

Interacciones farmacológicas en niños con infección por VIH en tratamiento con antirretrovirales

Drug interactions in HIV-infected children undergoing treatment with antiretrovirals

María Eugenia Castro-Moraga^a, Andrea Campos L.^b, Camila Figueroa V.^{c,d},
Anahí Yizmeyán M.^{e,f}, Cecilia Piñera M.^{f,g}

^aPrograma de Formación en Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^bFarmacia Clínica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^cFarmacia Clínica, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile

^dFacultad de Medicina, Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

^eUnidad de Endocrinología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^fFacultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^gUnidad de Infectología, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

Recibido: 20 de julio de 2020; Aceptado: 26 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las interacciones farmacológicas con los distintos antirretrovirales disponibles para el tratamiento del VIH han sido descritas y analizadas principalmente en población adulta debido al mayor uso de estos fármacos en este grupo etario, siendo algunas de ellas potencialmente graves.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta un caso pediátrico de interacción farmacológica entre un antirretroviral y un fármaco de uso frecuente, con una posterior revisión de interacciones de los distintos antirretrovirales con fármacos de uso habitual en pediatría, agrupados según su riesgo potencial.

Resumen

Las interacciones farmacológicas son eventos indeseados observados en la práctica clínica. En pacientes con infección por VIH con terapia antirretroviral (ARV) es particularmente importante tener presente que muchos medicamentos de uso habitual en pediatría pueden tener interacciones con ARV. **Objetivo:** comunicar un caso de interacción farmacológica entre un ARV (lopinavir/ritonavir) y corticoides inhalados en un niño con infección por VIH, y revisar interacciones farmacológicas más frecuentes en niños con terapia ARV. **Caso Clínico:** Preescolar de 5 años, sexo masculino, con antecedentes de infección vertical por VIH etapa N1 según clasificación del CDC 1994, en terapia ARV desde los 8 meses de vida con zidovudina, lamivudina y lopinavir/ritonavir con buen control virológico e inmunológico. Por clínica de rinitis alérgica consistente en congestión nasal, prurito nasal y ronquido nocturno, inició tratamiento con fluticasona intranasal. Tras 1 mes de tratamiento, evo-

Palabras clave:

Interacción
Farmacológica;
Antirretrovirales;
Fluticasona;
Ritonavir;
Lopinavir/Ritonavir;
Cushing;
Insuficiencia
Suprarrenal

Correspondencia:
Cecilia Piñera M.
mariacecilia.pinera@redsalud.gob.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):446-454. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.3321

lucionó con fascie cushingoide, aumento de peso, dislipidemia mixta, insulinoresistencia, cortisol basal AM < 1 µg/dL y hormona adrenocorticotropa (ACTH) < 2 pg/ml, con prueba de estimulación con ACTH compatible con insuficiencia suprarrenal central, atribuido a interacción farmacológica con lopinavir/ritonavir por conocimiento de esta interacción. Inició tratamiento de sustitución con hidrocortisona, recuperando función de eje hipotálamo-hipófisis-adrenal tras 18 meses. **Conclusión:** El conocimiento de ésta y otras interacciones farmacológicas entre ARV y medicamentos de uso habitual en pediatría es fundamental para el manejo integral de los pacientes con infección por VIH, especialmente referido a prevención de efectos adversos indeseados.

Abstract

Drug interactions are undesirable events observed in clinical practice. In patients with HIV infection on antiretroviral therapy (ART), it is particularly important to bear in mind that many drugs commonly used in pediatrics can cause such interactions. **Objective:** to report a case of drug interaction between an antiretroviral drug (lopinavir/ritonavir) and inhaled corticosteroid in a child with HIV infection, and to review more frequent drug interactions in children on ART. **Clinical Case:** 5-year-old male with history of stage N1 vertical transmitted HIV infection (1994 CDC classification), on ART from 8 months of age with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir, with successful virological and immunological outcome. Due to symptoms of allergic rhinitis (congestion, itchy nose, and nocturnal snoring) treatment with intranasal fluticasone was started. After 1 month of treatment, he developed cushingoid facies, weight gain, mixed dyslipidemia, insulin resistance, morning basal cortisol levels < 1 µg/dL, and Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) < 2 pg/ml, presenting ACTH stimulation test compatible with central adrenal insufficiency, attributed to a drug interaction with lopinavir/ritonavir due to known interaction. He started hydrocortisone replacement treatment, recovering hypothalamic-pituitary-adrenal axis function after 18 months. **Conclusion:** Knowledge of this and other drug interactions between ART and drugs commonly used in pediatrics is essential for the comprehensive management of patients with HIV infection, especially in the prevention of unwanted adverse effects.

Keywords:

Pharmacological Interactions; Antiretroviral Therapy; Fluticasone; Ritonavir; Lopinavir/Ritonavir; Cushing; Adrenal Insufficiency

Introducción

Las interacciones farmacológicas son sucesos que resultan en una alteración del efecto esperado de un fármaco debido a la utilización reciente o simultánea de otros fármacos, suplementos dietéticos, hierbas medicinales e incluso alimentos. Dentro de las interacciones fármaco-fármaco se puede ver un aumento o reducción del efecto deseado, por lo que es muy importante su conocimiento en la práctica clínica¹.

El VIH es uno de los problemas de salud pública actuales más relevantes. A nivel mundial, según información de ONUSIDA al 2019, 37,9 millones de personas vivían con VIH, de ellas 1,7 millones eran niños menores de 15 años².

En Chile, desde el primer caso pediátrico diagnosticado en 1987 hasta diciembre de 2019, el Instituto de Salud Pública (ISP) había estudiado más de 4200 niños y niñas menores de 13 años, confirmando infección por VIH en 460 de ellos, identificándose transmisión vertical en 426 de estos casos³. De los niños con infección por VIH, cerca de un 90% está en terapia antirretroviral (ARV) de acuerdo con datos no publicados del Comité de VIH/SIDA Pediátrico de la Sociedad Chilena de Pediatría.

La terapia ARV ha permitido que los niños que acceden a ella tengan una expectativa y calidad de vida muy similar a la población general. Al ser medicamentos de uso poco frecuente en pediatría, resulta especialmente relevante dar a conocer las principales interacciones farmacológicas para evitar efectos indeseados al momento de prescribir otros fármacos en este grupo de pacientes.

El objetivo de este reporte es comunicar un caso de interacción farmacológica de relevancia clínica entre un antirretroviral (lopinavir/ritonavir) y corticoides inhalados en un niño con infección por VIH, y revisar interacciones farmacológicas más frecuentes en niños con terapia ARV.

Caso Clínico

Paciente de 5 años, sexo masculino, con antecedentes de infección vertical por VIH etapa N1 (Clasificación del CDC 1994)⁴, diagnosticado por patología materna, que inició terapia ARV a los 8 meses de vida con zidovudina (240 mg/m²/dosis cada 12 h), lamivudina (5 mg/kg/dosis cada 12 h) y lopinavir/ritonavir (Kaletra®) (300 mg/m²/dosis cada 12 h en base lopinavir), el

cual mantiene a la fecha, con buen control virológico e inmunológico; carga viral de VIH indetectable desde el octavo mes post inicio de terapia y recuento de LT-CD4⁺ en etapa inmunológica 1.

Fue evaluado en otorrinolaringología por cuadro clínico de meses de evolución caracterizado por congestión y prurito nasal, asociado a ronquido nocturno. Se diagnosticó rinitis alérgica e inició tratamiento con cetirizina 5 mg al día y fluticasona propionato suspensión para nebulización intranasal (Flixonase®) 50 µg/pulverización una aplicación en cada fosa nasal cada 12 h.

Evaluado en policlínico de infectología al mes de iniciado el tratamiento con corticoides intranasales, destacó en el examen físico fascie cushingoide y aumento de peso de 1 kg en un mes; en exámenes de control se evidenció perfil lipídico alterado, con dislipidemia mixta (colesterol total 235 mg/dL, LDL 133,5 mg/dL, HDL 67 mg/dL, triglicéridos 172 mg/dL) e insulinoresistencia leve (insulinemia 14,4 mU/L, glicemia 87 mg/dL, índice de resistencia a la insulina (HOMA) 3,1 (valor normal < 2)). Cabe destacar que los exámenes metabólicos previos controlados semestralmente de rutina siempre habían estado en rangos normales. Se decidió disminución del Flixonase® al 50% de dosis por conocimiento de interacción entre lopinavir/ritonavir y corticoides inhalados.

Evolucionó con disminución gradual de la fascie cushingoide y sin aumento de peso; al segundo mes de haber disminuido la dosis del corticoide ya presentaba fascie de aspecto normal, sin variaciones de peso manteniendo eutrofia. Por persistir con alteraciones metabólicas se solicitó apoyo con nutriólogo para el manejo de la dislipidemia e insulinoresistencia indicando dieta hipograsa, restricción de hidratos de carbono y rica en omega 3, cambio de hábitos alimentarios y ejercicio aeróbico diario.

Fue evaluado por endocrinología a los 5 meses post disminución del tratamiento corticoidal tras hallazgo de cortisol AM < 0,054 µg/dL. Al examen físico destacó paciente con muy buen estado general, activo, asintomático, sin signos clínicos de insuficiencia suprarrenal, eutrófico, con talla normal, sin alteración en la velocidad de crecimiento. Se solicitó exámenes para evaluar eje suprarrenal, encontrando cortisol basal AM < 1 µg/dL, hormona adrenocorticotropa (ACTH) < 2 pg/ml, test de ACTH con cortisol basal AM < 1 µg/dL y cortisol post ACTH < 1 µg/dL, los cuales indicaron frenación del eje suprarrenal severo, interpretado como una insuficiencia suprarrenal central secundaria asociada a la interacción entre el lopinavir/ritonavir de la terapia ARV y la corticoterapia inhalada, probablemente transitoria, por lo que inició terapia de sustitución con hidrocortisona en dosis de 14mg/m²/día. Se completó estudio con evaluación de la función del resto de los

ejes neuroendocrinos, resultando todos sin alteración, tanto al momento del diagnóstico como durante la evolución del cuadro clínico.

Se suspendió definitivamente el corticoide intranasal a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento de sustitución, manteniéndose sólo con cetirizina, sin exacerbación de su rinitis alérgica. Se mantuvo terapia ARV sin cambios y se evaluó en el tiempo la respuesta de las alteraciones metabólicas asociadas al manejo nutricional y al cambio de hábitos, teniendo en cuenta que el uso de lopinavir/ritonavir puede asociarse por sí solo a la presencia de dislipidemia. Se evidenció en controles posteriores mejoría paulatina en el perfil lipídico, se resolvió la insulinoresistencia normalizando valores de insulina e índice HOMA, siempre con glicemias normales, por lo que se decidió mantener el esquema ARV de primera línea. A los 6 meses de iniciada la terapia de sustitución con hidrocortisona se pesquió el primer aumento significativo en los niveles de cortisol basal de 6,04 µg/dL. Se mantuvo con dosis mínimas de sustitución controlando cada 3 meses niveles de cortisol, lográndose suspender definitivamente a los 18 meses de haber iniciado el tratamiento, con un cortisol basal de 8,02 µg/dL y post ACTH de 17 µg/dL, demostrando suficiencia suprarrenal basal y ante el estrés. En la tabla 1 se resume la evolución de los niveles de cortisol y ACTH. Destaca que durante todo el tiempo en que el paciente estuvo con tratamiento de sustitución nunca requirió utilizar dosis de estrés. El paciente evolucionó satisfactoriamente, manteniendo su esquema ARV de primera línea, sin dislipidemia ni otros trastornos endocrino-metabólicos.

Discusión

El caso clínico presentado ilustra un ejemplo de interacción farmacológica potencialmente letal, al combinar un antirretroviral, en este caso lopinavir/ritonavir, con un corticoide intranasal, medicamento de amplio uso en la práctica clínica, provocando una insuficiencia suprarrenal secundaria.

En general, las reacciones adversas que involucran al sistema endocrino, incluyendo el síndrome de Cushing secundario a la administración de corticoides exógenos por un período prolongado, están entre las menos frecuentemente reportadas para fluticasona⁵ de administración intranasal o inhalada, esto debido a que este fármaco tiene una absorción sistémica menor al 2% cuando se administra por estas vías. Sin embargo, la coadministración con un antirretroviral como lopinavir/ritonavir, un inhibidor de proteasa⁶, puede aumentar significativamente la absorción sistémica de fluticasona tras su adminis-

Tabla 1. Niveles de cortisol basal y post test de ACTH

		Al diagnóstico	Inicio tratamiento sustitución	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses Suspensión tratamiento
Cortisol basal µg/dL	(VR: 6,02-18,40)	< 0,054	< 0,1	0,23	0,08	6,04	4,8	9,86	6,09	8,01
ACTH pg/ml	(VR: 9 - 69)		< 2,00							
Cortisol 30' post ACTH µg/dL	(VR: > 18)		< 1,00						11,9	17

VR: valor de referencia.

tracción intranasal o inhalada, siendo el mecanismo de esta interacción la inhibición del metabolismo de la fluticasona vía hepática e intestinal mediante el CYP450, isoenzima CYP3A4^{7,8}. La fluticasona es metabolizada por el sistema enzimático CYP450 3A4 y al coadministrarse con ritonavir, que actúa como inhibidor de este sistema enzimático, se produce en una acumulación del esteroide, supresión suprarrenal y síndrome de Cushing.

Epperla y McKiernan realizaron una revisión de la literatura, describiendo 11 pacientes pediátricos y 26 adultos que presentaron síndrome de Cushing iatrogénico y supresión suprarrenal con terapia que incluía fluticasona y ritonavir. Tres casos de adultos fueron secundarios al uso de fluticasona intranasal e inhalatorio, mientras que el resto de los pacientes sólo registró utilización de fluticasona inhalada. La dosis total diaria administrada de fluticasona varió de 200 a 2.000 µg/día en pacientes adultos y 200-1.000 µg/día en pacientes pediátricos, y el ritonavir se usó en dosis bajas como "booster" y en dosis altas⁹.

En nuestro caso, el paciente recibió una dosis de 200 µg/día de fluticasona, y al mes de uso ya se observaron efectos adversos. Llama la atención la rapidez y potencia en provocar manifestaciones clínicas y frenación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que los primeros efectos fueron observados tras un mes de instaurada la fluticasona y la recuperación total del eje se produjo al año y medio de inicio de terapia de sustitución. Se ha observado en casos reportados previamente, que la aparición del Síndrome de Cushing puede variar en un rango de 2 semanas a 3 meses en los casos pediátricos, con un inicio promedio de 2,1 meses^{9,10}. Por lo tanto, no se recomienda el uso de fluticasona intranasal o inhalada en combinación con ritonavir, a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de efectos secundarios sistémicos¹¹. Se deben considerar alternativas a la fluticasona, siempre que sea posible, si hay que usar ritonavir. Como alternativas, pueden ser apropiados agentes menos potentes, menos lipofílicos y/o de acción más corta, tal como beclometasona, aunque probablemente la mayoría, si no todos los corti-

costeroides inhalados, pueden interactuar con ritonavir en alguna medida¹². Si no es posible prescindir de su uso se sugiere utilizar la dosis efectiva más baja posible del corticoide y ajustar según sea necesario, de acuerdo con la respuesta terapéutica, tolerancia del paciente y exámenes de laboratorio que evalúen la función del eje adrenal. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hipercortisolismo, además de realizar antropometría, ya que dentro de los hallazgos encontrados más precozmente se describe el rápido aumento de peso, pudiéndose evidenciar desde el primer mes de coadministración⁹, como fue en el caso de nuestro paciente. Otra opción en pacientes con rinitis alérgica o asma bronquial es evaluar el uso de otros medicamentos, como podría ser antagonistas de receptor de leucotrienos, antihistamínicos, medidas no farmacológicas, entre otros.

Después de un uso prolongado de fluticasona con ritonavir, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis de fluticasona si se quiere suspender indicación, ya que existe riesgo significativo de supresión de la función del eje adrenal, pudiendo ser necesario el uso de corticoides sistémicos en dosis de sustitución hasta la recuperación de la función del eje, tal y como sucedió en este paciente.

Si bien este caso clínico es solo un ejemplo de interacción farmacológica, es importante conocer aquellas asociadas a los antirretrovirales más usados en pediatría, pertenecientes a la familia de Inhibidores de Transcriptasa Reversa análogos de Nucleósidos (ITRN), Inhibidores de Transcriptasa Reversa No análogos de Nucleósidos (ITRNN), Inhibidores de Proteasa (IP) e Inhibidores de Integrasa (II). Es importante destacar que los clínicos deben considerar las potenciales interacciones de los antirretrovirales al momento de prescribir otros medicamentos, las cuales serán particulares para cada fármaco dependiendo de sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los ARV que se metabolizan en el hígado (ITRNN, IP, maraviroc y el II elvitegravir) son los que pueden tener más interacciones con otros medicamentos. En las tablas 2, 3, 4 y 5 se menciona las principales interacciones farmacológicas

Tabla 2. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de la Transcriptasa Reversa análogos de Nucleótidos (ITRN) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
ITRN	AZT	- Antimicrobianos: albendazol, cloranfenicol, rifampicina, trimetoprim/sulfametoxazol, vancomicina, sulfadiazina, anfotericina B, fluconazol - Neuropsiquiátricos: etosuximida, fenobarbital, ácido valproico, clorpromazina, clozapina, quetiapina - Otros: acetazolamida	- Analgésicos y anestésicos: ibuprofeno, metadona, naproxeno - Antimicrobianos: claritromicina, ganciclovir - Inmunológicos: azatioprina, micofenolato - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenitoína
	3TC	Antimicrobianos: sulfadiazina	- Antimicrobianos: ampicilina, penicilina, trimetoprim/sulfametoxazol - Cardiovasculares: atenolol
	TDF	- Antimicrobianos: TAF - Analgésicos y anestésicos: aspirina, celecoxib, ibuprofeno, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam - Antimicrobianos: amikacina, claritromicina, gentamicina, piperacilina, sulfadiazina, vancomicina, anfotericina B, itraconazol, ketconazol, aciclovir, ganciclovir - Cardiovasculares: hidralazina, amiodarona - Inmunológicos: ciclosporina y micofenolato - Neuropsiquiátricos: topiramato, litio - Otros: acetazolamida	- Antimicrobianos: ampicilina, flucloxacilina, penicilina - Inmunológicos: sirolimus, tacrolimus
	ABC	- Antimicrobianos: flucloxacilina - Hematológicos: clopidogrel	- Analgésicos y anestésicos: metadona - Antimicrobianos: metronidazol, rifampicina - Inmunológicos: micofenolato - Neuropsiquiátricos: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina - Otros: isotretinoína

ARV: antirretroviral. ITRN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleótidos. AZT: zidovudina. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir disoproxil fumarato. TAF: tenofovir alafenamida. ABC: abacavir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo.

Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. *Es poco probable que se requiera una acción / control adicional o un ajuste de la dosis.

entre las familias de antirretrovirales más utilizados en los pacientes de la cohorte chilena pediátrica y medicamentos de uso habitual en niños. Para su confección se extrajeron todas las interacciones de los antirretrovirales incluidos desde el sitio web HIV-Drug Interactions de la Universidad de Liverpool¹³. Luego, fueron filtrados según los registros sanitarios vigentes en Chile y disponibilidad en el arsenal farmacológico del Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Se seleccionó aquellos fármacos de uso frecuente, como también aquellos de uso ocasional, pero con interacciones potencialmente severas.

Los médicos que manejan patologías no VIH en estos niños, ya sea asma, alergias, patología neuropsi-

quiátrica, infecciones intercurrentes, arritmias u otras, deben verificar eventuales interacciones farmacológicas entre la terapia ARV y el tratamiento que van a indicar, siendo fundamental el apoyo y trabajo en conjunto con un Químico Farmacéutico clínico. Complementariamente, existen numerosos recursos digitales que permiten una rápida revisión de interacciones farmacológicas. Dentro de los sitios web de consulta gratuita, se encuentran disponibles el ya mencionado HIV-Drug Interactions de la Universidad de Liverpool¹³ y otros como Drugs.com¹¹ o Medscape.com. Entre herramientas de suscripción pagada, son recomendables algunas aplicaciones móviles como IBM Micromedex® o Lexicomp®.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de Nucleótidos (ITRNN) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
ITRNN	NVP	- Analgésicos y anestésicos: fentanilo, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: claritromicina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, caspofungina, fluconazol, voriconazol - Respiratorios: salmeterol - Cardiovasculares: amiodarona, lidocaína, amlodipino, diltiazem, nifedipino, nitrendipino, verapamilo, sildenafil - Esteroides: betametasona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluticasona, hidrocortisona oral, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, testosterona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: acenocumarol, clopidrogel - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, sirolimus, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, levotiroxina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, fenitoína, imipramina, trazodona, aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona, alprazolam, clobazam, diazepam, midazolam oral, zolpidem, zopiclona - Otros: modafinilo, oxibutinina	- Analgésicos y anestésicos: metadona, tramadol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, rifabutina, cloranfenicol, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: isosorbide dinitrato - Metabólico-endocrinos: atorvastatina - Neuropsiquiátricos: escitalopram, sertralina, venlafaxina, haloperidol - Otros: colchicina, isotretinoína
EFV	- Antimicrobianos: sofosbuvir - Neuropsiquiátricos: midazolam oral y parenteral	- Analgésicos y anestésicos: celecoxib, diclofenaco, fentanilo, ibuprofeno, ácido mefenámico, metadona, morfina, naproxeno, piroxicam, bupivacaína, ketamina, propofol, - Antimicrobianos: claritromicina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, moxifloxacino, rifabutina, caspofungina, itraconazol, voriconazol - Respiratorios: salmeterol - Cardiovasculares: amiodarona, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo, labetalol, sildenafil - Esteroides: betametasona, budesonida, dexametasona, fludrocortisona, fluticasona, hidrocortisona oral, metilprednisolona, mometasona, prednisolona, prednisona, testosterona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: acenocumarol, clopidrogel - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, sirolimus, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: atorvastatina, lovastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lacosamida, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, imipramina, trazodona, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, alprazolam, clobazam, diazepam, zolpidem, zopiclona - Otros: modafinilo, rocuronio, oxibutinina	- Analgésicos y anestésicos: tramadol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, ranfenicol, rifampicina, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: carvedilol, lidocaína, isosorbide dinitrato, losartán - Neuropsiquiátricos: escitalopram, sertralina, venlafaxina, haloperidol - Otros: colchicina

ARV: antirretroviral. ITRNN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos. NVP: nevirapina. EFV: efavirenz. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción/ control adicional o un ajuste de la dosis.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de Proteasa (IP) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
IP	LPV/r - Antimicrobianos: rifampicina - Cardiovasculares: amiodarona, sildenafil - Esteroides: budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: clopidrogel - Inmunológicos: sirolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, simvastatina - Neuropsiquiátricos: quetiapina, midazolam oral	- Analgésicos y anestésicos: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol, azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina, clindamicina, eritromicina, levofloxacino, metronidazol, moxifloxacino, rifabutina, itraconazol, voriconazol, tenofovir - Respiratorios: aminofilina, salmeterol - Cardiovasculares: digoxina, isosorbide dinitrato, labetalol, lidocaína, atenolol, carvedilol, propranolol, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo - Esteroides: betametasona, dobetasol, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona oral, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, testosterona - Gastrointestinales: loperamida, ondansetrón - Hematológicos: acenocumarol, aspirina - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: estradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona oral, atorvastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, valproato, amitriptilina, imipramina, escitalopram, fluoxetina, litio, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina, aripiprazol, clorpromazina, clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, hidroxizina, midazolam parenteral, zolpidem, zopiclona - Otros: colchicina, isotretinoína, modafinilo, naloxona, oxibutinina, rocuronio	- Analgésicos y anestésicos: tramadol - Antihistamínicos: clorfenamina, loratadina - Antimicrobianos: cloranfenicol, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Metabólico-endocrinos: etonogestrel implante subcutáneo
DRV/r	- Antimicrobianos: rifampicina - Cardiovasculares: amiodarona, sildenafil - Esteroides: budesonida, fluticasona, mometasona, triamcinolona - Gastrointestinales: domperidona - Hematológicos: clopidrogel - Inmunológicos: sirolimus - Metabólico-endocrinos: lovastatina, simvastatina - Neuropsiquiátricos: fenobarbital, fenitoína, quetiapina, midazolam oral	- Analgésicos y anestésicos: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, bupivacaína, ketamina, propofol - Antimicrobianos: albendazol, mebendazol claritromicina, clindamicina, eritromicina, metronidazol, moxifloxacino, rifabutina, itraconazol, voriconazol, tenofovir - Respiratorios: aminofilina, salmeterol - Cardiovasculares: digoxina, isosorbide dinitrato, labetalol, lidocaína, amlodipino, diltiazem, nifedipino, verapamilo - Esteroides: betametasona, dobetasol, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona oral, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, testosterona - Gastrointestinales: loperamida, ondansetrón - Hematológicos: acenocumarol, aspirina - Inmunológicos: ciclosporina, micofenolato, tacrolimus - Metabólico-endocrinos: estradiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona oral, atorvastatina - Neuropsiquiátricos: carbamazepina, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, valproato, imipramina, sertralina, trazodona, aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam, midazolam, zolpidem, zopiclona - Otros: colchicina, isotretinoína, modafinilo, naloxona, oxibutinina, rocuronio	- Analgésicos y anestésicos: petidina, piroxicam, tramadol - Antihistamínicos: clorfenamina, loratadina - Antimicrobianos: cloranfenicol, sulfadiazina, terbinafina - Respiratorios: montelukast - Cardiovasculares: carvedilol, propranolol - Neuropsiquiátricos: amitriptilina, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, venlafaxina, clorpromazina, haloperidol

ARV: antirretroviral. IP: inhibidores de proteasa. LPV/r: lopinavir/ritonavir. DRV/r: darunavir/ritonavir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción/control adicional o un ajuste de la dosis.

Tabla 5. Interacciones farmacológicas entre Inhibidores de Integrasa (II) y fármacos de uso frecuente en Pediatría¹³

ARV	No coadministrar*	Interacción potencial**	Precaución***
II	RTG	– Antimicrobianos: rifampicina – Gastrointestinales: antiácidos – Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – Suplementos y vitaminas: multivitamínicos que contengan alguno o más de los siguientes: ácido ascórbico, colecalfiferol, cianocobalamina, ácido fólico, yodo, nicotinamida, fitomenadiona, retinol, riboflavina, tiamina, y/o tocoferol; suplementos de calcio, hierro o magnesio; fumarato ferroso.	
	DTG	– Antimicrobianos: rifampicina – Cardiovasculares: atenolol – Gastrointestinales: antiácidos – Neuropsiquiátricos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína – Otros: efedrina – Suplementos y vitaminas: multivitamínicos que contengan alguno o más de los siguientes: ácido ascórbico, colecalfiferol, cianocobalamina, ácido fólico, yodo, nicotinamida, fitomenadiona, retinol, riboflavina, tiamina, y/o tocoferol; suplementos de calcio, hierro o magnesio; fumarato ferroso.	– Neuropsiquiátricos: clobazam – Otros: piridostigmina

ARV: antirretroviral. II: inhibidores de integrasa. RTG: raltegravir. DTG: dolutegravir. *No se recomienda coadministrar a menos que el beneficio supere el riesgo. **Puede ser clínicamente significativa. Puede requerir seguimiento adicional, adecuación de la dosis del fármaco o del momento de administración. ***Es poco probable que se requiera una acción / control adicional o un ajuste de la dosis.

Conclusión

A raíz de este caso clínico y posterior revisión de las interacciones farmacológicas más frecuentes entre antirretrovirales y medicamentos de uso frecuente en pediatría, resulta relevante la cantidad de fármacos involucrados y las reacciones farmacológicas adversas asociadas. Por lo tanto, dado el relativo aumento del uso de terapia ARV, ya sea en contexto del protocolo de transmisión vertical, tratamiento de VIH pediátrico o profilaxis post exposición, es fundamental el conocimiento de estas interacciones por parte de los pediatras que atienden a estos pacientes, con el fin de prevenir eventos adversos como el expuesto en esta revisión.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores decla-

ran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Girona L. Introducción a las interacciones Farmacológicas [Internet]. Madrid; 2018, p. 16-19. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
2. UNAIDS. UNAIDS data 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 23]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-UNAIDS-data_en.pdf
3. Solicitud Transparencia AO005T0004284. Laboratorio Biomédico Nacional y Referencia, Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile.
4. CDC. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. MMWR September 30, 1994;43 (No. RR-12).
5. Fluticasone Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/fluticasone-side-effects.html>
6. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;33(7):e15-30.
7. Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir – Fluticasone Interaction Causing Cushing Syndrome in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis*. 2006;25(11):1044-8.
8. Ritonavir Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: <https://www.drugs.com/sfx/ritonavir-side-effects.html>
9. Epperla N, Mckiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *Springerplus*. 2015;4:1-7.
10. Bhumbra NA, Sahloff EG, Oehrtman SJ, Horner JM. Exogenous Cushing Syndrome with Inhaled Fluticasone in a Child Receiving Lopinavir/Ritonavir. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7-8):1306-9.
11. Drug Interaction Report - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1124-0,2021-0.
12. Johnson SR, Marion AA, Vrchoticky T, Emmanuel PJ, Lujan-Zilbermann J. Cushing syndrome with secondary adrenal insufficiency from concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *J Pediatr*. 2006;148(3):386-8.
13. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [cited 2020 Jul 31]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/>