

# FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DE LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES VIH+ MONITORIZADOS

López E<sup>1</sup>, Cabrera S<sup>2</sup>, Santos D<sup>3</sup>, López R<sup>4</sup>, Domínguez-Gil A<sup>1,3</sup>, García MJ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca; <sup>2</sup> Instituto de Farmacia, Universidad Austral de Chile; <sup>3</sup>Dpto de Farmacia y Tec. Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca; <sup>4</sup>Servicio 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.