

Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C, revisión estructurada (actualización 2015-2017)

Structured review of establishing and evaluating clinical relevance of drug interactions in hepatitis C virus treatment (Update 2015 - 2017)

Jaime Peláez A,¹ Daniel Pino Marín,¹ Priscilla Álvarez O.,¹ Juliana González C.,¹ Pedro Amariles, PhD.^{1*}

¹ Grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica (P&PF), Universidad de Antioquia. Químico Farmacéutico. Departamento de farmacia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

*Correspondencia: pedro.amariles@udea.edu.co

Fecha recibido: 16/05/18
Fecha aceptado: 29/07/18

Resumen

Objetivo: establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes con hepatitis C. **Método:** se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine de artículos publicados en inglés y en español, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 30 de marzo de 2017, utilizando los términos Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*, de estudios realizados en humanos. La relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se estableció y evaluó con base en la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de la interacción. **Resultados:** se identificaron 184 artículos, de los cuales 92 se seleccionaron por el título y resumen para revisión completa, a 2 de ellos no fue posible acceder al texto completo. De estos, 57 aportaban interacciones, lo que permitió identificar 155 parejas de interacciones medicamentosas, de las cuales 154 (99,4 %) fueron farmacocinéticas y 1 (0,6 %) farmacodinámica. Por su parte, de las 155 parejas, 34 (21,9 %) se valoraron de nivel 1; 73 (47,1 %) de nivel 2; 48 (31,0 %) de nivel 3; y 0 (0,0 %) de nivel 4. Además, se identificaron 29 parejas agrupadas como interacciones con evidencia de ausencia de relevancia clínica. **Conclusiones:** más de 99 % de las interacciones medicamentosas de relevancia clínica son farmacocinéticas, asociadas con cambios en el metabolismo y el transporte de fármacos; el simeprevir y la terapia 3D (Paritaprevir/Ritonavir+ Ombitasvir+Dasabuvir) fueron los medicamentos con mayor número de interacciones.

Palabras clave

Interacciones medicamentosas, hepatitis C, antivirales.

Abstract

Objective: This study's objective is to establish and evaluate the clinical relevance of drug interactions during treatment of patients with hepatitis C. **Method:** A PubMed/MedLine search was conducted for articles published in English and Spanish from January 1, 2015 to March 30, 2017 using the terms Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*, from studies conducted in humans. The clinical relevance of drug interactions was established and evaluated based on probability of occurrence and severity of interactions. **Results:** Of the 184 four articles identified, 92 were selected by title and abstract for full review. The full texts of two articles could not be accessed. Of the remaining articles, 57 described relevant interactions. Of the 155 pairs of drugs that interact that were identified, 154 (99.4%) were pharmacokinetic, and one (0.6%) was pharmacodynamic. Thirty-four of the 155 pairs (21.9%) were assessed at level 1; 73 (47.1%) were assessed at level 2; 48 (31.0%) were assessed at level 3, none were assessed at level 4. In addition, 29 pairs of interacting drugs had no evidence of clinical relevance. **Conclusions:** More than 99% of clinically relevant drug interactions are pharmacokinetics and are associated with changes in metabolism and transport of drugs. Simeprevir and 3D (Paritaprevir/Ritonavir+ Ombitasvir+Dasabuvir) therapy had the greatest number of interactions.

Keywords

Drug interactions, hepatitis c, antivirals.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral se considera un problema de salud pública a nivel mundial, principalmente por: alta morbimortalidad, los múltiples serotipos del virus, las diversas vías de transmisión, la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el uso de otros medicamentos para tratar complicaciones o comorbilidades y el limitado acceso a métodos diagnósticos y tratamientos efectivos y seguros (1-3). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en América la prevalencia de infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) es del 1,0 % (7 millones de la población); por su parte, algunos autores establecen que a nivel mundial existen aproximadamente 185 millones de infectados (4, 5).

El VHC se caracteriza por la presencia de dos fases de infección: la primera es una fase aguda asintomática, en la que solo un 15 % a 45 % de los pacientes elimina el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses; es decir, no progresan a la siguiente fase. Por su parte, el 55 % al 85 % de los pacientes podrían pasar a la fase de infección crónica (3) y, con ella, sufrir la aparición de sus complicaciones (fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular) (4).

En los últimos años, el tratamiento para el VHC ha sufrido cambios considerables. En 2011 la aparición de los primeros antivirales de acción directa (AAD) boceprevir y telaprevir (inhibidores de la proteasa NS3/4A) (4) permitió un aumento en la respuesta viral sostenida (RVS), alcanzando respuestas del 60 % a 75 % en pacientes sin tratamiento previo (6). A partir de estos, se han desarrollado nuevos AAD (inhibidores de la proteína viral NSSA, inhibidores de la polimerasa NSSB análogos de nucleósido e inhibidores de la polimerasa NSSB no análogos de nucleósido), que atacan la replicación del virus mediante la inhibición de diferentes proteínas y logran mejores tasas de RVS (>90 % a 95 %), aumento de la tolerabilidad del tratamiento, menos eventos adversos asociados y menos interacciones medicamentosas (3).

Sin embargo, algunos de los nuevos AAD y otros medicamentos ampliamente usados en la práctica clínica convergen en el metabolismo a través de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) y algunos transportadores como la glucoproteína-p (Gp-p), el transportador aniónico orgánico polipeptídico (TAOP) y la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) (7); esto hace necesario actualizar la información previamente sistematizada sobre interacciones medicamentosas en pacientes con VHC genotipo 1 (8), teniendo en cuenta la gravedad y la probabilidad de ocurrencia (9).

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine de artículos publicados desde el 1 de enero de 2015 hasta el 30 de marzo

del 2017, que estuvieran en idioma español o inglés, utilizando los siguientes términos Mesh: *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions*.

Criterios de inclusión

Para la revisión se tuvieron en cuenta las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, estudios multicéntricos, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios cuasiexperimentales (no aleatorizados), estudios observacionales, guías, cartas y reportes de caso; en humanos, en español o inglés y con acceso al texto completo. Se tuvieron presentes los artículos de interacciones medicamentosas entre fármacos utilizados en la terapia para el VHC con otros medicamentos y, en algunos casos, se recurrió a las referencias utilizadas en dichos artículos con la finalidad de aumentar el contexto y soporte de los resultados.

Criterios de exclusión

Artículos que desarrollaron métodos *in vitro* o en animales, con fármacos en fase experimental y los que no abordaron interacciones medicamentosas para el tratamiento de la VHC.

Métodos de revisión

Los artículos incluidos fueron seleccionados por 3 investigadores de forma independiente. Para ello, se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados para decidir su elegibilidad. Los artículos seleccionados se analizaron conjuntamente y por consenso se definió su inclusión o exclusión.

Medidas de resultado y valoración de la relevancia clínica de las interacciones

La evaluación de la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas se definió utilizando la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción (9). Para el caso de la gravedad se tuvieron en cuenta 3 categorías:

- Grave: la interacción puede causar daño o lesión al paciente; la consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede causar o generar en el paciente la muerte, riesgo para la vida, hospitalización, una incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer, al igual que otros efectos que, a juicio médico, puedan comprometer la integridad del paciente y generar la necesidad de realizar una intervención quirúrgica para evitar la muerte, hospitalización o anomalías congénitas.
- Moderada: la interacción genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. La consecuencia del resultado clínico negativo de la farmacoterapia puede

causar una modificación (cambio o interrupción) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con los medicamentos o la prolongación de la hospitalización.

- Leve: la interacción no causa daño al paciente. La consecuencia del resultado negativo de la medicación no requiere la modificación (cambio o retiro) de la farmacoterapia o el empleo de nuevos fármacos para tratar el problema relacionado con los medicamentos ni prolonga la hospitalización del paciente.

La probabilidad de ocurrencia de las interacciones se estableció en 3 categorías, a partir del tipo de estudio que documenta la interacción y que ha sido publicado en revistas con revisiones previas e indexadas, de la siguiente manera:

- Definida: interacción documentada en metaanálisis, revisiones sistémicas o ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.
- Probable: interacción documentada en estudios analíticos o por la descripción de 3 o más casos clínicos.
- Posible: interacción documentada por la descripción de menos de 3 casos clínicos.

A partir de las combinaciones posibles de gravedad y probabilidad de aparición, las interacciones pueden agruparse en 4 categorías:

- Nivel 1 (riesgo muy alto): resulta de la combinación de grave y definida, o grave y probable. La utilización simultánea de los medicamentos se considera contraindicada de forma absoluta.
- Nivel 2 (riesgo alto): resulta de la combinación de grave y posible, moderada y definida, o moderada y probable. La utilización concomitante de los medicamentos requiere el ajuste de dosis de la pauta posológica y la valoración de signos y síntomas de efectividad y seguridad de la farmacoterapia, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 3 (riesgo medio): resultante de la combinación de moderada y posible, leve y definida, o leve y probable. La utilización simultánea de los medicamentos requiere el ajuste de la posología o valorar signos y síntomas de efectividad y seguridad del tratamiento, idealmente de forma cuantitativa.
- Nivel 4 (riesgo bajo): resultante de la combinación de leve y posible. La interacción es de escasa relevancia clínica.
- Evidencia de ausencia de interacción: resultante de las combinaciones seguras de medicamentos que no generan modificaciones en la magnitud y el efecto de los fármacos implicados.

Formato de recolección de la información

Con el uso de Excel 2016 para Windows® se diseñó un formato para la recolección y la tabulación de los datos

identificados sobre las interacciones medicamentosas relacionadas con medicamentos para el tratamiento de la VHC, con la siguiente estructura: grupo farmacológico del medicamento concomitante; clase de interacción (medicamento-medicamento, medicamento-fitoterapéutico, medicamento-alimento, medicamento-enfermedad); pareja de medicamentos que presentan la interacción; nivel, gravedad y probabilidad de ocurrencia de la interacción; bibliografía; mecanismo de interacción (farmacocinética o farmacodinámica); detalle del mecanismo de interacción; observaciones; y recomendaciones.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda *Hepatitis C AND drug interactions OR herb-drug interactions OR food-drug interactions* coincidió con 184 artículos, de los cuales 90 cumplieron los criterios de inclusión. De ellos, 57 reportaban nuevas interacciones medicamentosas en el tratamiento del VHC y cumplieron los criterios de inclusión (**Figura 1**). Se identificaron 184 parejas de interacciones medicamentosas, de las cuales 155 aportaban nuevas interacciones o actualizaciones a la revisión previa realizada (**Tabla 1**): 34 (21,9 %) de nivel 1, 73 (47,1 %) de nivel 2 y 48 (31,0 %) de nivel 3. De las nuevas interacciones, 140 (90,3 %) fueron parejas de interacciones medicamento con medicamento, 5 (3,2 %) de medicamentos con fitoterapéuticos, 8 (5,2 %) de medicamentos con condiciones especiales y 2 (1,3 %) de medicamentos con alimentos. De las 155 parejas, 154 reportaron interacciones de mecanismo farmacocinético, en especial por inhibición enzimática (70; 45,2%), inducción enzimática (25; 16,1%), cambios en la biodisponibilidad (56; 36,2 %) e inhibición en la excreción (3; 1,9 %). En este caso se evidenció que en los pacientes con insuficiencia renal grave el daclatasvir (DCV) aumenta su exposición hasta 2 veces, sigue estando en el rango de seguridad terapéutica y no requiere ajustes (7, 10); el simeprevir (SIM) aumenta el 62 %, requiere monitorización y ajuste de dosis (11-13); y el sofosbuvir (SOF) en pacientes con depuración de creatinina >30 mL/min está contraindicado por el aumento en los niveles plasmáticos de SOF y el metabolito inactivo circulante GS-331007 (4, 6, 7, 10, 11, 14-20). Solo 1 (0,6 %) fue una interacción por mecanismo farmacodinámico, entre DCV y el antiarrítmico amiodarona, que resultó en bradicardia grave asintomática (21).

Con respecto al nivel de relevancia clínica, 108 interacciones (69,7 %) se valoraron con mayor riesgo de generar problemas de efectividad y seguridad de los medicamentos AAD: 53 (34,2 %) por inhibición enzimática (**Tabla 2**), 17 (11,0 %) por inducción enzimática (**Tabla 3**) y 34 (21,9 %) por cambios en la biodisponibilidad (**Tabla 4**). Por su parte, se identificaron 29 parejas de medicamentos con evidencia de ausencia de interacciones clínicamente relevantes, de las

Tabla 1. Resultados generales de las 155 parejas de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes

Mecanismo de las 155 parejas de interacciones:									
Farmacodinámicas: 1 (0,6 %)									
Farmacocinéticas: 154 (99,4 %)									
Sinergismo: 1 (0,6 %)									
Inhibición enzimática: 70 (45,2 %)									
Inducción enzimática: 25 (16,1 %)									
Cambio en la biodisponibilidad: 56 (36,2 %)									
Inhibición de excreción: 3 (1,9 %)									
Medicamento	Detalle del mecanismo farmacocinético				Relevancia clínica de la interacción medicamentosa				
	Inhibición enzimática	Inducción enzimática	Cambios en la biodisponibilidad	Inhibición de excreción	Nivel 1 n (%)	Nivel 2 n (%)	Nivel 3 n (%)	Nivel 4 n (%)	Total n (%)
ASV	4	1	2	0	2 (1,3)	1 (0,6)	4 (2,6)	0 (0,0)	7 (4,5)
DCV	4	3	1	1	0 (0,0)	5 (3,3)	4 (2,6)	0 (0,0)	9 (5,9)
DNV	1	0	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
DNV/RTV	1	0	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
EBR	3	1	0	0	0 (0,0)	4 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)
FDV	2	0	1	0	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,6)	0 (0,0)	3 (1,9)
GZR	3	1	0	0	3 (1,9)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)
GZR/EBR	0	1	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
IFN	0	2	0	0	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
LDV	1	1	4	0	0 (0,0)	4 (2,6)	2 (1,3)	0 (0,0)	6 (3,9)
OMB	0	1	0	0	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
PTV/RTV, OMB + DSB	24	6	4	0	10 (6,5)	16 (10,3)	8 (5,2)	0 (0,0)	34 (21,9)
PTV/RTV, OMB	2	1	6	0	1 (0,6)	5 (3,3)	3 (1,9)	0 (0,0)	9 (5,9)
SIM	22	5	4	1	13 (8,4)	10 (6,5)	9 (5,8)	0 (0,0)	32 (20,7)
SOF	1	0	15	1	4 (2,6)	3 (1,9)	10 (6,5)	0 (0,0)	17 (11,0)
SOF/LDV	0	1	12	0	0 (0,0)	8 (5,2)	5 (3,3)	0 (0,0)	13 (8,4)
SOF/RBV	0	0	2	0	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)
SOF/DCV/RBV	1	0	0	0	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,6)
VEL	1	1	5	0	0 (0,0)	7 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (4,5)
Total	70	25	56	3	33 (21,3)	73 (47,1)	48 (31,0)	0 (0,0)	154 (99,4)

ASV: asunaprevir; DNV: danoprevir; DSB: dasabuvir; EBR: elbasvir; FDV: faldaprevir; GZR: grazoprevir; IFN: interferón; LDV: ledipasvir; OMB: ombitasvir; PTV: paritaprevir; RTV: ritonavir; RBV: ribavirina; VEL: velpatasvir.

cuales 8 estuvieron relacionadas con el ASV, 6 con LDV, 3 con DCV, 3 con OMB, 2 con DSB, 2 con SIM, 2 con SOF, 2 con PTV/RTV y 1 con SOF/LDV (**Tabla 5**).

DISCUSIÓN

Algunos pacientes infectados por el VHC podrían presentar comorbilidades que comprometen su estado de salud, entre ellas se destacan por su similitud en sus vías de infección el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), además de dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes, artritis propias del paso de la edad, entre muchas otras (28, 61). De este

modo, con la aparición de los nuevos AAD los profesionales de la salud deben estar atentos a la identificación de posibles interacciones medicamentosas, puesto que los AAD involucran en su perfil farmacocinético isoenzimas, transportadores y mecanismos que comparten con otros medicamentos, que podrían contribuir a la aparición de problemas relacionados con el uso (PRUM) y aumentar el riesgo de presentar eventos adversos. Por tanto, la revisión permanente de las interacciones clínicamente relevantes con AAD para el tratamiento del VHC es importante para prevenir factores de riesgo que alteren la seguridad y efectividad del tratamiento (62).

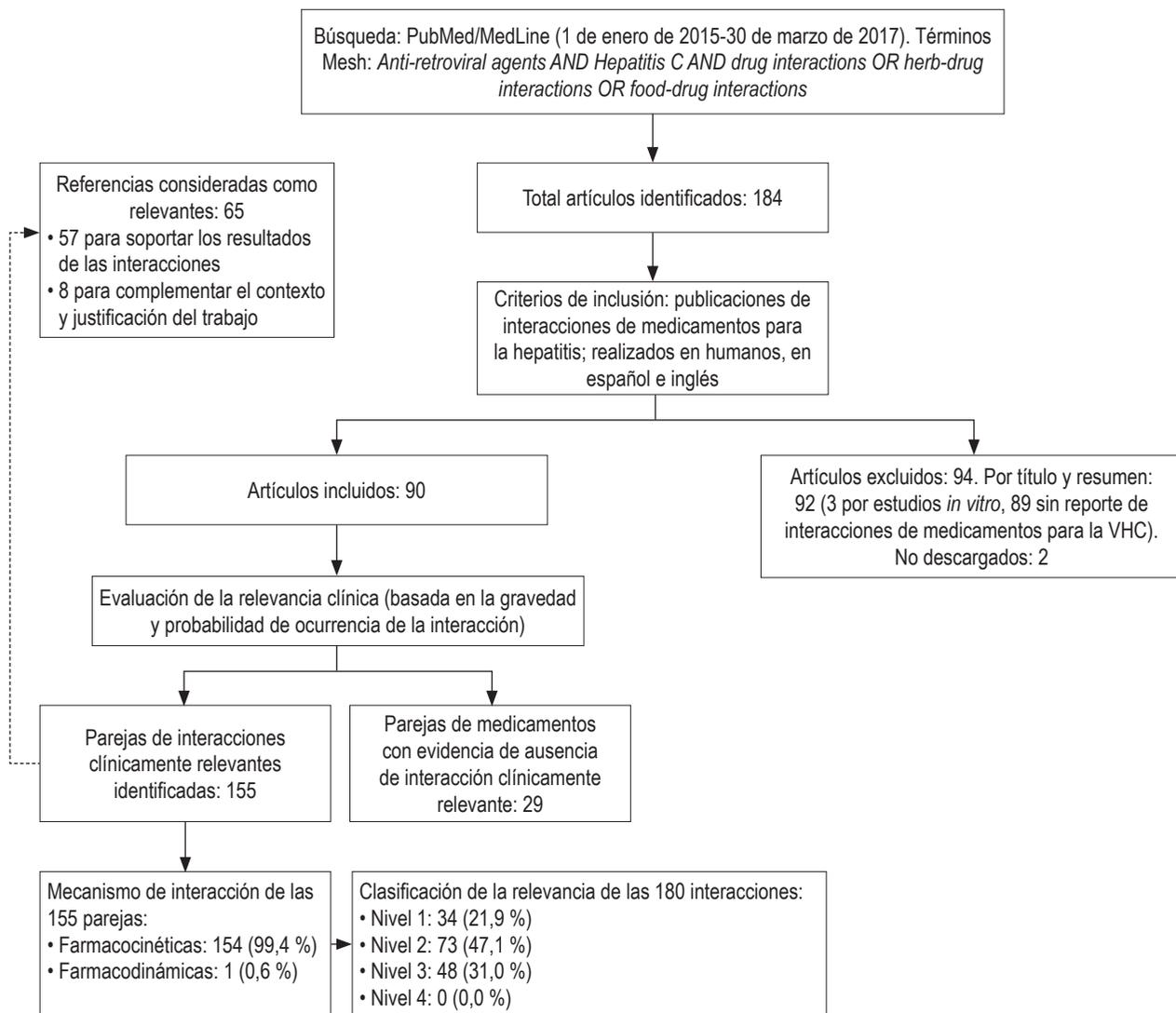


Figura 1. Esquema general de la revisión estructurada sobre la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con el VHC.

En este sentido, la presente revisión identificó un total de 155 parejas de interacciones: 34 (21,9 %) de nivel 1, 73 (47,1 %) de nivel 2 y 48 (31,0 %) de nivel 3. De estas, 154 (99,4 %) fueron de carácter farmacocinético, hallazgo que se relaciona en revisiones similares en las que más del 90,0 % de las interacciones medicamentosas reportadas fueron por este proceso, de igual manera, los mecanismos predominantes obedecen a la inhibición e inducción enzimáticas (37), lo cual muestra la necesidad de que el clínico evalúe la farmacoterapia concomitante en los casos en los que se emplean fármacos con capacidad de afectar la actividad enzimática del complejo CYP450. La valoración de la rele-

vancia clínica se fundamenta en un método basado en la gravedad y la probabilidad de ocurrencia de la interacción (9); este método se considera una fortaleza en la presente revisión con respecto a otras similares (10, 59, 63), ya que permite identificar y discriminar por niveles la gravedad de la interacción medicamentosa. Además, se identificaron 29 parejas de medicamentos con evidencia de ausencia de interacción clínicamente relevante.

De acuerdo con la revisión anterior de interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VHC (8), se identificó un aumento de 27 parejas de interacciones medicamentosas, debido al desarrollo y comercialización

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Anestésico/benzodiacepina			
MDL (13)	SIM	2: riesgo alto	El ABC de MDL incrementó 1,45 veces luego del uso concomitante con SIM. Monitorizar parámetros de efectividad y seguridad de MDL debido al estrecho margen terapéutico, el ajuste de dosis podría ser necesario.
MDL (22)	FDV	2: riesgo alto	El FDV 240 mg 2 veces/día aumenta la exposición sistémica (ABC y C_{max}) a MDL (sustrato CYP3A) 192 % y 104 % como consecuencia de la inhibición de CYP3A hepática e intestinal. Monitorizar y ajustar la dosis de MDL.
Antibiótico/macrólido			
Eritromicina (13)	SIM	1: riesgo muy alto	El ABC de SIM aumentó hasta 7,47 veces; de igual manera, el ABC del macrólido aumentó hasta 1,90 veces debido a la inhibición de CYP3A4 y Gp-p. El uso concomitante no se recomienda, la combinación está contraindicada.
Anticonceptivos			
EE/norgestimato/NOR (23-25)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La administración conjunta generó cambios en la exposición a PTV; la C_{max} y el ABC aumentaron 24 % y 23 %. La NGMN, metabolito de norgestimato, aumentó 101 % y 160 % (C_{max} y ABC); mientras que el NG, otro metabolito, aumentó 126 % y 154 %. También aumentó el ABC de EE y NOR 22 % y 29 %, y de 3 a 4 veces la ALT. La coadministración está contraindicada debido al potencial de elevación de ALT.
Antimicótico/grupo de los azoles			
KCZ (7, 26)	ASV	2: riesgo alto	El KCZ es un potente inhibidor de Gp-p y CYP3A4, lo que aumenta el ABC de ASV (sustrato de Gp-p y metabolizado vía CYP3A4) de 7 a 10 veces. Monitorizar los parámetros de seguridad de ASV; se recomienda un ajuste de dosis.
KCZ (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	Hay un aumento del ABC de KCZ 105 %, además de aumento en la exposición a PTV (C_{max} y ABC) del 72 % y 116 %. Limitar la dosis de KCZ a 200 mg/día.
KCZ (7, 24, 25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en la exposición a KCZ (C_{max} , ABC) de 37 % y 117 %, el $t_{1/2}$ aumentó más de 4 veces (hasta 15,7 veces) gracias a que el RTV ejerce un efecto inhibidor de CYP3A4. Además, hay un aumento del ABC de PTV 2 veces y de la C_{max} y el ABC de DSB 16 % y 42 %. La dosis de KCZ no debe exceder 200 mg/día si se está en tratamiento para VHC; 3D y azoles deben usarse con precaución.
KCZ (30)	VEL	2: riesgo alto	El KCZ es un inhibidor potente de CYP3A4, de Gp-p y levemente de CYP2C8; el VEL es sustrato de Gp-p y se ve afectado por inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8. La coadministración resultó en el aumento del ABC y la C_{max} a VEL 70 % y 29 %, el $t_{1/2}$ aumentó de 16,9 a 23,7 horas. Requiere monitorización y ajuste de dosis.
Antihipertensivo/BCC			
Amlodipino (25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento de la C_{max} y el ABC de amlodipino (sustrato CYP3A4) de 26 % y 157 %, además de disminución en la exposición (C_{max} y ABC) a PTV de 23 % y 22 %. Se recomienda disminuir la dosis del BCC a la mitad (50 %) con monitorización clínica.
ARV/antagonista de la CCR5			
MVC (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría aumentar los niveles plasmáticos de MVC (sustrato CYP3A4). El ARV puede necesitar ajuste de dosis luego del uso concomitante, porque el RTV es un inhibidor potente de CYP3A4.
Elvitegravir/c/emtricitabina/TDF (31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Se espera un incremento de los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC por el efecto inhibidor de c sobre CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante, ambos regímenes contienen refuerzo farmacocinético; contraindicado.
Elvitegravir/c/emtricitabina/TDF (31, 33, 34)	SIM	1: riesgo muy alto	El c incrementa los niveles plasmáticos de SIM por la interacción vía CYP3A4, que aumenta la posibilidad de los efectos supraterapéuticos. No se recomienda el uso concomitante.
ARV/IP			
ATV/RTV (7, 10, 16, 32-38)	DCV	2: riesgo alto	La exposición a DCV aumentó de 2,1 a 3 veces (110 %) por inhibición CYP3A4. Reducir la dosis de DCV de 60 a 30 mg si el AAD se coadministra con inhibidores potentes de CYP.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (33-37)	DCV	2: riesgo alto	La exposición a DCV aumentó 1,4 veces por la inhibición de CYP3A por parte de DRV/RTV. Reducir la dosis de DCV de 60 a 30 mg si se coadministra con inhibidores potentes de CYP.
RTV (39)	DNV	2: riesgo alto	Hay aumento en la C_{max} y el ABC de DNV 2 (40 %) y 3 veces (73 %). Efecto de RTV puede involucrar no solo la inhibición de CYP450 sino también la inhibición de transportadores involucrados en la absorción gastrointestinal o efecto de primer paso. Monitorizar el DNV, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ATV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó hasta 376 % luego del uso con ATV potenciado con RTV. Se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
DRV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó 66 % luego del uso conjunto con DRV potenciado con RTV. Se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
LPV/RTV (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR aumentó 271 % luego de la administración concomitante con LPV potenciado con RTV. No se recomienda el uso conjunto, se deben monitorizar los parámetros de seguridad del AAD; un ajuste de dosis puede ser necesario.
ATV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó hasta 958 % luego de ser administrado con ATV potenciado con RTV. Por el incremento significativo en la exposición a GZR es necesario suspender el uso concomitante y evitar efectos tóxicos indeseados.
DRV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó 650 % coadministrado con DRV/RTV. Por el incremento significativo en la exposición a GZR es necesario suspender el uso concomitante y evitar efectos tóxicos.
LPV/RTV (36)	GZR	1: riesgo muy alto	El ABC de GZR aumentó 1186 % coadministrado con LPV potenciado con RTV. Por el aumento significativo en la exposición es necesario suspender uso y evitar efectos tóxicos indeseados.
Fosamprenavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría incrementar los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
ATV (10, 29, 35-37, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC, la C_{max} y la C_{min} de PTV 94 %, 46 % y 226 %; la administración nocturna aumentó la exposición de PTV hasta 1095 %; además, hay aumento ≤ 19 % en la C_{max} y el ABC de ATV que, administrado de noche, aumenta la C_{min} 68 %. Hay riesgo de hiperbilirrubinemia. No se recomienda el uso, menos si el IP es potenciado con RTV; monitorizar los parámetros de seguridad, ajustar dosis y vigilar las condiciones de administración.
LPV/RTV (3, 5, 10, 14, 16, 29, 31, 32, 37, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La exposición a PTV (ABC y C_{max}) aumentó 119 % y 216 % (2,17 veces) por la inhibición de CYP3A y por dosis acumulada de RTV (300 mg). En régimen 1 vez/día: el ABC y la C_{min} de PTV aumentó 87 % y 723 %, cuando fue 2 veces/día: la C_{max} , el ABC y la C_{min} aumentaron 104 %, 117 % y 136 %. El uso concomitante se encuentra contraindicado. No se recomienda acumular dosis de RTV con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
Saquinavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta podría aumentar los niveles plasmáticos de PTV. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
Tipranavir/RTV (5, 31, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración simultánea podría aumentar los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC. No se recomienda el uso concomitante; los IP no deben reforzarse con RTV en el tratamiento con 3D ya que este contiene 100 mg de RTV.
ATV/RTV (16, 24, 31, 34, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El uso concomitante del IP con SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM por inhibición de CYP3A4. No se recomienda la administración de SIM con ningún IP del VIH, con o sin RTV.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (continuación)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (10, 13, 16, 24, 31, 34, 36, 37, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El DRV/RTV aumenta el ABC de SIM 159 % (2,6 veces), la C_{max} y la C_{min} aumenta 1,8 y 4,6 veces por la inhibición de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante del IP, con o sin RTV.
Fosamprenavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El uso concomitante de IP potenciados o no y SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM por inhibición de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante.
LPV/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	Hay aumento significativo en la CP de SIM que posibilita los efectos adversos al alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
Nelfinavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	Hay aumento significativo en la CP de SIM que posibilita los efectos adversos al alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
RTV (3, 13, 24, 31, 34, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El RTV aumenta 618 % (2,5 veces) el ABC del SIM, ya que el RTV es un potente inhibidor de CYP3A, enzima por la que el SIM se metaboliza. Se debe monitorizar el perfil de seguridad de SIM, no se recomienda el uso concomitante.
Saquinavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	La coadministración de IP potenciados más SIM podría aumentar significativamente los niveles de SIM por la inhibición de CYP3A4. No administrar SIM con ningún IP con o sin RTV.
Tipranavir/RTV (24, 31, 41, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	La administración conjunta de IP potenciado con RTV más SIM podría aumentar significativamente la CP de SIM. No se recomienda el uso concomitante de SIM con IP potenciados o no.
ARV/ITINN			
Rilpivirina (10, 14, 16, 24, 29, 31, 32, 34, 36, 37)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento en los niveles de rilpivirina 3,25 veces, que incrementan el riesgo de elevación del intervalo QT; el ABC, la C_{max} y la C_{min} aumentan 225 %, 155 % y 262 %. Además, hay aumento en el ABC y la C_{max} de PTV de 23 % y 30 %; de OMB 9 % y 11 % y de DSB 17 % y 18 %. No se recomienda; contraindicado.
EFZ (14, 16, 24, 29, 32)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento en las enzimas hepáticas y empeoramiento de los efectos secundarios neurológicos y gastrointestinales de EFZ. La exposición al ARV incrementa más de 200 %. No se recomienda el uso concomitante; contraindicado.
Delavirdina (16, 24, 41)	SIM	1: riesgo muy alto	Se podrían aumentar los niveles plasmáticos del SIM por la inhibición de CYP3A4; exponiendo al paciente a posibles efectos adversos por alcanzar dosis superiores a las terapéuticas. No se recomienda el uso concomitante de estos fármacos.
Antituberculoso			
RFP (26)	ASV	1: riesgo muy alto	La RFP aumenta significativamente el ABC del ASV 14,8 veces. No se recomienda el uso de los fármacos por la toxicidad y el posible aumento de ALT; contraindicado.
AAD/inhibidor proteína NS5A			
DCV (13)	SIM	2: riesgo alto	Los niveles plasmáticos de ambos fármacos aumentaron, la C_{max} de DCV 1,50 veces y la de SIM 1,39 veces. Vigilar la seguridad de los fármacos, el ajuste de dosis puede no ser necesario.
Condición especial			
Insuficiencia hepática moderada/grave (7, 17, 19, 26, 32)	ASV	1: riesgo muy alto	En insuficiencia hepática Child-Pugh B y C, el ASV aumentó su C_{max} y ABC 5 y 10 veces y 23 y 32 veces respectivamente. Hay riesgo de hepatotoxicidad. Uso contraindicado; de emplearse, requiere monitorización de la seguridad terapéutica.
Insuficiencia hepática moderada (6, 7, 10, 17, 28, 43)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Por administración de 3D, el ABC de PTV aumentó 62 %, mientras que las de OMB, DSB y RTV disminuyeron \pm 30 %. No se recomienda el uso, monitorizar los parámetros de seguridad.
Insuficiencia hepática grave (6, 7, 10, 17, 19, 28, 43)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento del ABC de DSB y PTV 325 % y 920 % (hasta 18 veces), además de una disminución en el ABC de OMB del 55 %. El uso de 3D en insuficiencia hepática grave está contraindicado por el aumento y disminución significativa en la exposición a los AAD.

Tabla 2. Interacciones medicamentosas por inhibición enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Condición especial			
Insuficiencia hepática moderada/grave (4, 7, 10-13, 17, 19, 20, 32)	SIM	2: riesgo alto	El SIM se metaboliza principalmente en el hígado, el uso en esta condición puede llevar a la acumulación del fármaco; hay aumento de 2,4 y 5,2 veces en el ABC de SIM en insuficiencia hepática clases B y C. No usar por el riesgo de hepatotoxicidad, vigilar los parámetros de seguridad y ajustar la dosis. Los pacientes con cirrosis clase C deben ser referidos para trasplante, y si no es una opción, administrar SOF/RBV por 48 semanas es la terapia recomendada.
Hipolipemiante/antilipémico			
GFB (25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay inhibición de CYP2C8 por GFB sobre 3D del siguiente modo: el PTV aumentó la C_{max} y el ABC en 21 % y 38 %; el DSB en 101 % y 1030 %; además, el $t_{1/2}$ pasó de 5 a 90 horas; esto causa riesgo de prolongación del intervalo QT. El uso concomitante está contraindicado.
Inmunosupresor			
TAC (19, 44)	DCV	2: riesgo alto	La relación concentración/dosis de TAC incrementó las 2 primeras semanas después de iniciar DCV; sin embargo, esta relación disminuyó la 3 semana. Se debe monitorizar la terapia y ajustar la dosis de acuerdo con el aumento en la exposición.
CSA (39)	DNV/RTV	2: riesgo alto	La exposición (ABC y C_{max}) a DNV aumentó 14 y 7 veces luego de la coadministración con el inhibidor de la calcineurina. El uso del AAD potenciado con RTV más CSA incrementa la exposición a DNV significativamente; se requiere monitorización y ajuste de dosis.
CSA (3, 7, 10, 15, 19, 24, 29, 31, 45-48)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento del ABC de CSA 482 % (5,82 veces). Además, hay incremento de 2 veces en el ABC de PTV. Al inicio de la terapia se debe reducir la dosis de CSA al 20 % de la dosis actual, medir la CP y determinar modificaciones posteriores. Una vez completa la terapia con 3D, la dosis de CSA debe guiarse por evaluación de concentración sanguínea. Se recomienda evaluar frecuentemente la función renal y los efectos secundarios.
Micofenolato de mofetilo (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta aumentó los niveles del micofenolato. Monitorizar los parámetros de seguridad de micofenolato de mofetilo, un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (14, 15, 19, 31, 45, 46, 48)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	La administración conjunta de 3D y TAC aumentó el ABC de TAC 57,1 veces por la inhibición de CYP3A4. No usar en conjunto; de hacerlo, monitorizar la terapia y ajustar la dosis o el momento de administración. Si se usa RTV, utilizar terapia inmunosupresora con CSA sobre TAC como primera elección.
SRL (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	Hay aumento de los niveles plasmáticos de SRL (C_{max} , ABC y C_{min}) 6,4, 38,0 y 19,6 veces por la inhibición de CYP3A4. La coadministración está contraindicada a menos que los beneficios superen los riesgos, y de ser así, se debe ajustar la dosis.
TAC (24, 47)	PTV/RTV, OMB	1: riesgo muy alto	Hay inhibición enzimática sobre TAC vía CYP3A4, se evidencia por el aumento del ABC en 5613 %. El uso simultáneo de estos medicamentos está contraindicado.
CSA (3, 7, 10, 11, 13, 14, 19, 24, 31, 42, 45, 47-50)	SIM	1: riesgo muy alto	La CP de SIM podría aumentar hasta 6 veces coadministrado con CSA; hay un aumento de 4,74 veces el ABC por la inhibición de CYP3A, Gp-p y TAOP 1B1. El uso conjunto está contraindicado.
TAC (7, 10, 13, 24, 31, 45, 48, 49, 51)	SIM	2: riesgo alto	La exposición a SIM no se vio alterada significativamente, la C_{max} y el ABC aumentaron 1,8 y 1,9 veces; el ABC y la C_{max} de TAC disminuyeron en 17 % y 24 %. Se debe monitorizar la efectividad y seguridad terapéuticas; un ajuste de dosis puede ser necesario.

ABC: área bajo la curva; ALT: alanina transaminasa; ARV: antirretroviral; ATV: atazanavir; BCC: bloqueante de los canales de calcio; c: cobicistat; CCR5: quimiocina receptora de tipo 5; C_{max} : concentración máxima; C_{min} : concentración mínima; CP: concentración plasmática; CSA: ciclosporina; CYP: citocromo P450; CYP2C8: citocromo P450 2C8; CYP3a4: citocromo P450 3A4; DRV: darunavir; EE: etinilestradiol; GFB: gemfibrozilo; Gp-p: glucoproteína p; IP: inhibidor de la proteasa; ITINN: inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido; KCZ: ketoconazol; LPV: lopinavir; MDL: midazolam; MVC: maraviroc; NG: norgestrel; NGMN: norelgestromina; NOR: noretindrona; RFP: rifampicina; SRL: sirolimus; TAC: tacrolimus; $t_{1/2}$: tiempo de vida media; TDF: tenofovir; 3D: PTV/RTV/OMB + DSB.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas por inducción enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Anticonvulsivante			
CBZ (23-25, 28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	1: riesgo muy alto	El efecto inductor de CYP3A por CBZ sobre 3D disminuye la exposición de los AAD del siguiente modo: la C_{max} y el ABC de PTV en 66 % y 70 % (disminución en la exposición hasta del 87 %); de DSB en 55 % y 70 % (disminución en la exposición hasta del 87 %) y de OMB en 31 % y 30 %; lo que propicia la pérdida de actividad antiviral al igual que la efectividad terapéutica. El uso concomitante de estos medicamentos está contraindicado.
ARV/IP			
DRV (16, 24, 29, 31, 34-36, 40)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La terapia 3D puede reducir los niveles plasmáticos de DRV y ser causante de ineffectividad terapéutica. El ABC y la C_{max} de DRV disminuyeron en 24 % y 48 %. Además, se reportan disminuciones en los AAD del siguiente modo: el ABC y la C_{max} de PTV disminuyeron 41 % y 30 % (disminución hasta del 59 %); el ABC de DSB disminuyó entre 27 % y 53 % y el de OMB 27 %. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad de las terapias, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ARV/ITINN			
EFZ (6, 7, 10, 16, 33, 34, 36-38)	DCV	2: riesgo alto	El EFZ disminuye el ABC de DCV de 32 % a 50 % por inducción de CYP3A4; sin embargo, no se sabe cuán significativa es la interacción. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad terapéutica y aumentar la dosis de DCV hasta 90 mg/día.
Nevirapina (10, 16)	DCV	2: riesgo alto	La nevirapina disminuye los niveles plasmáticos de DCV posiblemente por vía CYP3A4. Se requiere el aumento de la dosis de DCV. Hay información que recomienda evitar el uso concomitante.
Etravirina (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta de estos fármacos genera la disminución de los niveles plasmáticos del esquema 3D. No se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.
EFZ (36)	EBR	2: riesgo alto	El ABC de EBR disminuye 54 % al ser administrado con EFZ, conocido inductor enzimático. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad, un ajuste de dosis podría ser necesario.
EFZ (35, 36)	GZR	2: riesgo alto	El ABC de GZR disminuyó 84 % al ser administrada con EFZ. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad terapéutica y ajustar la dosis de GZR si es necesario.
Nevirapina (31)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta disminuye los niveles plasmáticos del esquema anti-VHC y podrían aumentar los niveles plasmáticos de la nevirapina. No se recomienda administrar en conjunto.
EFZ (10, 13, 16, 24, 31, 33-37, 42)	SIM	1: riesgo muy alto	El ITINN disminuye los niveles plasmáticos de SIM. El ABC, la C_{max} y la C_{min} disminuyeron 71 %, 51 % y 91 % por la inducción de CYP3A. No se recomienda el uso concomitante, contraindicado.
Etravirina (16, 24, 31, 33, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ITINN puede disminuir las CP de SIM por inducción de CYP3A, que lleva al fracaso terapéutico. Monitorizar los parámetros de efectividad. No se debe administrar en conjunto.
Nevirapina (16, 24, 31, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ITINN puede disminuir los niveles plasmáticos de SIM y llevar al fracaso terapéutico. Monitorizar los parámetros de efectividad. No se recomienda administrar en conjunto.
Antituberculoso			
RFP (13, 42)	SIM	2: riesgo alto	El ABC de SIM disminuyó 48 % debido a la inducción de CYP3A4 y a la inhibición del TAOP 1B por la RFP. Monitorizar la efectividad terapéutica y ajustar la dosis de SIM. No se recomienda el uso concomitante.
RFP (30)	VEL	2: riesgo alto	La RFP es un inductor de CYP3A4 y es un potente inhibidor del TAOP; el VEL es sustrato e inhibidor del TAOP y es sustrato de CYP3A4. El uso concomitante de estos fármacos y las dosis múltiples de RFP disminuyeron la exposición a VEL (ABC y C_{max}) en 82 % y 711 %; además, el $t_{1/2}$ fue más corto, pasó de 18,0 a 11,7 horas. Requiere monitorización y ajuste de dosis.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas por inducción enzimática relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Condición especial			
Insuficiencia hepática grave (17)	OMB	2: riesgo alto	Hay disminución de hasta 54 % en el ABC del OMB. No se recomienda el uso de OMB en esta condición de salud, monitorizar la efectividad de la terapia y ajustar la dosis.
Inmunosupresor			
CSA (19)	IFN	2: riesgo alto	Hay disminución en la CP de CSA por el aumento en el metabolismo del inhibidor de la calcineurina. Monitorizar la efectividad de la terapia inmunosupresora; un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (19)	IFN	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de TAC por el aumento en el metabolismo del inhibidor de la calcineurina. Monitorizar la efectividad de la terapia inmunosupresora; un ajuste de dosis puede ser necesario.
Producto natural			
Hierba de San Juan (28, 29)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	La administración conjunta de 3D con productos naturales puede causar la disminución en la exposición a los AAD por la inducción potente del CYP3A4. No se recomienda la coadministración, el uso no está indicado; de utilizarse, requiere monitorización terapéutica y ajuste de dosis.

CBZ: carbamazepina; EFZ: efavirenz.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Agente hepatoprotector			
GCR (52)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La exposición a 2D no se vio afectada; el ABC de GCR aumentó un 49 %. No se requiere ajustar la dosis de GCR en condiciones de alimentación; se recomienda monitorizar terapéuticamente.
Antiácido			
Hidróxido de aluminio y magnesio (53)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los fármacos reductores de ácido aumentan el pH gástrico, lo que provoca una disminución en la absorción de LDV. Los antiácidos deben administrarse 4 horas antes o después de la administración de SOF/LDV.
DIG (7, 42)	LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en la CP de DIG (sustrato de Gp-p) debido a que el LDV es sustrato e inhibidor de la Gp-p. Monitorizar los niveles plasmáticos de DIG y tener en cuenta un posible ajuste de dosis.
DIG (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La DIG es sustrato de la Gp-p; el PTV es un potente inhibidor de Gp-p. Hay aumento de la C_{max} y el ABC de la DIG de 58 % y 36 %. Monitorizar rutinariamente y reducir la dosis de DIG 30 % o 50 %.
DIG (30)	VEL	2: riesgo alto	La DIG es sustrato de la Gp-p, el VEL inhibe levemente este transportador. Hay aumento del ABC y la C_{max} a DIG de 34 % y 88 %. Monitorizar la terapia y reducir la dosis de DIG 30 % o 50 %.
Anticonvulsivante			
CBZ (11, 20, 42)	SOF	1: riesgo muy alto	La CBZ es un potente inductor de la Gp-p, disminuye la CP de SOF y su metabolito GS-331007 significativamente, lo que lleva al fracaso terapéutico. La administración conjunta está contraindicada.
Antihistamínico			
FMT (24, 33, 53)	LDV	2: riesgo alto	Los fármacos reductores de ácido como la FMT aumentan el pH gástrico, lo que provoca una disminución en la absorción de LDV, la CP se reduce el 50 % y la resistencia viral preocupa. No exceder la dosis de 40 mg de FMT 2 veces/día. Los antihistamínicos deben tomarse con un lapso de 12 horas frente a los AAD.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
ARV/IP			
DRV/RTV (18, 24, 37, 54)	SOF	2 riesgo alto	El DRV/RTV puede aumentar el ABC y la C_{max} de SOF hasta 34 % y 55 %. El aumento no se considera clínicamente relevante, se deben monitorizar los parámetros de seguridad del SOF.
ATV/RTV + emtricitabina/TDF (34, 36)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los niveles mínimos de TDF aumentan moderadamente entre 40 % y 60 %, y la CP de ATV incrementa un 63 %. Los niveles de TDF ya están aumentados entre 20 % y 30 % por la coadministración con el IP potenciado con RTV, sin tener en cuenta el AAD. No se recomienda el uso conjunto, se debe evitar por nefrotoxicidad.
DRV/RTV + emtricitabina/TDF (34, 36)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Los niveles plasmáticos de TDF aumentan moderadamente 40 % y 60 %, y el ABC y la C_{max} de LDV aumentan 90 % y 134 %. Los niveles de TDF ya están aumentados entre 20 % y 30 % por la coadministración con el DRV/RTV, sin tener en cuenta el AAD; evitar el uso por toxicidad renal e hiperbilirrubinemia indirecta.
Antiulceroso/IBP			
OMZ (24, 33, 53)	LDV	2: riesgo alto	El OMZ aumenta el pH gástrico y disminuye la absorción de LDV, la CP se reduce aproximadamente el 50 % y la resistencia viral puede ser preocupante. Se deben monitorizar los parámetros de efectividad de LDV y usar el OMZ 2 horas antes o después de administrar el AAD, a dosis <20 mg/día.
ARV/inhibidor de la integrasa			
RAL (55)	FDV	2: riesgo alto	El FDV es débil inhibidor de CYP3A4, Gp-p y UGT 1A1 (interviene en el aclaramiento de RAL); el RAL es sustrato de la Gp-p. El uso conjunto aumentó el ABC y la C_{max} a RAL y al metabolito glucurónido 2,7 y 2,5 veces. Monitorizar el perfil de seguridad de RAL, un ajuste de dosis puede ser necesario.
Tipranavir/RTV (3, 10, 16, 24, 31, 34, 42, 54, 56)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El tipranavir potenciado con RTV puede disminuir la CP de SOF y LDV (sustratos de Gp-p), por inducción de la Gp-p. La administración conjunta debe evitarse dado el riesgo de susceptibilidad viral y el desarrollo de resistencia, por niveles subterapéuticos del fármaco; monitorizar la efectividad terapéutica, un ajuste de dosis puede ser necesario.
ARV/ITIAN			
Zidovudina/lamivudina/EFZ (41, 57)	SOF	2: riesgo alto	Hay disminución del 49 % en la C_{max} de SOF, debido a inducción de la Gp-p y la BCRP. Los cambios en la exposición son modestos, podrían requerir el ajuste de la dosis.
Emtricitabina/TDF/EFZ (14, 31, 34, 36, 37, 56)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC de TDF del 98 % y disminución de la CP de LDV del 30 %, se reporta la inhibición de la Gp-p y la BCRP. Se requiere el control de la función renal; posible ajuste de dosis.
Emtricitabina/TDF/rilpivirina (31, 34, 36, 37)	SOF/LDV	2: riesgo alto	Hay aumento en el ABC de TDF del 40 % por inhibición de la Gp-p y la BCRP. Se requiere el control de la función renal si se administra la terapia AAD con el TDF; posible ajuste de dosis.
TDF/TFG <60 mL/min (16)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El LDV aumenta la CP de TDF y, de acuerdo con la disminución del valor de la TFG, puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. No se recomienda el uso en esta condición; de hacerlo, requiere monitorización clínica y ajuste de dosis.
Antituberculoso			
RFB (11, 42)	SOF	2: riesgo medio	La RFB induce la Gp-p y puede disminuir la CP de SOF notablemente y llevar al fracaso terapéutico. La administración no se recomienda por ineffectividad terapéutica esperada.
RFP (18, 20, 33, 42, 57)	SOF	1: riesgo muy alto	La RFP es un potente inductor de la Gp-p, en administración con SOF disminuye el ABC y la C_{max} 72 % y 77 %. El uso de RFP con potentes inductores de la Gp-p está contraindicado.
RFP (30)	VEL	2: riesgo alto	La RFP es un potente inhibidor del TAOP, el VEL es sustrato e inhibidor del mismo transportador; en coadministración hay incremento en la exposición al VEL (ABC y C_{max}) 47 % y 28 %. Se debe monitorizar la seguridad del VEL y ajustar la dosis.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas por cambios en la biodisponibilidad relacionadas con medicamentos en el tratamiento del VHC (*continuación*)

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Relevancia clínica: nivel	Comentarios y sugerencias
Hipolipemiente/estatina			
RVS (7, 42, 54)	LDV	2: riesgo alto	Hay un aumento en los niveles plasmáticos de la RVS; el LDV es sustrato e inhibidor débil de la Gp-p y la BCRP, por su parte, la RVS es sustrato de la BCRP. Monitorizar el perfil de seguridad de la RVS, un ajuste a la dosis puede ser necesario.
PRA (7, 23, 25, 28)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento de 2 veces la exposición a PRA (sustrato del TAOP 1B1/B3), la C_{max} y el ABC aumentaron 37 % y 82 % por inhibición del TAOP 1B1/B3 por PTV. Se requiere disminuir la dosis de PRA a la mitad cuando se administra junto con la terapia 3D, no se debe exceder la dosis de 40 mg/día de PRA.
RVS (3, 7, 23, 25, 28)	PTV/RTV, OMB + DSB	2: riesgo alto	Hay aumento en la exposición a la RVS (sustrato del TAOP y la BCRP), el ABC y la C_{max} aumentaron 2,6 (159 %) y 7 veces (613 %). El ABC y la C_{max} de PTV aumentaron 52 % y 59 %. Se debe ajustar la dosis de la RVS, se sugiere una dosis de 10 mg/día.
PRA (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La PRA es sustrato del TAOP 1B1/B3; el PTV es inhibidor del mismo transportador. El uso conjunto aumentó la C_{max} y el ABC de la PRA 43 % y 76 %, y del PTV en 44 % y 33 %. Se debe reducir la dosis de PRA a la mitad y monitorizar el perfil de seguridad.
RVS (27)	PTV/RTV, OMB	2: riesgo alto	La RVS es sustrato del TAOP 1B1/B3 y de la BCRP; el PTV es inhibidor de estos transportadores. El uso conjunto genera un aumento en la exposición (C_{max} y ABC) a RVS de 161 % y 33 %. La C_{max} y el ABC del PTV aumentaron en 40 % y 22 %. Se debe reducir la dosis de la RVS a la mitad, no exceder dosis de 20 mg/día.
RVS (3, 7)	SIM	2: riesgo alto	El uso conjunto aumenta la exposición a RVS, la C_{max} y el ABC aumentaron 3,17 y 2,81 veces por la inhibición del TAOP 1B1. Restringir la dosis de RVS a 10 mg/día en combinación con SIM.
AVA (3, 7)	SIM	2: riesgo alto	Hay aumento de exposición a la AVA. el ABC y la C_{max} aumentaron 2,2 y 1,7 veces por la inhibición del TAOP 1B1. Restringir la dosis máxima a 40 mg/día en combinación con SIM, usar la dosis mínima necesaria cuando se afecta el perfil de seguridad.
PRA (30)	VEL	2: riesgo alto	La PRA es sustrato del TAOP 1B1; el VEL es sustrato e inhibidor de este transportador. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de la PRA 35 % y 28 %. Se requiere monitorizar el perfil de seguridad del hipolipemiente y ajustar la dosis de ser necesario.
RVS (30)	VEL	2: riesgo alto	La RVS es sustrato de la BCRP; el VEL es inhibidor moderado de este transportador a nivel intestinal. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de la RVS 170 % y 160 %. Se debe vigilar la seguridad de la RVS y ajustar la dosis de ser necesario.
Inmunosupresor			
SRL (31)	SOF/LDV	2: riesgo alto	El uso concomitante puede aumentar significativamente la CP de SRL. Se debe monitorizar el perfil de seguridad del SRL; el ajuste de dosis puede ser necesario.
CSA (19, 58)	SOF/RBV	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de la CSA por aumento en el metabolismo. Se deben monitorizar los fármacos administrados concomitantemente; un ajuste de dosis puede ser necesario.
TAC (19, 58)	SOF/RBV	2: riesgo alto	Hay disminución de la CP de TAC por el aumento en el metabolismo. Se deben monitorizar los fármacos administrados concomitantemente; un ajuste de dosis puede ser necesario.
CSA (30)	VEL	2: riesgo alto	La CSA es un potente inhibidor de la Gp-p; el VEL es sustrato y leve inhibidor de este transportador. La coadministración aumentó el ABC y la C_{max} de VEL en 103 % y 56 %. Se debe monitorizar la seguridad del VEL; un ajuste de dosis puede ser necesario.
Producto natural			
Hierba de San Juan (18, 20, 33, 42, 57)	SOF	1: riesgo muy alto	Hay disminución de la CP de SOF luego del uso concomitante con el producto natural, el mecanismo de la interacción es atribuido a la inducción de la Gp-p. No se deben usar conjuntamente por la posible ineffectividad terapéutica.

AVA: atorvastatina; DIG: digoxina; FMT: famotidina; GCR: glicirricina; IBP: inhibidor de la bomba de protones; ITIAN: inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. OMZ: omeprazol; PRA: pravastatina; RAL: raltegravir; RFB: rifabutina; RVS: rosuvastatina; TFG: tasa de filtración glomerular; UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa; 2D: PTV/RTV.

Tabla 5. Medicamentos con evidencia de ausencia de interacciones clínicamente relevantes

Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC	Grupo farmacológico o medicamentos relacionados con la interacción	Medicamento para el VHC
Analgésico opioide		ARV/inhibidor de la integrasa	
Metadona (26)	ASV	RAL (13, 24)	SIM
Buprenorfina (26)		ARV/ITINN	
Metadona (59)	DCV	Rilpivirina (24)	SOF
Buprenorfina (12, 59)		Rilpivirina (24)	LDV
Metadona (59)	DSB	ARV/ITIAN	
Buprenorfina (59)		TDF (24)	DCV
Metadona (54, 59)	LDV	TDF (24, 54)	LDV
Buprenorfina (54, 59)		Emtricitabina/TDF (24)	OMB
Metadona (59)	OMB	Antiulceroso/IBP	
Buprenorfina (59)		OMZ (31)	ASV
Metadona (59)	PTV/RTV	AAD	
Buprenorfina (59)		DCV (26)	ASV
Metadona (54, 59)	SOF	Condición especial	
Buprenorfina (54, 59)		Cirrosis descompensada (31)	SOF/LDV
Buprenorfina (59)	SIM	Estimulante del SNC	
Antidepresivo/ISRS		Cafeína (26)	ASV
Escitalopram (26)	ASV	Inmunosupresor	
Sertralina (26)	ASV	CSA (24, 42, 47, 54, 60)	LDV
Antihipertensivo/ARA II			
Losartán (26)	ASV		

ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II; ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNC: sistema nervioso central.

de nuevos AAD. Por su parte, el proceso predominante de las interacciones medicamentosas fue el farmacocinético (93,7 %) enmarcados en inhibición (64,0 %), inducción (27,3 %) y cambios en la biodisponibilidad (2,4 %); y 8 (6,3 %) interacciones farmacodinámicas. Al comparar con los resultados de esta revisión, se encuentra una disminución de 12 interacciones medicamentosas identificadas por el mecanismo de inhibición enzimática y una disminución de 10 interacciones medicamentosas identificadas por el mecanismo de inducción enzimática; sin embargo, estas fueron atribuidas a diferentes AAD, puesto que el boceprevir y el telaprevir se encuentran en desuso. Por su parte, los cambios en la biodisponibilidad tuvieron un aumento del 33,8 %, debido a que los AAD poseen en su perfil farmacocinético transportadores como el TAOP, la Gp-p y la BCRP (7, 29, 36, 50, 53, 64). En relación con las interacciones farmacodinámicas, se tiene una disminución de 5,7 %; debido a que en la revisión anterior (8) se identificó un mayor número de interacciones con RBV asociados a toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y toxicidad hematológica

durante su uso concomitante con ITIAN, telaprevir, boceprevir e IFN.

La terapia 3D compuesta por PTV/RTV, OMB + DSB presentó 34 interacciones medicamentosas. De estas, 24 (70,6 %) fueron por inhibición enzimática, 6 (17,6 %) por inducción y 4 (11,8 %) por cambios en la biodisponibilidad. Estas interacciones se debieron principalmente a los perfiles farmacocinéticos que presentan los medicamentos. En este sentido, los medicamentos que conforman la terapia 3D son sustratos e inhibidores de la Gp-p y de la BCRP; además, el PTV es sustrato del TAOP. En relación con su metabolismo, El PTV es sustrato del CYP3A4, el OMB se metaboliza por hidrólisis y el DSB por el CYP2C8 y, en menor medida, por el CYP3A4. Por su parte, el RTV se utiliza como potenciador farmacocinético del PTV (29, 36).

Por una parte, el SOF es un profármaco que no inhibe ni induce el complejo CYP450 ni los transportadores; sin embargo, es sustrato de Gp-p y BCRP. Este se metaboliza en los hepatocitos a un nucleósido farmacológicamente activo (análogo de trifosfato GS-461203) y en mayor pro-

porción (>78 %) al metabolito inactivo circulante (GS-331007) (50, 53). Debido a su perfil farmacocinético, se esperan pocas interacciones clínicamente relevantes con el SOF, aunque se recomienda evitar su uso concomitante con fuertes inductores de la Gp-p como la RFP y algunos productos naturales como la hierba de San Juan. Por otra parte, SOF se puede administrar con seguridad con inmunosupresores (50). En combinación con LDV, el SOF puede usarse de forma segura con la mayoría de ARV, aunque existe cierto riesgo de hiperbilirrubinemia cuando se coadministra con ATV (37).

Los resultados de esta revisión sugieren que las interacciones clínicamente relevantes con los AAD se pueden relacionar con múltiples mecanismos. Entre ellos, se evidencia la interacción entre los AAD con ciertas morbilidades de interés clínico (32) como cirrosis, insuficiencia renal y procesos infecciosos inflamatorios (65); el daño hepático y renal altera el metabolismo y la excreción de los fármacos y sus metabolitos, lo que puede llevar a la acumulación de estos últimos en el torrente sanguíneo y a posibles efectos tóxicos no deseados. Por ello es importante realizar una monitorización constante a la terapia y promocionar el uso racional de los medicamentos para garantizar los mejores resultados de salud posibles.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos, en los pacientes infectados por el VHC que reciben terapia farmacológica, más del 99 % de las interacciones medicamentosas de relevancia clínica podrían ser farmacocinéticas, asociadas con la inducción o inhibición del metabolismo hepático y cambios en la biodisponibilidad de los fármacos por inhibición, inducción o ambas, de algunos transportadores (Gp-p, TAOP y BCRP). En pacientes polimedicados que reciben terapia concomitante para el tratamiento de otras enfermedades asociadas, cuando se utilizan SIM o terapias como la 2D y 3D (potenciadas con RTV) pueden ser frecuentes las interacciones clínicamente relevantes. Por ello, en pacientes con VHC en tratamiento con estos fármacos y con otras enfermedades asociadas, se pueden alterar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes. Esta situación es más probable en los casos en que los AAD se administran simultáneamente con ARV, antituberculosos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, inmunosupresores y anticonvulsivantes. En este sentido, se recomienda buscar en cada paciente la alternativa terapéutica más adecuada, que se ajuste a su condición de salud y que garantice efectividad y seguridad.

LIMITACIONES

La limitación principal de este estudio se debió a que la búsqueda se restringió a la base de datos PubMed/MedLine. Sin embargo, este efecto podría haber sido minimizado, debido a que la revisión se complementó con la búsqueda de referencias bibliográficas que se encontraron en los 90 artículos revisados.

Fuente de financiación

Estrategia para la sostenibilidad 2018-2019, Comité de Desarrollo de Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia.

Agradecimientos

La presente revisión se realizó bajo la asesoría de los profesores Daniel Pino, Pedro Amariles y demás integrantes del grupo de investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica (P&PF) de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias de la Universidad de Antioquia, a quienes me gustaría expresar mis más profundos agradecimientos por hacer posible la realización del estudio y por guiar cada paso en este proceso. Además, agradecer por el tiempo empleado, paciencia y dedicación para que el resultado de la revisión se evidenciara de manera exitosa.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan nacional de control de las hepatitis virales 2014-2017. Bogotá D. C.: MinSalud; 2014.
2. Boccaccio V, Bruno S. Optimal management of patients with chronic hepatitis C and comorbidities. *Liver Int.* 2015;35(Suppl 1):35-43. <https://doi.org/10.1111/liv.12712>.
3. Florian J, Mishra P, Arya V, Harrington P, Connelly S, Reynolds KS, et al. Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon free is now. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(4):394-402. <https://doi.org/10.1002/cpt.185>.
4. Gogela NA, Lin M V, Wisocky JL, Chung RT. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(1):68-78. <https://doi.org/10.1007/s11904-014-0243-7>.
5. Arends JE, Lieveld FI, Boeijen LL, de Kanter CTMM, van Erpecum KJ, Salmon D, et al. Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms? *J Hepatol.* 2015;63(5):1254-62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.034>.
6. El Kassas M, Elbaz T, Hafez E, Esmat G. Safety of direct antiviral agents in the management of hepatitis C. *Expert Opin*

- Drug Saf. 2016;15(12):1643-52. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1240781>.
7. Hill L. Hepatitis C virus direct-acting antiviral drug interactions and use in renal and hepatic impairment. *Top Antivir Med.* 2015;23(2):92-6.
 8. Pino-Marín D, Giraldo N, Amariles P. Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en el tratamiento de pacientes infectados con virus de hepatitis C genotipo 1: Revisión estructurada TT - A Structured Review of Approaches for Establishing. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(2):119-34. <https://doi.org/10.22516/25007440.81>.
 9. Amariles P, Giraldo A, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. 2007;129(1):27-35. <https://doi.org/10.1157/13106681>.
 10. Burgess S, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. Drug Interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother.* 2015;49(6):674-87. <https://doi.org/10.1177/1060028015576180>.
 11. Esposito I, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C - drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(9):1421-34. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1073258>.
 12. Ogbuagu O, Friedland G, Bruce RD. Drug interactions between buprenorphine, methadone and hepatitis C therapeutics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):721-31. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1183644>.
 13. Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, Beumont-Mauviel M, Simion A. Drug-Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(2):197-208. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0314-y>.
 14. Bonacci M, Lens S, Mariño Z, Fornis X. Challenges in Special Populations: HIV/HCV Coinfection, Liver Transplantation and Patients with End-Stage Renal Disease. *Dig Dis.* 2016 May 11;34(4):317-26.
 15. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. Optimal therapy in hepatitis C virus liver transplant patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:44-50. <https://doi.org/10.1111/liv.12728>.
 16. Del Bello D, Ita Nagy F, Hand J, Khedemi R, Lécluse-Barth J, Dieterich D, et al. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(5):337-47. <https://doi.org/10.1097/COH.000000000000182>.
 17. Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2015;63(4):1015-22. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.003>.
 18. Kirby BJ, Symonds WT, Kearney BP, Mathias AA. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drug-Interaction Profile of the Hepatitis C Virus NSSB Polymerase Inhibitor Sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(7):677-90. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0261-7>.
 19. Ueda Y, Uemoto S. Interferon-Free Therapy for Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016;100(1):54-60. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000860>.
 20. Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincentis A, Riva E, Picardi A. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol.* 2015;21(24):7412-26. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i24.7412>.
 21. Renet S, Chaumais M-C, Antonini T, Zhao A, Thomas L, Savoure A, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology.* 2015;149(6):1378-80.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.051>.
 22. Sabo JP, Kort J, Ballow C, Kashuba ADM, Haschke M, Battegay M, et al. Interactions of the hepatitis C virus protease inhibitor faldaprevir with cytochrome P450 enzymes: in vitro and in vivo correlation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):467-77. <https://doi.org/10.1002/jcph.436>.
 23. Boesecke C, Rockstroh JK. Treatment of chronic HCV genotype 1 coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(3):326-35. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0278-4>.
 24. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 2016;63(2):634-43. <https://doi.org/10.1002/hep.27920>.
 25. Menon RM, Badri PS, Wang T, Polepally AR, Zha J, Khatri A, et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol.* 2015;63(1):20-9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.026>.
 26. Eley T, Garimella T, Li W, Bertz RJ. Asunaprevir: A Review of Preclinical and Clinical Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(12):1205-22. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0299-6>.
 27. Badri PS, Dutta S, Wang H, Podsadecki TJ, Polepally AR, Khatri A, et al. Drug Interactions with the Direct-Acting Antiviral Combination of Ombitasvir and Paritaprevir-Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;60(1):105-14. <https://doi.org/10.1128/AAC.01778-15>.
 28. Badri PS, King JR, Polepally AR, McGovern BH, Dutta S, Menon RM. Dosing Recommendations for Concomitant Medications During 3D Anti-HCV Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(3):275-95. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0317-8>.
 29. Smith MA, Lim A. Profile of paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6083-94. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S80226>.
 30. Mogalian E, German P, Kearney BP, Yang CY, Brainard D, McNally J, et al. Use of Multiple Probes to Assess Transporter- and Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interaction Potential of the Pangenotypic HCV NS5A Inhibitor Velpatasvir. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(5):605-13. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0334-7>.

31. Toussaint-Miller KA, Andres J. Treatment Considerations for Unique Patient Populations With HCV Genotype 1 Infection. *Ann Pharmacother.* 2015;49(9):1015-30. <https://doi.org/10.1177/1060028015592015>.
32. Soriano V, Labarga P, de Mendoza C, Fernández-Montero J V, Esposito I, Benítez-Gutiérrez L, et al. New hepatitis C therapies for special patient populations. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(2):217-29. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1112790>.
33. Chen T-Y, Jain MK. Treatment of Hepatitis C in HIV-Infected Patients: Moving Towards an Era of All Oral Regimens. *AIDS Patient Care STDS.* 2015;29(6):329-37. <https://doi.org/10.1089/apc.2014.0247>.
34. Wyles DL. Regimens for Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Liver Dis.* 2015;19(4):689-706, vi-vii. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.06.008>.
35. Childs K, Taylor C, Dieterich D, Agarwal K. Directly acting antivirals for hepatitis C virus arrive in HIV/hepatitis C virus co-infected patients: from “mind the gap” to “where’s the gap?”. *AIDS.* 2016;30(7):975-89. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001042>.
36. El-Sherif O, Back D. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(3):336-43. <https://doi.org/10.1007/s11904-015-0277-5>.
37. El-Sherif O, Khoo S, Solas C. Key drug-drug interactions with direct-acting antiviral in HIV-HCV coinfection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(5):348-54. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000185>.
38. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:51-5. <https://doi.org/10.1111/liv.12721>.
39. Brennan BJ, Poirier A, Moreira S, Morcos PN, Goelzer P, Portmann R, et al. Characterization of the transmembrane transport and absolute bioavailability of the HCV protease inhibitor danoprevir. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(5):537-49. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0222-6>.
40. Khatri A, Dutta S, Wang H, Podsadecki T, Trinh R, Awni W, et al. Evaluation of Drug-Drug Interactions Between Hepatitis C Antiviral Agents Ombitasvir, Paritaprevir/Ritonavir, and Dasabuvir and HIV-1 Protease Inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2016;62(8):972-9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1213>.
41. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt L-A, et al. Prevalence of Drug-Drug Interactions upon Addition of Simeprevir- or Sofosbuvir-Containing Treatment to Medication Profiles of Patients with HIV and Hepatitis C Coinfection. 2015;31(2). <https://doi.org/10.1089/aid.2014.0215>.
42. Scavone C, Sportiello L, Rafaniello C, Mascolo A, Sessa M, Rossi F, et al. New era in treatment options of chronic hepatitis C: focus on safety of new direct-acting antivirals (DAAs). *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup2):85-100. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1221396>.
43. Sebbatu P, Martin MT. Genotype 1 hepatitis C virus and the pharmacist's role in treatment. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(11):764-74. <https://doi.org/10.2146/ajhp150704>.
44. Bifano M, Adamczyk R, Hwang C, Kandoussi H, Marion A, Bertz RJ. An open-label investigation into drug-drug interactions between multiple doses of daclatasvir and single-dose cyclosporine or tacrolimus in healthy subjects. *Clin Drug Investig.* 2015;35(5):281-9. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0279-5>.
45. Audrey C, Raffaele B. Liver transplantation for hepatitis C virus in the era of direct-acting antiviral agents. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(5):361-8. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000186>.
46. Badri P, Dutta S, Coakley E, Cohen D, Ding B, Podsadecki T, et al. Pharmacokinetics and dose recommendations for cyclosporine and tacrolimus when coadministered with ABT-450, ombitasvir, and dasabuvir. *Am J Transplant.* 2015;15(5):1313-22. <https://doi.org/10.1111/ajt.13111>.
47. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis G. Interferon-free regimens for the treatment of hepatitis C virus in liver transplant candidates or recipients. *World J Gastroenterol.* 2015;21(32):9526-33. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i32.9526>.
48. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation. *Liver Int.* 2016;36 Suppl 1:34-42. <https://doi.org/10.1111/liv.13017>.
49. Kawaoka T, Imamura M, Kan H, Fujino H, Fukuhara T, Kobayashi T, et al. Two patients treated with simeprevir plus pegylated-interferon and ribavirin triple therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation: case report. *Transplant Proc.* 2015;47(3):809-14. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.10.052>.
50. Kwo PY, Badshah MB. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(3):235-41. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000198>.
51. Perumpail RB, Wong RJ, Ha LD, Pham EA, Wang U, Luong H, et al. Sofosbuvir and simeprevir combination therapy in the setting of liver transplantation and hemodialysis. *Transpl Infect Dis.* 2015;17(2):275-8. <https://doi.org/10.1111/tid.12348>.
52. Zha J, Badri PS, Ding B, Uchiyama N, Alves K, Rodrigues-Jr L, et al. Drug Interactions Between Hepatoprotective Agents Ursodeoxycholic Acid or Glycyrrhizin and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Healthy Japanese Subjects. *Clin Ther.* 2015;37(11):2560-71. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.09.015>.
53. Fazel Y, Lam B, Golabi P, Younossi Z. Safety analysis of sofosbuvir and ledipasvir for treating hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(8):1317-26. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1053868>.
54. Rosenthal ES, Kottlilil S, Polis MA. Sofosbuvir and ledipasvir for HIV/HCV co-infected patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(5):743-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1157580>.

55. Joseph D, Rose P, Strelkova N, Schultz A, Garcia J, Elgadi M, et al. Effect of faldaprevir on raltegravir pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(4):384-91. <https://doi.org/10.1002/jcph.418>.
56. Kardashian AA, Price JC. Hepatitis C virus-HIV-coinfected patients and liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015;20(3):276-85. <https://doi.org/10.1097/MOT.000000000000199>.
57. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68(5):543-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000516>.
58. Vionnet J, Pascual M, Chtioui H, Giostra E, Majno PE, Decosterd LA, et al. Sofosbuvir and ribavirin before liver retransplantation for graft failure due to recurrent hepatitis C: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2015;15(1):38. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0259-5>.
59. Meemken L, Hanhoff N, Tseng A, Christensen S, Gillessen A. Drug-Drug Interactions With Antiviral Agents in People Who Inject Drugs Requiring Substitution Therapy. *Ann Pharmacother*. 2015;49(7):796-807. <https://doi.org/10.1177/1060028015581848>.
60. Coilly A, Roche B, Duclos-Vallée J-C, Samuel D. Management of post transplant hepatitis C in the direct antiviral agents era. *Hepatol Int*. 2015;9(2):192-201. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9621-5>.
61. Das D, Pandya M. Recent Advancement of Direct-acting Antiviral Agents (DAAs) in Hepatitis C Therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(7):584-596. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170913111930>.
62. Rey D, Muret P, Piroth L. Optimum combination therapy regimens for HIV/HCV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(3):299-309. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1147952>.
63. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero J V, de Mendoza C, Esposito I, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(3):333-41. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.998997>.
64. Dumond JB, Rigdon J, Mollan K, Tierney C, Kashuba ADM, Aweeka F, et al. Brief Report: Significant Decreases in Both Total and Unbound Lopinavir and Amprenavir Exposures During Coadministration: ACTG Protocol A5143/A5147s Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):510-4. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000777>.
65. Smolders EJ, Pape S, de Kanter CTMM, van den Berg AP, Drenth JPH, Burger DM. Decreased tacrolimus plasma concentrations during HCV therapy: a drug-drug interaction or is there an alternative explanation? *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(3):379-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.12.004>.