

ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones potenciales en una cohorte de pacientes VIH positivos de edad avanzada

Potential interactions in a cohort of elderly hiv-positive patients

Lorena Jiménez-Guerrero, María Núñez-Núñez, Isabel Castañeda-Macías, Santiago Sandoval-Fernández del Castillo

Unidad de Gestión Clínica, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Virgen Macarena, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Lorena Jiménez Guerrero
C/ La Luisiana, nº 27. Arahál (Sevilla)
C.P. 41600 España.

Correo electrónico:
lorena_jimguer@hotmail.com

DOI: 10.7399/fh.10921

Resumen

Objetivo: El aumento de la esperanza de vida conduce a un nuevo modelo de paciente VIH positivo, con enfermedades crónicas y, en ocasiones, polimedcado. Pretendemos con este estudio conocer la complejidad de los tratamientos e identificar potenciales interacciones entre antirretrovirales y medicación domiciliaria de nuestros pacientes, con objeto de tenerlas identificadas y poder prevenirlas.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo, en una cohorte de pacientes con tratamiento antirretroviral mayores de 50 años en un hospital de tercer grado.

Resultados: Se incluyeron 242 pacientes, de los que 148 (61%) recibían algún otro tratamiento. Detectamos 243 potenciales interacciones: 197 consideradas moderadas y 46 graves; afectando a 110 pacientes. De las graves, 35 (76%) se relacionaron con inhibidores de proteasa potenciados. La principal consecuencia fue un aumento de las concentraciones plasmáticas del tratamiento domiciliar (48%). Las estatinas (24%) fueron el grupo especialmente implicado en las interacciones graves, seguidas de los corticoides inhalados (15%).

Conclusiones: Prácticamente la mitad de los pacientes estaban polimedcados, observándose un elevado número de potenciales interacciones moderadas o graves. El farmacéutico de hospital debe jugar un papel crucial en su detección, manejo y comunicación precoz.

Abstract

Objective: The increase of HIV-patients life expectancy leads to a new model of patient with chronic diseases and polymedicated. For this reason we ought to know in clinical practice the prevalence of polypharmacy and drug-drug interactions between the antiretroviral drugs and comedication in our patients in order to identify and prevent them.

Method: A retrospective, descriptive study carried out in > 50 years old patients on antiretroviral treatment.

Results: We included 242 patients of whom 148 (61%) were receiving concomitant treatment.

243 potential interactions were detected, where 197 are considered moderate and 46 severe, affecting 110 patients. 35 (76%) interactions were related to boosted protease inhibitors. The main consequence of these interactions was the increase in plasma concentrations of comedication (48%). Statins were the comedication most involved in severe drug-drug interactions (24%), followed by inhaled corticosteroids (15%).

Conclusions: Polypharmacy was found in about half of our study population and the prevalence of drug-drug interactions was high. Hospital pharmacists may play a crucial role in their detection, management and early communication.

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Envejecimiento; Interacciones medicamentosas.

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Aging; Drug interactions.



Introducción

El arsenal terapéutico para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es cada vez más amplio y eficaz, presentando dicha población tasas de supervivencia globales muy superiores a las registradas en periodos anteriores^{1,2}.

Este aumento de la esperanza de vida conlleva, lógicamente, un aumento de las comorbilidades, las propias de la edad y las que puedan estar relacionadas con la propia infección^{3,4}. El manejo de esta medicación concomitante constituye actualmente un reto para los clínicos a la hora de instaurar un tratamiento antirretroviral (TAR) libre de interacciones farmacológicas^{5,6}. Este nuevo paciente, pluripatológico y polimedcado, exige un abordaje multidisciplinar, siendo el farmacéutico hospitalario un agente clave en la empresa de evitar en lo posible cualquier problema relacionado con la medicación (PRM)⁷.

Las estrategias de intervención en nuestras consultas de pacientes VIH se han centrado históricamente en información al paciente y mejora de la adherencia. Ahora, además, debemos enfrentarnos al desafío del envejecimiento de esta población y el manejo de los tratamientos concomitantes y sus eventuales interacciones, que pueden comprometer la seguridad y/o eficacia tanto del TAR como del resto de tratamientos^{8,9}.

El objetivo de este trabajo es conocer, en práctica clínica real, la frecuencia de interacciones farmacológicas potenciales en nuestra cohorte de pacientes, e identificar tanto los fármacos más frecuentemente implicados como los mecanismos y las posibles consecuencias. Esto, obviamente, nos ayudará a prevenirlas.

Métodos

Diseño. Estudio descriptivo, retrospectivo en una cohorte de pacientes mayores de 50 años con TAR. El artículo se ha realizado siguiendo las recomendaciones de las guías STROBE disponible en: <http://www.strobe-statement.org>

Ámbito, población y periodo de estudio. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVVM), de tercer nivel, con 800 camas y una población asignada como hospital de referencia provincial de 657.759 habitantes.

Las consultas externas de Farmacia atienden, entre otros, unos 1.000 pacientes anuales con infección por el VIH en horario de mañana de lunes a viernes y lunes y jueves por la tarde. Están dotadas de un técnico en farmacia y de 1,5 farmacéuticos.

Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento con TAR mayores de 50 años que acudieron a dichas consultas entre enero y diciembre de 2014.

Fuentes de información. Para identificar el tratamiento domiciliario se utilizó Diraya®, sistema informático del Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica y la aplicación de dispensación a pacientes externos de Farmatools®. Para identificar las interacciones usamos DRUGS.COM (www.drugs.com)¹⁰, base de datos online de información sobre medicamentos que se nutre de cuatro proveedores independientes (Wolters Kluwer Health, American Society of Health-SystemPharmacist, Cerner Multum y Micromedex), y las fichas técnicas, disponibles en <https://www.aemps.gob.es>

VARIABLES DEL ESTUDIO Y RECOGIDA DE DATOS. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, tratamiento domiciliario, TAR e interacciones farmacológicas potenciales. Se utilizó la clasificación de [drugs.com](http://www.drugs.com), seleccionando las moderadas y graves. Finalmente, analizamos el número, tipo y mecanismo de acción de las interacciones, así como los potenciales efectos descritos en las fuentes de información.

En este trabajo, se consideraron pacientes "polimedcados" aquellos con cinco o más principios activos como prescripciones ambulatorias.

Análisis estadístico. Análisis descriptivo. Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS, Inc. Chicago, Illinois, versión 18.0, utilizando la frecuencia absoluta y relativa para describir las variables cualitativas y mediana y el rango intercuartílico para las cuantitativas.

Se realizó un análisis univariante para determinar la asociación entre la presencia de interacciones farmacológicas potenciales y la polimedcación. Para ello se utilizó el test de chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas [prueba exacta de Fisher en caso de variables no paramétricas] con diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la p era inferior a 0,05.

Consideraciones éticas. La recogida de datos retrospectivos de la historia clínica para fines de investigación fue realizada por los investigadores, quienes también fueron los encargados de la anonimización de datos. Se solicitó al Comité de Ética de Investigación, junto a la aprobación del protocolo, la exención de obtención del consentimiento informado tal como se indica en la normativa existente (Orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre y BOE 310 de 25 de diciembre de 2009).

Resultados

Se incluyeron 242 pacientes, de los cuales 189 (78%) fueron hombres. La mediana de edad (rango intercuartílico) fue de 57,5 (54-62) años. El número de pacientes con tratamiento domiciliario fue de 148 (61,2%) y el número de polimedcados 117 (48,3% del total). Hubo una frecuencia considerablemente superior de interacciones farmacológicas en los pacientes polimedcados en comparación con los no polimedcados: 81,2% vs. 18,8% (p<0,005). En la tabla 1 se describen los ARV utilizados en nuestra cohorte.

De las 243 potenciales interacciones detectadas, 197 se consideran moderadas y 46 graves, afectando a 110 pacientes con la siguiente distribución: dos pacientes que presentaban siete potenciales interacciones; dos con seis; tres con cinco; trece con cuatro; dieciocho con tres; veinticuatro con dos y cuarenta y ocho pacientes con una interacción. Treinta y cuatro pacientes (14% del total) presentaban interacciones potencialmente graves, con un total de cuarenta y seis interacciones.

En la tabla 2 se describen las interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, medicación domiciliaria, grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas.

Los ARV más frecuentemente implicados fueron los IP potenciados (49,3%), seguidos de ITINAN (38,3%). Considerando solo las interaccio-

Tabla 1. Antirretrovirales activos (593) en nuestra cohorte (n = 242 pacientes)

ARV activos	n (%)
Inhibidores de transcriptasa inversa análogos (ITIAN)	321 (54,1)
Abacavir	ABV 29 (4,9)
Zidovudina	AZT 1 (0,2)
Emtricitabina	FTC 129 (21,7)
Lamivudina	3TC 34 (5,7)
Tenofovir	TFV 128 (21,6)
Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos (ITINAN)	140 (23,6)
Efavirenz	EFV 76 (12,8)
Nevirapina	NVP 15 (2,5)
Etravirina	ETR 5 (0,9)
Rilpivirina	RPV 44 (7,4)
Inhibidores de la proteasa (IP)	112 (18,9)
Darunavir/ritonavir	DRV/r 81 (13,6)
Atazanavir/ritonavir	ATV/r 10 (1,7)
Fosamprenavir/ritonavir	FPV/r 5 (0,9)
Lopinavir/ritonavir	LPV/r 16 (2,7)
Inhibidores de la fusión/entrada (IF)	8 (1,3)
Maraviroc	MVC 8 (1,3)
Inhibidores de la integrasa (II)	11 (1,9)
Raltegravir	RAL 10 (1,7)
Elvitegravir	EVG 1 (0,2)
OTROS	1 (0,2)
Cobicistat	COBI 1 (0,2)

*Ritonavir: 112 (18,9%).

Tabla 2. Descripción de las potenciales interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, comedición y grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas (Se indican solamente las que afectaron a más de un paciente)

ARV	TRATAMIENTO DOMICILIARIO	GRUPO TERAPÉUTICO	N	MECANISMO DE ACCIÓN	POTENCIAL EFECTO
INTERACCIONES POTENCIALES GRAVES					
ATV/r	Famotidina/ranitidina	Anti H2	2	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
ATV/r	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
ATV/r	Dihydroergotamina	Antimigrañoso	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
ATV/r	Omeprazol	IBP	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
DRV/r	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	10	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Fluticasona/budesonida	Corticoide inhalado	7	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Tamsulosina	Alfaantagonista	3	Inh. 3A4 y 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Salmeterol	Betaagonista	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Apixaban	ACOD	1	Inh. 3A4 y Pgp	Aum. CP-F
DRV/r	Fenobarbital	Antiepiléptico: barbitúrico	1	Inducción 3A4	Dism. CP-ARV
DRV/r	Ranolazina	Antanginoso	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Solifenacina	Antiespasmódico urinario	1	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Tamoxifeno	Antiestrógeno	1	Inhibición 2D6	Dism. EF-F por inhibir su bioactivación
LPV/r	Midazolam	Benzodiacepina	1	Inh. 3A4 y Potenciación EA	Aum. CP-F + QT
LPV/r	Quetiapina	Antipsicótico	1	Inh. 3A4 y Potenciación EA	Aum. CP-F + QT
LPV/r	Tamsulosina	Alfaantagonista	1	Inh. 3A4 y 2D6	Aum. CP-F
RAL	Almagato	Antiácido	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Citalopram/escitalopram	ISRS	3	Potenciación EA	Aumento QT
RPV	Fenitoína	Antiepiléptico: hidantoína	1	Inducción 3A4	Dism. CP-ARV
RPV	Omeprazol	IBP	1	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Ziprasidona	Antipsicótico	1	Potenciación EA	Aumento QT
TFV	Ibuprofeno	AINE	3	Potenciación EA	Nefrotox.
TFV	Metotrexato	Antimetabolito	1	Potenciación EA	Nefrotox.
INTERACCIONES POTENCIALES MODERADAS					
ATV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Cloracepato/diazepam/ alprazolam	Benzodiacepina	20	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Escitalopram/sertralina/ trazodona	Antidepresivos:ISRS	4	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Insulina glargina/glulisina	Hipoglucemiente: insulinas	4	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Amlodipino	Calcioantagonista	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Levotiroxina	Hormona tiroidea	3	Inducción UGT	Dism. CP-F
DRV/r	Mefomina	Hipoglucemiente: biguanida	3	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Losartan/valsartan	ARA-II	2	Inh. Captac. hepática	Aum. CP-F
DRV/r	Mometasona nasal	Corticoides tópicos	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
DRV/r	Pravastatina	Estatina	2	Mec. desconocido	Aum. CP-F
DRV/r	Risperidona/clorpromacina	Antipsicótico	2	Inhibición 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Sitagliptina	Hipoglucemiente: gliptina	2	Mec. desconocido	Dism. EF-F
DRV/r	Tramadol	Opiáceo	2	Inhibición 2D6	Aum. CP-F
DRV/r	Venlafaxina/mirtazapina	Antidepresivos: otros	2	Inh. 3A4 y 2D6	Aum CP-F
DRV/r	Zolpidem	Hipnótico	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
EFV	Simvastatina/atorvastatina/pravastatina	Estatina	13	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Enalapril/ramipilo	IECA	9	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Cloracepato/diacepam	Benzodiacepina	6	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Cotrimoxazol	Sulfamidas	4	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Losartan	ARA-II	3	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Amlodipino	Calcioantagonista	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
EFV	Fenofibrato	Fibratos	2	Potenciación EA	Hepatotox.

Tabla 2 (cont.). Descripción de las potenciales interacciones detectadas según gravedad, fármaco antirretroviral, comedición y grupo terapéutico, mecanismos de interacción y potenciales efectos de las mismas (Se indican solamente las que afectaron a más de un paciente)

ARV	TRATAMIENTO DOMICILIARIO	GRUPO TERAPÉUTICO	N	MECANISMO DE ACCIÓN	POTENCIAL EFECTO
INTERACCIONES POTENCIALES MODERADAS					
EFV	Ibuprofeno	AINE	2	Potenciación EA	Hepatotox.
EFV	Tizanidina	Relajante muscular central	1	Potenciación EA	Aumento QT
EFV	Sildenafil	Inh. fosfodiesterasa	1	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Omeprazol/pantoprazol/ rabeprazol	IBP	7	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-F
ETR	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	5	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Atorvastatina	Estatina	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
ETR	Fluoxetina	Antidepresivos:ISRS	2	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-ARV
ETR	Ibuprofeno	AINE	2	Inh. 2C9, 2C19	Aum. CP-F
ETR	Zolpidem	Hipnótico	2	Inducción 3A4	Dism. CP-F
FPV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	2	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
LPV/r	Cloracepato/alprazolam	Benzodiacepina	3	Inhibición 3A4	Aum. CP-F
NVP	Atorvastatina/simvastatina	Estatina	3	Inducción 3A4	Dism. CP-F
RPV	Ranitidina	Anti H2	4	Dism. absorción	Dism. CP-ARV
RPV	Salbutamol/formoterol	Agonistas beta	2	Potenciación EA	Aumento QT
RPV	Hidroxicina	Antihistamínico	1	Potenciación EA	Aumento QT
TFV	AAS bajas dosis	Ácido salicílico y derivados	8	Potenciación EA	Nefrotox.
TFV	Meformina	Hipoglucemiante: biguanida	7	Inh. excreción renal	Aum. CP-ambos
TFV	Ranitidina	Anti H2	4	Inh excreción renal	Aum. CP-ambos

IBP: inhibidores de la bomba de protones; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; EA: efectos adversos; Inh: inhibición y el cit P450 correspondiente detrás (o la enzima que corresponda); Ind.: inducción y el cit P450 correspondiente detrás (o la enzima que corresponda); Aum. CP-F: aumento de la concentración plasmática del otro fármaco; Dism. CP-F: disminución de la concentración plasmática del otro fármaco; Aum. CP-ARV: aumento de la concentración plasmática del antirretroviral; Dism. CP-ARV: disminución de la concentración plasmática del antirretroviral; Aum. EF-F: aumento de la eficacia clínica del otro fármaco; Dism. EF-F: disminución de la eficacia clínica del otro fármaco; Aum. EF-ARV: aumento de la eficacia clínica del antirretroviral. Dism. EF-ARV: disminución de la eficacia clínica del antirretroviral.

nes graves, los IP potenciados fueron responsables del 76% de los casos. En cuanto al tratamiento domiciliario, las interacciones afectaron de forma mayoritaria a la medicación psiquiátrica (28,4%), seguida de la cardiovascular (25,5%).

Con respecto a las graves, las estatinas fueron el grupo más implicado (24%) seguido de corticoides inhalados (15%).

En cuanto a las consecuencias de estas interacciones, el 48% resultaron en un aumento de la concentración plasmática/efecto de la medicación ambulatoria, un 24,3% en un descenso de estas, mientras que únicamente en un 7,2% afectó a los niveles del ARV. En un 23,4% la consecuencia se tradujo en una potenciación de efectos adversos. A destacar el riesgo de aumento del intervalo QT y el aumento del efecto hipotensor con el riesgo de caídas.

Discusión

En nuestra cohorte de pacientes, la mediana de edad (RIQ) fue de 57,5 (54-62) años, siendo en su mayoría hombres (81,8%). Estas características son similares a las descritas por Álvarez Martín *et al.*¹¹. Estos autores incluyen pacientes mayores de 55 años, con una media de edad de 60 años y un 78% de varones. Más de la mitad de los pacientes tenían prescrito algún tratamiento domiciliario (61,2%) identificándose casi en la mitad de pacientes más de cinco principios activos diferentes. En el estudio de Álvarez Martín *et al.*¹¹ casi el 70% de los pacientes tienen medicación asociada.

Conviene destacar el elevado porcentaje de pacientes que presentaron algún tipo de interacción potencialmente moderada/grave (44,6%), dato similar al hallado por Álvarez Martín *et al.*¹¹. En más de la mitad se identificó más de una interacción, llegando incluso a encontrarse pacientes con siete interacciones potenciales simultáneas.

En la revisión de Manzardo, C. *et al.*⁶, los IP potenciados son los ARV que más frecuentemente se relacionan con interacciones graves. Igualmente, Molas, E. *et al.*¹³ revelan que el grupo de los IP son los que producen

mayores interacciones, 47 %, porcentaje similar a nuestra cohorte. Y así mismo en el estudio de Yiu, P *et al.*¹² vuelven a ser los IP los agentes con más interacciones en su haber, tanto en pacientes jóvenes (44%) como en mayores (42%). En este estudio le siguen los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de nucleó (t)idos (ITIAN) y los no análogos (ITINN). En nuestro caso, sin embargo, los ITINN superaban ampliamente a los ITIAN, 38,3 vs. 10,3% respectivamente.

En cuanto a los tratamientos ambulatorios tanto en los trabajos de Álvarez Martín¹¹ como en el de Marzolini, C.¹⁴ los resultados son similares a los nuestros, ya que la medicación psiquiátrica y la cardiovascular son las que presentan mayor porcentaje de interacciones. Y también comparable con el estudio de Tseng, A.¹⁵ donde la medicación cardiovascular ocupa el primer puesto (37%).

Si hemos detectado una elevada frecuencia de interacciones catalogadas en *Drugs* como graves (18%), tasa superior a la descrita en otros estudios, y destacar la implicación de las estatinas.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio podría ser su carácter retrospectivo, pero al tratarse de un trabajo meramente descriptivo no creemos que tenga mayor relevancia.

Por último, resaltar que este conocimiento de los fármacos implicados, así como de los mecanismos de las interacciones y sus potenciales efectos nos va a permitir diseñar estrategias dirigidas a la detección precoz de grupos de pacientes-medicación de mayor riesgo y a la postre mejorar los resultados en salud.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés

Aportación a la literatura científica

Este trabajo es un reflejo de la realidad clínica de nuestros pacientes, y analiza en detalle un área de creciente interés que adolece de no excesiva producción científica. Dado el envejecimiento de la población VIH, afortunadamente, se trata de una cuestión que cobra especial relevancia: el mejor conocimiento de las interacciones farmacológicas y sus potenciales efectos nos permitirá

seleccionar y clasificar nuestros pacientes/medicación de mayor riesgo y anticipar estrategias dirigidas a mejorar los resultados en salud. Se destaca también la importancia del papel del farmacéutico que, a través del seguimiento farmacoterapéutico y por su cercanía y accesibilidad para el paciente, juega un papel clave desde las consultas externas de los Servicios de Farmacia, más allá de la mera dispensación.

Bibliografía

1. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, *et al.* The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med.* 2008;121(9):820-4. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.05.027
2. Organización Mundial de la Salud [Internet] VIH/Sida. Nota descriptiva. [actualizado julio 2017; citado 25 octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es/>
3. Aldegue JI, González-García J, Suárez-Lozano I, Estrada Pérez V, Pedreira Andrade JD, Segura Porta F. Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(Supl. 2):S10-8
4. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(4):412-8. DOI: 10.1097/COH.0000000000000070
5. Pardi GR, Nunes AA, Preto R, Canassa PGF, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(2):301-3. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181b065ee.
6. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):e15-30. DOI:10.1016/j.eimc.2014.02.020
7. Schnipper JL, Kirwin JL, Cotugno MC, Wahlstrom SA, Brown BA, Tarvin E. Role of Pharmacist Counseling in Preventing Adverse Drug Events After Hospitalization. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):565-71. DOI:10.1001/archinte.166.5.565
8. American Society of Hospital Pharmacy. ASHP statement on the pharmacist's role in the care of patients with HIV infection. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(19):1998-2003.
9. Morillo Verdugo R, Fernández Lisón LC, Huertas Fernández MJ, Martín Conde MT, Roldán Morales JC, Ruano Camps R, *et al.* Papel del farmacéutico de hospital en la prevención, identificación y manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2010;34 (5):237-25. DOI:10.1016/j.farma.2010.01.012
10. Drugs.com [Internet]. Información del fármaco en: Drugs.com; [Updated: julio 2017; cited: 25 octubre 2017]. Disponible en: https://www.drugs.com/drug_interactions.php
11. Álvarez T, Ferrando R, Mendoza M, Borrego Y, Pascual O, Bellés MD. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH. *Rev. OFIL.* 2017;27(1):11-7.
12. Yiu P, Nguyen NN, Holodniy M. Clinically significant drug interactions in younger and older human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):480-9. DOI: 10.1592/phco.31.5.480
13. Molas E, Luque S, Retamero A, Echeverría-Esnal D, Guelar A, Montero M, *et al.* Frequency and severity of potential drug interactions in a cohort of HIV-infected patients Identified through a Multidisciplinary team. *HIV Clin Trials.* 2018;19(1):1-7. DOI: 10.1080/15284336.2017.
14. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, *et al.* Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107-11.
15. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1429-39.