



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original

## Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID 19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir



David Brandariz-Nuñez<sup>a,\*</sup>, Marcelo Correas-Sanahuja<sup>b</sup>, Eva Guarc<sup>a</sup>, Rafael Picón<sup>a</sup>, Bárbara García<sup>a</sup> y Rocío Gil<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Quironsalud, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia, Hospital CIMA, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2020

Aceptado el 24 de junio de 2020

On-line el 9 de julio de 2020

#### Palabras clave:

Interacciones medicamentosas potenciales

Lopinavir/ritonavir

COVID-19

SARS-CoV-2

Inhibidor de la proteasa

### R E S U M E N

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de interacciones potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir (LPV/r). El objetivo secundario fue elaborar recomendaciones e identificar los factores de riesgo asociados a presentar interacciones potenciales con LPV/r.

**Sujetos y métodos:** Estudio transversal y multicéntrico con la participación de 2 hospitales. Se incluyeron pacientes COVID-19 mayores de 18 años, con ingreso hospitalario y en tratamiento con LPV/r. Se realizó un cribado de las interacciones potenciales relacionadas con LPV/r y la medicación domiciliar y hospitalaria. Se utilizó como base de datos de consulta Lexicomp® (Uptodate), HIV-drug interactions y COVID-drug interactions.

**Resultados:** Se incluyeron 361 pacientes con una media de edad de 62,77 ± 14,64 años, donde el 59,6% (n=215) fueron hombres. El 62,3% (n=225) tuvieron una o más interacciones potenciales y el 26,87% (n=97) 2 o más. Las variables independientes asociadas a presentar ≥ 1 interacciones potenciales fueron la edad (> 65) (OR 1,95; IC 95% 1,06-3,59; P=0,033), el ingreso en UCI (OR 9,22; IC 95% 1,98-42,93; P=0,005), la enfermedad previa respiratoria (OR 2,90; IC 95% 1,15-7,36; P=0,024), psiquiátrica (OR 4,14; IC 95% 1,36-12,61; P=0,013), la dislipemia (OR 3,21; IC 95% 1,63-6,35; P=0,001) y el número de fármacos prescrito (OR 4,33; IC 95% 2,40-7,81; P=0,000).

**Conclusión:** La prevalencia de interacciones potenciales en paciente COVID-19 en tratamiento con LPV/r es elevada, comportándose como factores de riesgo asociados la edad (>65), el ingreso en UCI, la enfermedad previa respiratoria, psiquiátrica y la dislipemia y el número de fármacos prescritos.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Potential drug-drug interactions in COVID 19 patients in treatment with lopinavir/ritonavir

### A B S T R A C T

**Objectives:** To determine the prevalence of potential interactions in COVID-19 patients receiving lopinavir/ritonavir (LPV/r). The secondary objective was to develop recommendations and identify the risk factors associated with presenting potential interactions with LPV/r.

**Subjects and methods:** Cross-sectional and multicenter study with the participation of 2 hospitals. COVID-19 patients over 18 years of age, admitted to hospital and under treatment with LPV/r were included. A screening of potential interactions related to LPV/r and home and hospital medication was carried out. Lexicomp® (Uptodate), HIV-drug interactions and COVID-drug interactions were used as the query database.

**Results:** 361 patients with a mean age of 62.77 ± 14.64 years were included, where 59.6% (n = 215) were men. 62.3% (n = 225) had 1 or more potential interactions and 26,87% (n = 97) 2 or more. The independent variables associated with presenting ≥ 1 potential interactions were age (> 65) (OR 1.95; 95% CI 1.06-3.59, P =.033), ICU admission (OR 9.22; CI 95% 1.98-42.93; P =.005), previous respiratory pathology (OR 2.90; 95% CI 1.15-7.36; P =.024), psychiatric (OR 4.14; 95 CI % 1.36-12.61; P =.013), dyslipidemia (OR 3.21; 95% CI 1.63-6.35; P =.001) and the number of drugs prescribed (OR 4.33; 95% CI 2.40-7.81; P =.000).

#### Keywords:

Potential drug-drug interactions

Lopinavir/ritonavir

COVID 19

SARS-CoV-2

Protease inhibitor

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vrandariz@gmail.com (D. Brandariz-Nuñez).

**Conclusion:** The prevalence of potential interactions in COVID-19 patient undergoing treatment with LPV/r is high, with age (> 65), ICU admission, previous respiratory and psychiatric pathology, dyslipidemia and the number of prescribed drugs acting as risk factors.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

COVID-19 es el nombre que recibe la enfermedad causada por el “*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*” (SARS-CoV-2), declarada oficialmente como pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>.

Actualmente, no existe un fármaco eficaz dirigido contra la COVID-19. Una de las alternativas de tratamiento empleado es el lopinavir/ritonavir (LPV/r), que mostró actividad in vitro y resultados clínicos positivos frente a los coronavirus de las epidemias anteriores (SARS y MERS)<sup>2</sup>. En un estudio reciente en paciente COVID-19 grave, no se ha observado beneficio clínico al iniciar el LPV/r de manera tardía, por lo que se necesitan más estudios adecuadamente realizados para establecer la utilidad del LPV/r<sup>3</sup>.

Se trata de un antirretroviral combinado, que actúa como inhibidor de la proteasa (IP), utilizado en el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>4</sup>. El lopinavir posee la actividad antiviral, mientras que, el ritonavir actúa como potenciador del lopinavir, aumentando sus concentraciones plasmáticas mediante la inhibición del CYP3A4. Un inconveniente relevante de LPV/r es su elevado perfil de interacciones, por su capacidad de modificar el metabolismo hepático de otros fármacos, mediante la inhibición del CYP3A4 o la inducción del CYP2C9 y 2C19 y reacciones de glucuronidación. Por otro lado, inhibe la actividad de proteínas transportadoras de membrana como, BCR, OATP1B1 y la glucoproteína-P, implicadas en la expulsión de fármacos a nivel intestinal y hepático<sup>5</sup>.

La población más susceptible de presentar interacciones potenciales con repercusiones clínicas son los pacientes de edad avanzada, con comorbilidad y polimedicación<sup>6</sup>. Por otro lado, la población con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por la COVID-19, son pacientes mayores de 60 años y con antecedentes patológicos, como los cardiovasculares<sup>1</sup>.

El objetivo principal del estudio fue determinar la prevalencia y describir las interacciones potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con LPV/r. El objetivo secundario fue elaborar recomendaciones de cada interacción según las fuentes consultadas e identificar factores de riesgo asociados a presentar interacciones potenciales con LPV/r.

## Material y métodos

Estudio transversal y multicéntrico con la participación de 2 hospitales de segundo y primer nivel. El periodo de recogida de datos fue de 15 días, del 20 de marzo al 4 de abril de 2020. Se registró y analizó la prevalencia de interacciones potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con LPV/r. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores 18 años con ingreso hospitalario diagnosticados de neumonía por COVID-19 o con sospecha clínica, que recibieron tratamiento con LPV/r. Se consideró como pacientes sospechosos de COVID-19 todos los casos con clínica respiratoria aguda que cursaron, entre otros síntomas, con fiebre, tos persistente, odinofagia o dificultad respiratoria y que cumplieron criterios de ingreso hospitalario. El diagnóstico de neumonía por COVID-19 fue confirmado mediante PCR positiva en muestra de frotis nasofaríngeo. Se definió como interacción relacionada con LPV/r y la medicación prescrita o domiciliaria, a la

existencia de cualquier modificación cualitativa o cuantitativa en el efecto del medicamento prescrito o domiciliario o del LPV/r, con la administración concomitante de ambos. Se realizó una revisión y cribado de las interacciones entre LPV/r, la medicación prescrita y domiciliaria utilizando como bases de datos de identificación y consulta: Lexicomp® (Uptodate)<sup>7</sup>, HIV-*drug interactions*<sup>8</sup> y COVID-*drug interactions*<sup>9</sup>. Se consideraron como interacciones medicamentosas potenciales aquellas catalogadas según nivel de riesgo: X (asociación contraindicada), D (considerar modificación de la terapia) y C (monitorización de la terapia). Estas últimas se registraron de manera parcial, es decir, solo las interacciones riesgo C, con recomendación de modificación de la terapia, además de monitorizar. Posteriormente se analizó la frecuencia y se describió cada interacción según el mecanismo, el nivel de riesgo, si afectaba a LPV/r, al otro fármaco implicado en la interacción o ambos, si podía comprometer la eficacia o causar toxicidad y la recomendación, en cada caso.

Se registraron los datos demográficos del paciente, edad, sexo y antecedentes patológicos. También se registró el número de medicamentos prescrito durante su hospitalización, así como el número de medicamentos domiciliarios. Se consideró  $\geq 5$  fármacos domiciliarios como polimedicación. Se utilizó para la extracción de los datos el programa de historia clínica y el programa de prescripción electrónica asistida, de cada centro. A todos los pacientes se les solicitó consentimiento verbal para la administración de LPV/r y para la participación en el estudio.

Para el análisis estadístico, se utilizó el programa informático, IBM SPSS Statistics, versión 26.0. Las variables categóricas se expresaron con frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables continuas mediante media, desviación estándar y rango. Para evaluar si hubo diferencias en el número de interacciones entre pacientes de diferente sexo, se utilizó, el test de MannWhitney. Para determinar los factores de riesgo asociados a tener interacciones, se realizó un análisis de regresión logística univariable con todas las variables demográficas y clínicas. La variable dependiente fue presentar  $\geq 1$  interacciones potenciales, mientras que las variables independientes fueron la edad, el ingreso en UCI, la polimedicación, el número de fármacos prescrito y la enfermedad previa. Para las variables anteriormente asociadas de forma estadísticamente significativa se realizó un análisis multivariable. Se consideró el nivel de significación del 5% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

De una población inicial de 383 pacientes, 22 fueron excluidos por falta de datos en los programas de historia clínica. Finalmente, se incluyeron en el análisis 361 pacientes con ingreso hospitalario secundario a neumonía por COVID-19 en tratamiento con LPV/r. El 59,6% ( $n=215$ ) fueron hombres con una media de edad global de  $62,77 \pm 14,64$  años. Las características demográficas de la población están descritas en la [tabla 1](#). El 18,3% ( $n=66$ ) fueron pacientes que tomaban 5 o más fármacos domiciliarios (polimedificados) y 179 (49,6%) de los pacientes tenía  $\geq 11$  fármacos prescritos durante el ingreso. No hubo diferencias clínicamente significativas en el número de interacciones potenciales, entre pacientes de diferente sexo.

**Tabla 1**  
Características demográficas de los pacientes con la COVID-19 en tratamiento con LPV/r

	n (%)
Edad media 62,77 ± 14,67 (21-98)	
Sexo (masculino)	215 (59,6)
Grave (ingresado UCI)	44 (12)
Enfermedad previa	
Cardiovascular <sup>a</sup>	165 (45,7)
Dislipemia	114 (31,6)
Oncológico	51 (14,1)
Digestiva	47 (13)
Respiratoria	45 (12,5)
Genitourinaria	42 (11,6)
Diabetes mellitus	41 (11,4)
Psiquiátrica	41 (11,4)
Neurológica	29 (8)
I. renal	21 (5,8)
Anemia	16 (4,4)
Autoinmunitario	15 (4,2)

I. renal: insuficiencia renal; LPV/r: lopinavir/ritonavir; UCI: unidad cuidados intensivos.

<sup>a</sup> Se incluyó hipertensión arterial (HTA) dentro de antecedentes cardiovasculares.

Se analizaron un total de 3.931 líneas de prescripción durante el ingreso, con una media de 10,89 ± 2,68 (6-19) fármacos prescritos/paciente y 895 fármacos domiciliarios, con una media de 2,47 ± 2,85 (0-17) medicamentos/paciente.

Se registraron un total de 369 interacciones potenciales con 52 fármacos diferentes. El 20,92% (n=78) fueron interacciones nivel de riesgo X, el 63,32% (n=233), riesgo D y el 15,76% (n=58) restante, riesgo C. El fármaco con más frecuencia de interacción fue la budesonida inhalada (11,41%, n=42), seguido de la simvastatina (9,51%, n=35) y la atorvastatina (7,07%, n=26). Las frecuencias de interacciones por fármaco, junto con la descripción de cada interacción según: mecanismo, nivel de riesgo, efecto y recomendación de cada interacción, están descritas en la [tabla 2](#). El 37,7% (n=136) de los pacientes no presentaron interacción, el 62,3% (n=225) presentaron una o más interacciones potenciales y el 26,87% (n=97) 2 o más interacciones.

Los factores de riesgo asociadas a presentar ≥ 1 interacciones potenciales obtenidos mediante un modelo de regresión logística univariable, se muestran en la [tabla 3](#). Las variables independientes que aumentan la probabilidad de presentar ≥ 1 interacciones potenciales, mediante un modelo de regresión multivariable fueron la edad > 65 años (OR 1,95; IC 95% 1,06-3,59; P=0,033), el ingreso en UCI (OR 9,22; IC 95% 1,98-42,93; P=0,005), la enfermedad previa respiratoria (OR 2,90; IC 95% 1,15-7,36; P=0,024), psiquiátrica (OR 4,14; IC 95% 1,36-12,61; P=0,013), la dislipemia (OR 3,21; IC 95% 1,63-6,35; P=0,001) y el número de fármacos prescrito durante el ingreso hospitalario (OR 4,33; IC 95% 2,40-7,81; P=0,000).

## Discusión

Nuestro trabajo supone una novedad con relación a la infección por COVID-19. Según nuestro conocimiento, no se ha publicado ningún estudio que evalúe la prevalencia de interacciones potenciales en tratamiento con LPV/r. Nos encontramos ante un nuevo escenario con un perfil de enfermedad diferente, por lo tanto, es complejo realizar comparativas entre COVID-19 y otras infecciones como el VIH, donde existe más experiencia con LPV/r. En nuestro estudio se evidencia una elevada frecuencia de interacciones potenciales, presentes en más del 60% de los pacientes. Uno de los factores de riesgo relacionado con una mayor tasa de interacciones potenciales en población VIH fue el tratamiento con un IP potenciado, con prevalencias globales entre el 27 y 40%<sup>10-12</sup>. Esta diferencia puede explicarse debido a que analizamos medicación domiciliar y medicación hospitalaria en conjunto.

La edad superior a 65 años fue una de las variables que aumentaron la probabilidad de tener interacciones potenciales en el análisis multivariable. En una cohorte española envejecida (>65 años) de pacientes VIH se observó que el número de interacciones potenciales aumenta con el número de fármacos prescritos y con la utilización de un IP en el esquema antirretroviral<sup>13</sup>. Además, observamos que el ingreso en UCI se comporta como una variable independiente asociada a presentar interacciones potenciales con una probabilidad de 9 veces mayor frente a un paciente no grave. En un estudio de interacciones potenciales llevado a cabo en la unidad de críticos, la presencia de interacciones potenciales fue atribuida a la edad (>60 años) y al número de fármacos prescritos<sup>14</sup>. Precisamente, el número de fármacos prescritos fue otra variable predictora de aparición de interacciones potenciales, coincidiendo con lo descrito anteriormente en la literatura<sup>15,16</sup>.

La budesonida inhalada fue el fármaco con más frecuencia de interacción con LPV/r en nuestra cohorte. Como consecuencia observamos que la enfermedad respiratoria se comportó como un factor de riesgo asociado a padecer interacciones. Otra comorbilidad con elevada probabilidad de interacción fue el trastorno psiquiátrico. Un grupo de fármacos habitualmente involucrados en interacciones potenciales por su metabolismo hepático (CYP 3A4), en población VIH, fueron los medicamentos utilizados en desórdenes psiquiátricos<sup>17</sup>. En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes mostraron antecedentes cardiovasculares. Esta alta prevalencia se explica debido a que incluimos la hipertensión arterial dentro de este grupo. La infección por COVID-19 está asociada a alteraciones de la hemostasia, que pueden implicar un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular tromboembólica<sup>18</sup>. Por lo tanto, se recomienda mantener la anticoagulación y antiagregación siempre que no se asocien a episodios hemorrágicos. Se debe seleccionar el agente anticoagulante o antiagregante adecuado y compatible con LPV/r y en caso de contraindicación, valorar no iniciar o interrumpir LPV/r ([tabla 2](#))<sup>19</sup>.

El LPV/r tiene capacidad moderada de ralentizar la repolarización cardíaca y de prolongar del intervalo QT<sup>5</sup>. Además, la hidroxiclороquina y la azitromicina, fármacos utilizados actualmente en combinación con LVP/r para el tratamiento de la COVID 19, también prolongan el QT, aumentando el riesgo de arritmia ventricular (torsade de pointes). Por lo tanto, es recomendable monitorizar el intervalo QT en aquellos pacientes con factores de riesgo, evitando fármacos que prolonguen QT en la medida de lo posible<sup>20</sup>.

La dislipemia fue otra variable independiente asociada a presentar interacciones potenciales con LPV/r en nuestro estudio. La simvastatina y atorvastatina fueron 2 de los fármacos con mayor frecuencia de interacción, responsables de la anterior asociación. En el paciente VIH también es recurrente la hipercolesterolemia y la interacción IP-estatinas<sup>21</sup>. Por otro lado, actualmente no hay suficiente evidencia que demuestre que las estatinas son beneficiosas o perjudiciales en COVID-19. Por lo tanto, debido a que la enfermedad cardiovascular previa se asocia a un peor pronóstico de COVID-19<sup>22</sup>, la capacidad inmunomoduladora de las estatinas en la respuesta inmune<sup>23</sup> y su beneficio previo en neumonías virales<sup>24</sup> se puede valorar mantener las estatinas según indicación, ajustando la dosis o seleccionando las que están libres de interacción con LPV/r ([tabla 3](#)).

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En el cribado de las interacciones nos encontramos ligeras discrepancias en algunas interacciones, entre las diferentes bases de datos, lo cual puede dificultar establecer recomendaciones. Por otro lado, las bases de datos describen interacciones entre dos fármacos, mientras que el cribado se realiza con múltiples combinaciones que pueden tener un efecto sumatorio no contabilizado, como es la interacción farmacodinámica, prolongación del QT.

**Tabla 2**  
Listado de interacciones potenciales registradas asociadas a LPV/r por fármaco, grupo terapéutico, gravedad, frecuencia, mecanismo de interacción, efecto y recomendación

Fármaco (ATC)	Nivel de riesgo	N (%)	Mecanismo	Efecto	Recomendación <sup>a</sup>
<i>Antieméticos</i>					
Domperidona	X	3 (0,82)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación de QT	↑ Cf. Riesgo toxicidad cardiovascular, arritmia ventricular (TdP)	Contraindicado. Valorar cambio a metoclopramida
<i>Antidiabéticos</i>					
Glibenclamida	C	2 (0,54)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup>	↑ Cf. Riesgo de hipoglucemia	Reducir dosis. Monitorizar glucosa.
Gliclazida	C	1 (0,27)	Inducción de CYP2C9 y 2C19 <sup>b</sup>	↓ Cf. Riesgo de hiperglucemia	Aumentar dosis. Monitorizar glucosa.
Repaglinida	C	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4 e inhibición del transportador OATP1B1.	↑ Cf. Riesgo de hipoglucemia	Reducir dosis. Monitorizar glucosa.
Canagliflozina	D	1 (0,27)	Inducción de UGT1A9 y 2B4	↓ Cf. Riesgo de hiperglucemia	Si FG>60 ml/min, aumentar dosis hasta 200 mg o 300 mg. Monitorizar glucosa. Si FG<60 ml/min, valorar otro antidiabético.
<i>Anticoagulantes</i>					
Apixaban	D	5 (1,36)	Inhibición de CYP3A4. Inhibición de glicoproteína-P	↑ Cf. Riesgo de sangrado	Cambio a HBPM a dosis terapéuticas.
Rivaroxaban	X	3 (0,82)			Contraindicado. Cambio a HBPM a dosis terapéuticas.
Edoxaban	D	3 (0,82)	Inhibición de glicoproteína-P		Reducir dosis a 30 mg o cambio a HBPM a dosis terapéuticas.
Acenocumarol	C	11 (2,99)	Inducción de CYP2C9	↓ Cf. Riesgo trombótico	Cambio a HBPM a dosis terapéuticas.
<i>Antiagregantes</i>					
Clopidogrel	C	15 (4,08)	Inhibición de CYP3A4, (2B6, 2C9 y 1A2) <sup>b</sup>	↓ Cf (metabolito activo). Riesgo trombótico	Cambio a AAS (monoterapia), cambio a prasugrel (terapia dual)
Ticagrelor	X	2 (0,54)	Inhibición de CYP3A4	Cf. Riesgo de sangrado	Contraindicado. Cambio a AAS en monoterapia, cambio a prasugrel (terapia dual)
<i>Antihipertensivos</i>					
Doxazosina	D	4 (1,09)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de hipotensión	Reducir dosis. Monitorizar TA
Amlodipino	C	24 (6,52)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación PR	↑ Cf. Riesgo de hipotensión y bloqueo AV	Reducir dosis 50%. Monitorizar TA y ECG.
Nifedipino	D	5 (1,36)			Reducir dosis. Monitorizar TA y ECG.
Manidipino	D	3 (0,82)			Reducir dosis. Monitorizar TA y ECG.
Lercanidipino	X	2 (0,54)			Contraindicado. Cambio a amlodipino con reducción de 50% dosis.
<i>Otros fármacos cardiovasculares</i>					
Digoxina	D	2 (0,54)	Inhibición de glicoproteína-P. Prolongación PR	↑ Cf. Riesgo de intoxicación digitalica	Reducir dosis entre 30-50% o reducir frecuencia. Monitorizar digoxinemia.
Ivabradina	X	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de bradicardia	Contraindicado.
Ranolazina (C01EB18)	X	2 (0,54)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación de QT	↑ Cf. Riesgo de bradicardia, hipotensión, arritmia ventricular (TdP)	Contraindicado.
<i>Antiarrítmicos</i>					
Amiodarona	X	5 (1,36)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación QT	↑ Cf. Riesgo de arritmia ventricular	Contraindicado. Monitorización estrecha, ECG
Flecainida	X	1 (0,27)			
Propafenona	X	3 (0,82)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup>		Monitorización estrecha, ECG
Diltiazem	D	2 (0,54)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación PR	↑ Cf. Riesgo de bloqueo AV, bradicardia y aumento efecto inotrope negativo	Reducir dosis. ECG.
Verapamilo	D	6 (1,63)			
<i>Hipolipemiantes (estatinas)</i>					
Atorvastatina	D	26 (7,07)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de toxicidad hepática y rabdomiólisis	Dosis máxima 20 mg

Tabla 2 (continuación)

Fármaco (ATC)	Nivel de riesgo	N (%)	Mecanismo	Efecto	Recomendación <sup>a</sup>
Lovastatina	X	1 (0,27)			Contraindicado. Cambio a pravastatina o pitavastatina Contraindicado. Cambio a pravastatina o pitavastatina Dosis máxima 10 mg
Simvastatina	X	35 (9,51)			
Rosuvastatina	D	3 (0,82)	Inhibición de transportadores BCRP y OATP1B1		
<i>Urológicos</i>					
Tamsulosina	X	18 (4,89)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup>	↑ Cf. Riesgo de hipotensión	Dosis máxima de 0,4 mg/día. Monitorizar TA
Solifenacina	D	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4.	↑ Cf. Riesgo de toxicidad anticolinérgica	Dosis máxima 5 mg/día. Monitorizar efectos anticolinérgicos
<i>Corticoides</i>					
Metilprednisolona	D	23 (6,25)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de síndrome de Cushing	Reducir dosis
Prednisona	C	5 (1,36)			
Dexametasona	D	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4 (LPV/r) Inducción de CYP3A4 (dexametasona)	↓ LPV/r. Disminución eficacia	
<i>Antimicrobianos</i>					
Claritromicina	D	6 (1,63)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación QT	↑ Cf. Riesgo de arritmia ventricular (TdP)	Si FG 30-60 ml/min, reducir dosis a 500 mg/24h Si FG <30 ml/min, reducir a dosis a 250 mg/24h
Metronidazol	X	1 (0,27)	Solución oral de LPV/r contiene alcohol.	Riesgo reacción disulfiram	Contraindicado con la solución oral. No comprimidos
<i>Antiestrógenos</i>					
Tamoxifeno	D	3 (0,82)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup>	↓ CMA. Disminución efecto modulador estrogénico	
<i>Relajantes musculares</i>					
Fentanilo iv	D	4 (1,09)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de depresión respiratoria	Reducir dosis a 25-50mcg/h. Monitorizar dolor (ANI, NOL)
Midazolam iv	D	24 (6,52)		↑ Cf. Riesgo de depresión respiratoria y exceso de sedación.	No superar >25 mg/kg/h). Monitorizar profundidad de sedación (BIS).
<i>Analgésicos opioides</i>					
Fentanilo oral/parche	D	2 (0,54)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de sedación y depresión respiratoria.	Reducir dosis
Oxicodona	D	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup>	↑ Cf. Riesgo de sedación y depresión respiratoria.	
<i>Anticonvulsivantes</i>					
Carbamazepina	D	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4 (LPV/r)	↑ Cf. Riesgo de toxicidad SNC.	Administrar LPV/r, mínimo 2 veces al día y valorar aumentar dosis. Monitorizar niveles de carbamazepina y ajustar dosis.
Fenitoína	D	1 (0,27)	Inducción de CYP3A4 (carbamazepina) Inducción CYP2C9 y 2C19 (LPV/r)	↓ LPV/r. Disminución efecto antiviral ↓ Cf. Disminución efecto anticonvulsivante	Administra LPV/r, mínimo 2 veces al día y valorar aumentar dosis. Monitorizar niveles de fenitoína y ajustar dosis
Clonazepam	D	5 (1,36)	Inducción de CYP3A (fenitoína) Inhibición de CYP3A4	↓ LPV/r. Disminución efecto antiviral ↑ Cf. Riesgo de sedación y somnolencia.	Reducir dosis
<i>Hipnótico/sedantes</i>					
Alprazolam	D	10 (2,72)	Inhibición de CYP3A4 y glicoproteína-P	↑ Cf. Riesgo de sedación y depresión respiratoria.	Iniciar dosis baja y subir según necesidad.
Clorazepato	C	3 (0,82)			Reducir dosis.
Diazepam	D	15 (4,08)	Inhibición de CYP3A4 y C219 <sup>b</sup>		Evitar. Reducir dosis.
<i>Neurolépticos</i>					
Haloperidol	D	8 (2,17)	Inhibición de CYP3A4, 2D6 <sup>b</sup> y glucuronidación (UGT2B7>1A4 y 1A9). Prolongación QT.	↑ Cf. Riesgo de toxicidad SNC. Riesgo de arritmia ventricular (TdP)	Evitar en ancianos. Reducir dosis. Monitorizar efectos SNC. ECG.

Tabla 2 (continuación)

Fármaco (ATC)	Nivel de riesgo	N (%)	Mecanismo	Efecto	Recomendación <sup>a</sup>
Quetiapina	D	11 (2,99)	Inhibición de CYP3A4 y 2D6 <sup>b</sup> . Prolongación QT		Evitar en ancianos. En esquizofrenia en pacientes jóvenes con dosis altas, valorar reducir 1/6 de la dosis. Monitorizar efectos SNC. ECG
<i>Antidepresivos</i> Trazodona	D	6 (1,63)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación QT	↑ Cf. Riesgo de toxicidad en SNC, gástrica y cardiovascular.	Reducir 50-75% dosis
<i>Terapia inhalada</i> Budesonida	D	42 (11,41)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo de síndrome de Cushing.	Dosis máxima 2 inhalaciones/12h. Valorar beclometasona
Fluticasona	D	1 (0,27)			Reducir dosis. Valorar beclometasona
Salmeterol	X	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4. Prolongación de QT	↑ Cf. Riesgo toxicidad cardiovascular: taquicardia y arritmia ventricular (TdP)	Contraindicado. Valorar salbutamol
<i>Antihistamínicos</i> Ebastina	D	1 (0,27)	Inhibición de CYP3A4	↑ Cf. Riesgo somnolencia, xerostomía y cefalea	Reducir dosis. Valorar dexclorfeniramina

AAS: ácido acetilsalicílico; ANI: "analgesia nociception index"; AV: aurículoventricular; Cf: concentración de fármaco; CMA: concentración metabolito activo; CYP: citocromo P450; ECG: electrocardiograma; FG: filtrado glomerular; HBPM: heparina bajo peso molecular; LPV/r: lopinavir/ritonavir; NOL: "nociception index level"; PR: intervalo PR; QT: intervalo QT; SNC: sistema nervioso central; TA: tensión arterial; TdP: torsade de pointes; UGT: UDP-glucuronil transferasas.

<sup>a</sup> Recomendaciones para el tratamiento concomitante con LPV/r.

<sup>b</sup> A concentraciones terapéuticas el LPV/r no inhibe: CYP2D6, 2C9, 2C19, 2CE1, 2B6 y 1A2.

Tabla 3

Análisis de regresión logística binaria univariable. Variables asociadas a presentar  $\geq 1$  interacciones potenciales con LPV/r en paciente con la COVID-19

	n (%)	Interacciones potenciales n (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Edad $\geq 65$ (vs. < 65 años)	159 (44)	129 (57,3)	4,74 (2,93-7,70)	0,000
Ingreso en UCI (vs. no)	44 (12)	42 (18,7)	15,38 (3,66-64,64)	0,000
Numero de fármacos prescritos (vs. $\leq 10$ fármacos)				
11-15	135	125 (55,6)	15,90 (7,93-31,90)	0,000
>15	27	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>
Polimedicados (vs. no)	66 (18,2)	61 (27,1)	9,75 (3,8-24,95)	0,000
Enfermedad previa (vs. no)				
Cardiovascular	165 (45,7)	133 (59,1)	4,71 (2,92-7,57)	0,000
Dislipemia	114 (31,6)	96 (42,7)	4,87 (2,78-8,55)	0,000
Respiratoria	45 (12,5)	37 (16,4)	3,15 (1,42-6,98)	0,005
Genitourinaria	42 (11,6)	33 (14,7)	2,42 (1,12-5,24)	0,024
Diabetes mellitus	41 (11,4)	36 (16)	4,99 (1,9-13,05)	0,001
Psiquiátrica	41 (11,4)	36 (16)	4,99 (1,9-13,05)	0,001

UCI: unidad de cuidados intensivos.

<sup>a</sup> Todos los pacientes con >15 fármacos presentaron  $\geq 1$  interacciones potenciales.

Como conclusión, los pacientes COVID-19 en tratamiento con LPV/r están expuestos a tener una alta prevalencia de interacciones potenciales, comportándose como factores de riesgo asociados a la edad (>65), el ingreso en UCI, la enfermedad previa respiratoria, psiquiátrica y la dislipemia y el número de fármacos prescritos. El conocimiento del perfil de interacciones potenciales en paciente COVID-19 en tratamiento con LPV/r y su tratamiento adecuado, pueden mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos. La colaboración entre farmacéuticos hospitalarios y clínicos es fundamental para el abordaje y tratamiento integral de la pandemia por COVID 19.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Documento del Ministerio de Sanidad. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) 17.20.2020. [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCovChina/documentos.htm>.

2. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92:556–63. <http://dx.doi.org/10.1092/jmv.25729>.
3. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
4. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63:769–802. [10.2165/11204950-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11204950-000000000-00000).
5. Ficha técnica de Kaletra®. [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172006/FT\\_01172006.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172006/FT_01172006.pdf).
6. Pedrós Cholvi C, Maria Arnau de Bolós J. Interacciones farmacológicas en geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43:261–3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x\(08\)1-07119](http://dx.doi.org/10.1016/s0211-139x(08)1-07119).
7. Herramienta online de interacciones medicamentosas de Lexicomp® Drug Interactions (Uptodate®) [consultado 10 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/drug-interactions>.
8. Herramienta online de interacciones medicamentosas de la Universidad de Liverpool. HIV drugs interactions. [consultado 10 Abr 2020]. Disponible en: [www.HIV-druginteractions.org](http://www.HIV-druginteractions.org) (Versión 20. Marzo. 2020).
9. Herramienta online de interacciones medicamentosas de la Universidad de Liverpool. Interactions with experimental COVID-19 Therapies. [consultado 10 Abr 2020]. Disponible en: [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org). (Versión 20 Marzo. 2020).

10. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2010;50:1419–21, <https://doi.org/10.1086/496521>.
11. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15:413–23, 10.3851/IMP.1540.
12. Tseng A, Foisy M. Important Drug-Drug Interactions in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy: An Update on New Interactions Between HIV and Non-HIV Drugs. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:67–82, <https://doi.org/10.1007/s11908-011-10229>.
13. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp*. 2017;41(5):618–624. DOI: 10.7399/fh.10778.
14. Hernández M, Tribiño G, Bustamante C. Characterization of potential drug drug interactions in patients hospitalized in the intensive care unit of a tertiary hospital in Bogotá. *Biomedica*. 2018;38:407–16, 10.7705/biomedica.v38i4.3884.
15. Elanjian S, Gora ML, Symes LR. Methods used by pharmacy departments to identify drugs interactions. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50:2546–9.
16. Buca C, Farca A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, et al. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in Hospitalized patients? *Eur J Intern Med*. 2013;24:27–33, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.09.011>.
17. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham AM. Drug-drug Interactions and Clinical Considerations With Co-Administration of Antiretrovirals and Psychotropic Drugs. *CNS Spectr*. 2019;24:287–312, <http://dx.doi.org/10.1017/S109285291800113X>.
18. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7, 10.1111/jth.14768.
19. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
20. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149:139–52, 10.1177/1715163516641136.
21. Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, Taburet AM. Drug-Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:815–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0075-4>.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
23. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of middle east respiratory syndrome infection. *mBio*. 2015;6:e01120–1215, 10.1128/mBio.01120–15.
24. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205:13–9, 10.1093/infdis/jir695.