

FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES VIH+ MONITORIZADOS

López E¹, Cabrera S², Santos D³, López R⁴, Domínguez-Gil A^{1,3}, García MJ³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca; ² Instituto de Farmacia, Universidad Austral de Chile; ³Dpto de Farmacia y Tec. Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca; ⁴Servicio de Bioquímica, Hospital Clinic de Barcelona.

OBJETIVO

Desarrollar dos modelos farmacocinéticos poblacionales de lopinavir (LPV) y ritonavir (RTV) (Kaletra®), en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral, analizando las covariables que influyen en la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos de ambos fármacos.

MATERIAL Y MÉTODOS

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- 198 pacientes VIH+ en tratamiento con LPV/RTV.
- 954 muestras de concentraciones plasmáticas:
 - ✓ 539 al final del intervalo posológico.
 - ✓ 415 procedentes de 62 curvas de perfiles cinéticos.



ANÁLISIS

- Cuantitativo: HPLC-UV.
- Farmacocinético: NONMEM (Foce, Laplace).
- Estadístico: SPSS.

COVARIABLES ESTUDIADAS

- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Altura.
- Índice de masa corporal (IMC).
- Concentración mínima de RTV (RTC).
- Bilirrubina total.
- Co-infección con hepatitis C.
- Coadministración con atazanavir (ATV), tenofovir y/o saquinavir (SQV).



RESULTADOS

- Ambos fármacos se ajustan adecuadamente a un modelo monocompartimental con constante de absorción y eliminación de primer orden y tiempo de latencia.
- Modelo final para LPV y RTV respectivamente:

PARÁMETROS ESTIMADOS	CV (%)
$CL/F_{LPV} (L/h) = 0,29 * IMC * e^{-0,48 * RTC} * e^{-0,34 * ATV}$	26,9
$V/F_{LPV} (L) = 170$	72,5
$Ka_{LPV} (h^{-1}) = 0,68$	44,7
$t \text{ latencia}_{LPV} (h) = 0,69$	52,1
Variabilidad residual (mg/L) = 1,8	

PARÁMETROS ESTIMADOS	CV (%)
$CL/F_{RTV} (L/h) = 2,15 * CL/F_{LPV} * 1,25^{SQV}$	30,07
$V/F_{RTV} (L) = 303$	86,02
$Ka_{RTV} (h^{-1}) = 2,06$	65,12
$t \text{ latencia}_{RTV} (h) = 2,44$	52,1
Variabilidad residual (mg/L) = 0,12	

CONCLUSIONES

- El CL_{LPV} parece correlacionarse mejor con el IMC que con el peso del paciente al presentar una menor variabilidad interindividual (34,6 % vs 36,1 %).
- El descenso en el CL_{LPV} debido a la presencia de RTV puede relacionarse con la $C_{min_{RTV}}$.
- El tratamiento concomitante con ATV disminuye el CL_{LPV} aproximadamente un 30%.
- El CL_{LPV} influye significativamente en la eliminación de RTV, relacionándose directamente los CL de ambos fármacos.
- La administración conjunta de SQV incrementa un 25% el CL_{RTV} .
- Los modelos desarrollados para estos fármacos antirretrovirales podrían ser de utilidad para describir su perfil cinético y realizar ajustes posológicos utilizando métodos Bayesianos.