínicamente pequeño, no obstante se recomienda monitorizar la carga viral debido al riesgo de ineficacia del antirretroviral. Por otro lado hay que tener en cuenta que esta potencial interacción puede persistir hasta dos meses (cinco semividas de la ribavirina) después de interrumpir el tratamiento debido a su larga semivida (16).

El resto de interacciones relevantes (efavirenz y nelfinavir con terfenadina y ritonavir con diazepam), tienen alternativas terapéuticas aceptables, tal es el caso de la sustitución de terfenadina por cetirizina (nunca por astemizol) y de diazepam por lorazepam (no por midazolam o triazolam) (3).

Como se ha observado en los resultados, la zidovudina fue el medicamento del que más interacciones fueron detectadas (27,7%), seguido de indinavir (14,2%). Este alto número se puede justificar si tenemos en cuenta que son dos de los antirretrovirales más prescritos; de igual forma, el que presentó menor número de interacciones

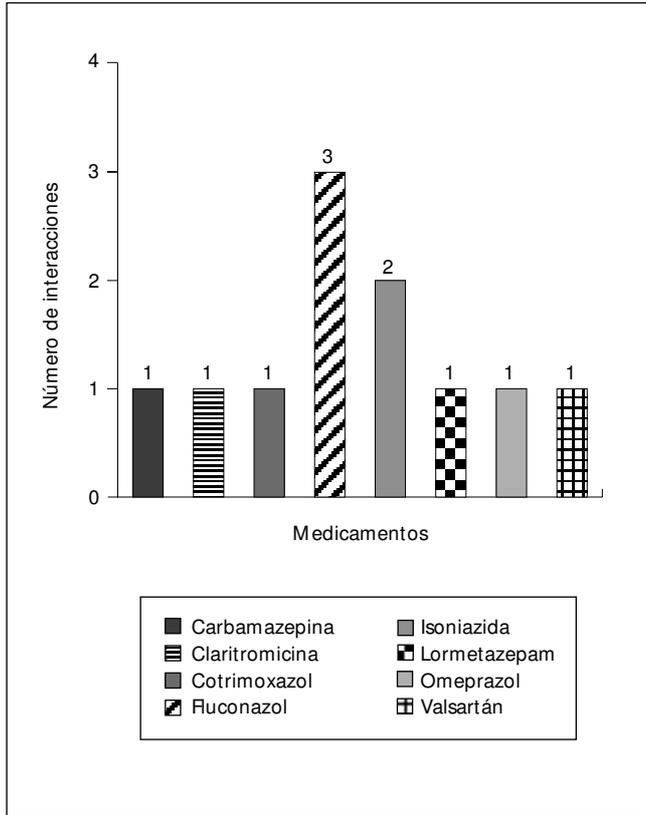


Fig. 9.- Interacciones de saquinavir.

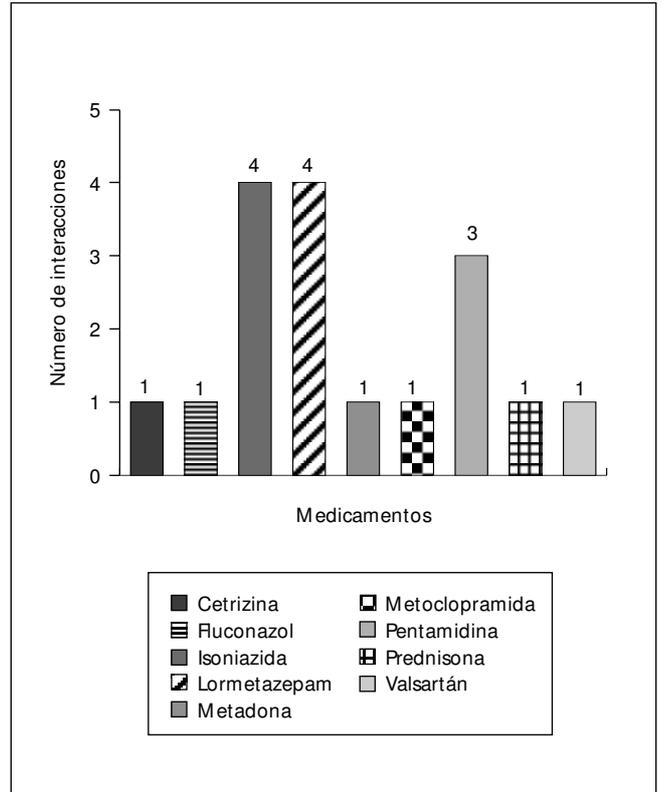


Fig. 11.- Interacciones de nevirapina.

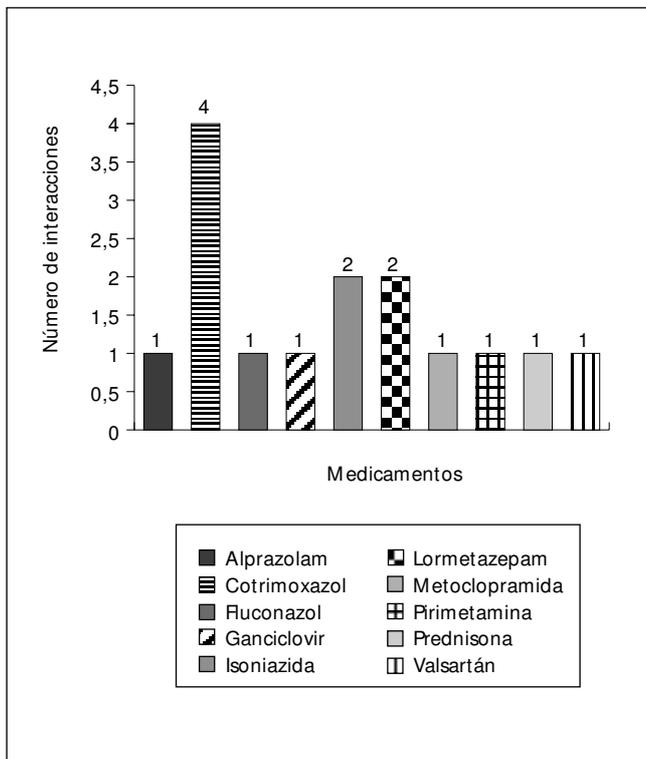


Fig. 10.- Interacciones de ritonavir/lopinavir.

fue zalcitabina: cinco (1,1%) que coincide con el menos utilizado en estos pacientes. Cabe reseñar, que tanto lamivudina como estavudina tienen bajo potencial para interaccionar con la terapia concomitante habitual, pues siendo más prescritos incluso que los dos primeros, presentaron un número significativamente menor de interacciones (25 y 29 respectivamente) que éstos.

Muchos pacientes VIH están en tratamiento con metadona, la cual al metabolizarse por la vía del citocromo p450, está fuertemente afectada en sus niveles plasmáticos tanto por inductores como por inhibidores enzimáticos. Concretamente, nevirapina y efavirenz pueden disminuir hasta un 60% el área bajo la curva pudiendo aparecer síntomas de abstinencia. En nuestros pacientes se detectaron 17 interacciones, correspondiendo una de ellas a nevirapina.

La didanosina fue el único antirretroviral que interactuó con hidroxiurea. Se trata de una interacción beneficiosa puesto que potencia la acción de algunos análogos de nucleósidos (abacavir además de didanosina), al favorecer su fosforilación intracelular por mecanismos competitivos (14).

Rifampicina, conocido inductor enzimático interactuó en 27 ocasiones, la mayoría de ellas con zidovudina (nº = 13). Produce reducción de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa (hasta un descenso de un 80% con saquinavir) (3). En nuestro estudio sólo

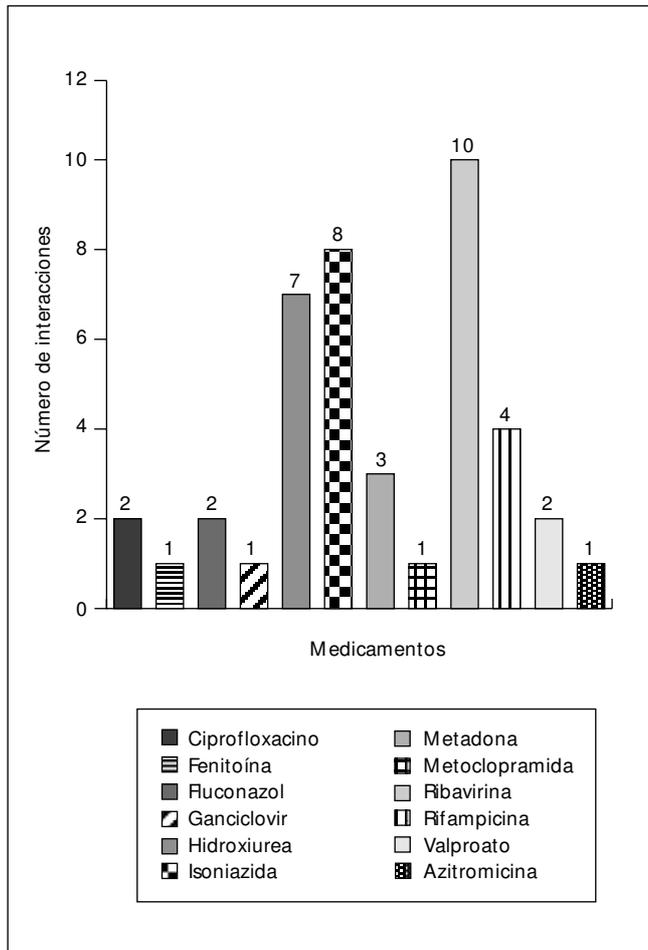


Fig. 12.- Interacciones de didanosina.

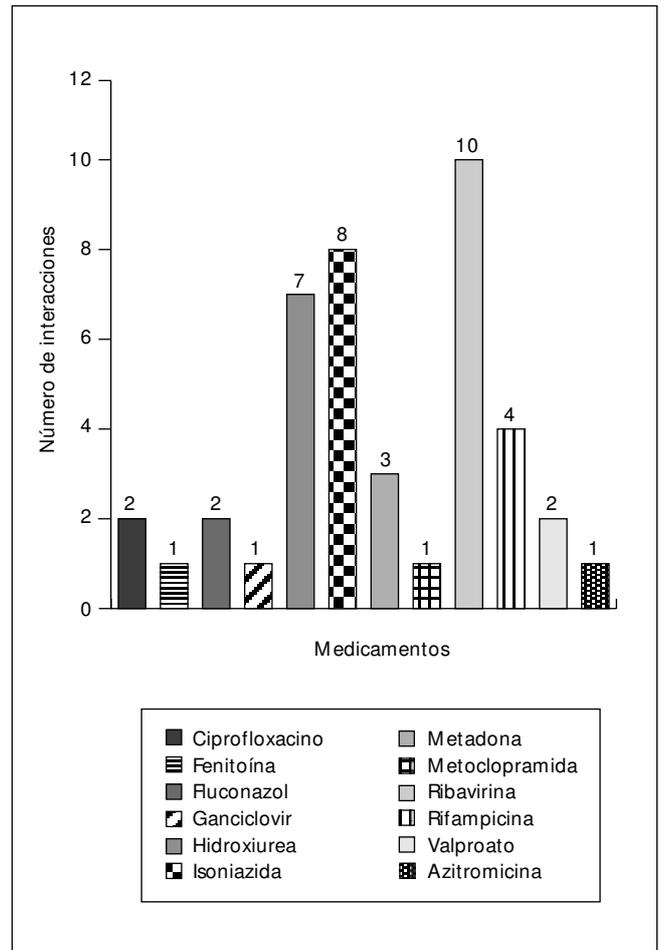


Fig. 13.- Interacciones de nelfinavir.

fue prescrito en una ocasión con ritonavir, que es una interacción clasificada como potencial para la que no se recomienda modificación de dosis (4).

De los resultados se puede concluir que aunque el número de interacciones fue elevado (2,46 por paciente), como cabría esperar, las contraindicadas o no recomendadas fueron pocas (1,7%). Estas últimas correspondieron a interacciones con terfenadina, diazepam y ribavirina; teniendo las dos primeras alternativas terapéuticas aceptables. El antirretroviral que más interaccionó fue zidovudina, que es uno de los más prescritos. El fármaco concomitante que más interaccionó fue cotrimoxazol (en un 20% de los pacientes) pero en ningún caso tuvo relevancia clínica.

En general, la actuación ante las interacciones pasa primero por ser conscientes de que se pueden producir y después por valorar la importancia clínica de las mismas. Puesto que es imposible recordar todas las consideradas relevantes o contraindicadas de forma orientativa, se pueden seguir las siguientes recomendaciones para evitarlas o minimizarlas:

—Detectar pacientes de riesgo (en tratamiento con inductores o inhibidores enzimáticos, coinfectados por el

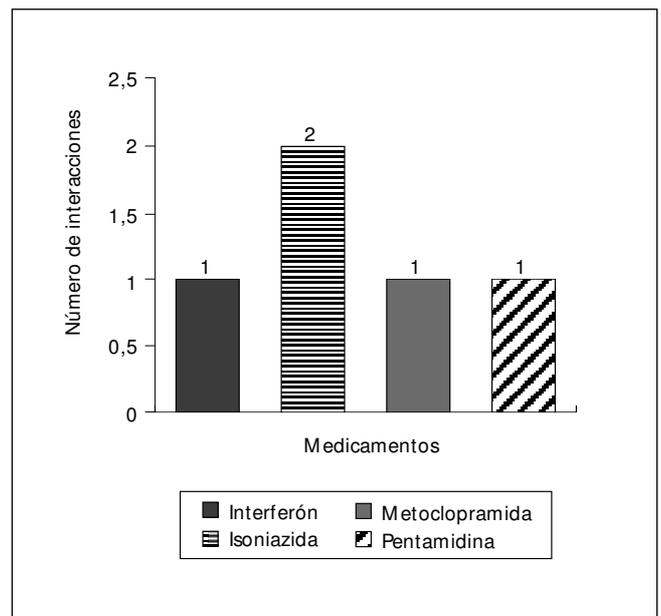


Fig. 14.- Interacciones de zalcitabina.

VHC, en tratamiento con antihistamínicos, hipolipemiantes, metadona, etc). Hay programas informáticos de gran ayuda en estos casos.

—Evitar la combinación de fármacos si el riesgo de adicionar uno nuevo supera el beneficio esperado.

—Ajustar la dosis si como consecuencia de la asociación se aumenta o disminuye el efecto de un fármaco.

—Monitorizar el tratamiento farmacológico: observación clínica del paciente, vigilancia de efectos adversos, medición de la carga viral, etc. La monitorización farma-

cocinética de los niveles plasmáticos de los antirretrovirales tiene de momento una utilidad incierta.

—No olvidarse de la medicina naturópata (la hierba de San Juan es un inductor del citocromo p450 y reduce significativamente las concentraciones de saquinavir).

—Continuar con el mismo tratamiento farmacológico cuando la interacción no es clínicamente relevante o es la mejor o única opción terapéutica para una determinada patología.

En alguno de estos puntos el papel del farmacéutico clínico puede ser importante.

Bibliografía

1. Grupo de Estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Secretaria Nacional del Plan Nacional sobre el SIDA. Ministerio de Sanidad y consumo. Recomendaciones para mejorar la adherencia antirretroviral. *Farm Hosp* 1999; 24 (4): 215-29.
2. Carmona A. Grupo VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Jornadas de Adherencia de los pacientes con VIH al tratamiento antirretroviral. SEFH Madrid 2000; 17-20.
3. CDC. Guidelines for Using Antiretroviral Agents Among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51: 1-64.
4. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de Interacciones Farmacológicas en VIH. 2ª Edición. Actualización abril 2001. DuPont Pharma S.A.
5. Roca B, Simón E. Antirretrovirales. *Med Clin* 1997; 109: 62-7.
6. Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001.
7. Fuertes A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin* 1999; 113: 94-102.
8. Barnes MT, Jiménez I, Carrillo de Albornoz ML. Interacciones de los nuevos fármacos antirretrovirales. *El Farmacéutico hospital* 1997; 79: 29-35.
9. Videx (didanosina, ddI). Ficha técnica. Madrid: Bristol-Myers S.A. Texto revisado: 07-2000.
10. Crixivan (indinavir). Ficha técnica. Madrid: Merck Sharp. Texto revisado: 05-2000.
11. Retrovir (zidovudina, AZT). Ficha técnica. Madrid: Glaxo-Wellcome. Texto revisado: 12-1995.
12. Pham PA, Flexner CH. Antirretroviral Drug Interaction in the HIV-Infected Patient. 1997 IAPAC (International Association of Physician in AIDS Care). Fecha de acceso marzo 2002. URL disponible en: www.iapac.org.
13. Project Inform's Drug Interactions. Liverpool HIV Pharmacology Group. January 2002. Fecha de acceso junio 2002. URL disponible en: www.projinf.org
14. Mallolas J. Interacciones farmacológicas de los antirretrovirales. En: Avances en el manejo del paciente infectado por VIH. España. Ed: Merk, Sharp and Dome, 2000.
15. Ortega E, Abril V. Coinfección del virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En: Avances en el manejo del paciente infectado por VIH. Ed: Merk, Sharp and Dome. España 2000.
16. Rebetol (Ribavirina). Ficha técnica. Madrid: Schering Plough. Texto revisado: 04-2002.