



Farmacología de los Antirretrovirales

Dra. Olatz Ibarra
(Hospital de Galdakao)

[FÁRMACOS DISPONIBLES: FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA]

Los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad actúan en dos niveles del ciclo replicativo del VIH: inhiben la transcriptasa inversa, bloqueando la síntesis de la cadena ADN viral e inhiben la proteasa del VIH, evitando la formación de proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de partículas virales maduras. El genoma del VIH está formado por aproximadamente 10.000 nucleótidos, por lo que la transcriptasa inversa (TI) debe completar 20.000 reacciones de incorporación de nucleótido para generar ADN a partir de una molécula de ARN; la inhibición de cualquiera de estos 20.000 pasos conduce a una infección abortiva, por ello la transcripción inversa es una de las dianas terapéuticas más importante.

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (ITIAN): Zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleótidos (ITIANt): Tenofovir.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos (ITINN): Efavirenz, Nevirapina.
- Inhibidores de la proteasa (IP): Indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir.



Farmacodinamia

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN)

Están comercializados en España seis análogos de nucleósido: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir. Los ITIAN presentan similitud estructural con los 2'-desoxinucleósidos naturales, por ello reciben el nombre de análogos de los nucleósidos. Compiten tanto con las bases purínicas (adenosina, guanosina, inosina), como pirimidínicas (citosina y timidina).

Son profármacos que requieren activación intracelular previa. Se fosforilan en el interior del citoplasma por la

Tabla 1.

Relación entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para los distintos antirretrovirales.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL® PRESENTACIONES	DOSIS RECOMENDADA (adultos)
Zidovudina (AZT)	Retrovir® y Zidovudina Combino Pharm. Cápsulas: 100, 250 mg; comprimidos: 300 mg; Solución oral: 10 mg/ml; vial iv: 10 mg/ml.	250-300 mg bid.
Didanosina (ddI)	Videx® comprimidos tamponados: 25, 50, 100, 150 y 200 mg. Cápsulas entéricas: 125, 200, 250 y 400 mg; Solución oral: 5 y 10 mg/ml.	< 60 Kg: 250 mg qd. 125 mg bid. > 60 Kg: 400 mg qd. 200 mg bid.
Zalcitabina (ddC)	Hivid® comprimidos de 0,75 mg.	0,75 mg tid.
Estabudina (d4T)	Zerit® cápsulas: 15, 20, 30 y 40 mg; Solución oral: 1 mg/ml.	< 60 Kg: 30 mg bid. > 60 Kg: 40 mg bid.
Lamivudina (3TC)	Epivir® comprimidos. 150 y 300 mg; Solución oral: 10 mg/ml.	150 mg bid. 300 mg qd.
Abacavir (ABC)	Ziagen® comprimidos: 300 mg; Solución oral: 20 mg/ml.	300 mg bid.
AZT / 3TC	Combivir® comprimidos: 300/150 mg.	1 comp. bid.
AZT / 3TC / ABC	Trizivir® comprimidos: 300/150/300 mg.	1 comp. bid.
Tenofovir (TDF)	Viread® comprimidos: 300 mg.	300 mg qd.
Efavirenz (EFV)	Sustiva® cápsulas: 20, 100 y 200 mg.	600 mg qd.
Nevirapina	Viramune® comprimidos: 200 mg; Suspensión 10 mg/ml.	200 mg bid. (di: 200 mg qd 14 días).
Indinavir (IDV)	Crixivan® 200 y 400 mg.	800 mg tid.
Ritonavir (RTV)	Norvir® cápsulas: 100 mg; Solución oral 80 mg/ml.	600 mg bid (=7,5 ml). Escalada de dosis.
Saquinavir (SQV)	Invirase® cápsulas gelatina dura: 200 mg. Fortovase® cápsulas gelatina blanda: 200 mg.	I: 600 mg tid. F: 1200 mg tid.
Nelfinavir (NFV)	Viracept® comprimidos: 250 mg; Polvo (1 g= 50 mgNFV).	750 mg tid o 1250 mg bid.
Amprenavir (APV)	Agenerase® cápsulas: 50 y 150 mg; Solución oral: 15 mg/ml.	600 mg/RTV 100 mg bid. 1200 mg bid. 1200 mg/RTV 200 mg qd.
Lopinavir (LPV) / Ritonavir	Kaletra® cápsulas: 133/33 mg; Solución oral: 80/20 mg/ml.	400/100 mg bid. 533/133 mg bid con NVP, EFZ.

Iv: Intravenoso. qd: Una vez al día. bid: Dos veces al día. tid: Tres veces al día. Di: Dosis inicial. I: Invirase®. F: Fortovase®. NVP: Nevirapina.

acción de enzimas celulares, convirtiéndose en nucleótidos (forma trifosfato). Debido a la similitud con los nucleótidos naturales, compiten en la incorporación a la cadena de ADN provírico nascente, proceso mediado por la transcriptasa inversa. Bloquean la replicación viral en fases preintegrativas, cuando la TI del VIH sintetiza ADN complementario (ADNc) a partir del ARN viral para integrarse posteriormente en el genoma de la célula. Al integrar un análogo de nucleósido trifosforilado se bloquea el proceso de elongación de la hebra del ADNc, porque no disponen del grupo oxidrilo en posición 3' para la formación de puentes fosfodiéster y por lo tanto, actúan como terminadores de cadena. Por lo tanto actúan de dos maneras, inhibiendo competitivamente la incorporación del nucleótido y finalizando la formación de ADN viral.

Presentan ligera limitación como clase debido a su potencia comparativa baja, debida en parte a la necesidad de actividad intracelular y también a la inhibición competitiva frente a abundantes sustratos naturales. La activación supone un factor limitante de la velocidad de producción de fármacos activos, así como una fuente potencial de interacción de tipo antagonista con otros fármacos, como ocurre entre la estavudina y zidovudina, que compiten por la misma vía de activación.

El efecto adverso grupo- específico más importante de los ITIAN es la acidosis láctica y esteatosis hepática de incidencia baja pero que puede ser mortal, probablemente relacionada con la toxicidad mitocondrial.

ZIDOVUDINA = AZT = Azidotimidina

Se sintetizó en 1964 y se utilizó con poco éxito, en el tratamiento de tumores. En 1987 fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH. Su estructura química es la 3'-azido-2'3'-didesoxitimidina, análogo de timidina. Sufre trifosforilación en el citoplasma por la timidinkinasa celular y la forma ZDV trifosfato actúa como inhibidor competitivo de timidina trifosfato. Su actividad antivírica es fundamentalmente a nivel de los linfocitos T activados, y en menor grado, en los monocitos y macrófagos infectados.

Su biodisponibilidad oral es de 65-70% y no requiere restricciones alimentarias. La vida media plasmática es de 1 hora y la intracelular de 3h, ello permite una frecuencia de administración de 2 ó 3 veces al día. La dosis habitual es de 250- 300mg cada 12 horas. Atraviesa bien la placenta y también la barrera hematoencefálica, alcanzándose niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo (concentración 55% de la plasmática). Tiene metabolismo hepático por glucuronidación en un 75%; el 25% restante se elimina por el riñón, necesitando ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR).

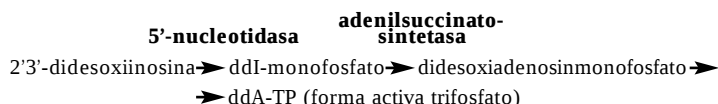
La combinación de ZDV con estavudina está contraindicada, porque comparten la misma fosfoquinasa celular necesaria para la activación (interacción farmacodinámica). Uso en determinadas situaciones:

- Trombocitopenia: ZDV recuperación rápida de la cifra de plaquetas en pacientes con trombopenia.
- Complejo demencia- SIDA: El ZDV tiene buena difusión a través de la barrera hematoencefálica, por lo que se usa en pacientes con afectación neurológica compatible con encefalitis por VIH.
- Prevención de la transmisión vertical (estudio ACTG 076) y en la profilaxis post-exposición accidental.

33

DIDANOSINA (ddI)

Es la 2'3'- didesoxiinosina, análogo nucleósido de la purina: inosina. Fue el segundo antirretroviral aprobado por la FDA. Presenta un mecanismo de acción más complejo que los nucleósidos pirimidínicos (AZT, ddC, d4T). Penetra en la célula por difusión pasiva, inicialmente se transforma en ddI-monofosfato, mediante la 5'-nucleotidasa; después se convierte en didesoxiadenosinmonofosfato, por las enzimas adenilsuccinato-sintetasa/ liasa.



La forma activa tiene una semivida intracelular superior a 12 horas y actúa inhibiendo la TI por inhibición competitiva

actuando como terminador de cadena, bloqueando la elongación. Es activo en todas las fases del ciclo celular, por estar siempre presentes las enzimas citoplasmáticas necesarias para su activación.

Actualmente existen dos tipos de presentaciones, los comprimidos tamponados (CT) y las cápsulas gastrorresistentes (CGR). Los CT llevan un tampón alcalino porque la absorción gástrica se reduce cuando disminuye el pH del estómago; lo que supone importantes problemas de tolerancia e interacción a nivel digestivo, por lo que se desarrolló la nueva presentación en CGR que mejora la tolerancia y presenta una biodisponibilidad mayor. La biodisponibilidad por vía oral es muy variable y depende de la formulación del fármaco, de la acidez gástrica y de la existencia o no de alimentos en el estómago. Los alimentos disminuyen su absorción, por lo que se recomienda administrarlo en ayunas. Se dosifica en función del peso, 400mg al día en adultos de más de 60kg y 250 mg/ día en pacientes de peso menor.



La vida media del ddI en plasma es inferior a una hora; la semivida intracelular en cambio es de 25- 40 h, permitiendo una administración de dos veces al día e incluso una única diaria. La escasa unión a proteínas plasmáticas (5%) hace que el ddI se distribuya adecuadamente en los tejidos y pasa pobremente a través de la barrera hematoencefálica y placentaria.

La eliminación es a partes iguales tanto renal como hepática (por la vía metabólica de las purinas, degradándose en hipoxantina y ácido úrico), de manera que requiere ajuste de dosis en IR e IH. Se ha utilizado en asociación con hidroxiurea porque mejora su perfil farmacodinámico, debido a su efecto inhibidor sobre la producción de dATP (el nucleótido competidor natural del ddI).

ZALCITABINA (ddC)

Es la 2'3'-didesoxicitina, análogo de la citidina. Tiene un uso muy restringido en la actualidad, debido a que presenta una estrecha ventana terapéutica (toxicidad) que obliga a utilizar dosis bajas del fármaco con un escaso beneficio clínico.

Su mecanismo de acción es similar a otros ITIAN. Su biodisponibilidad oral es buena (85- 88%), con eliminación principalmente renal. La dosis habitual es de 0,75 mg cada 8 horas, en ayunas porque los alimentos disminuyen su absorción.

ESTAVUDINA (d4T)

Es la 2'3'-didehidro-3'deoxitimidina, análogo de la timidina. Sufre trifosforilación en la célula, la forma activa compite con la timidina- trifosfato y bloquea la elongación del ADN. Inhibe la replicación viral fundamentalmente en células activadas, tanto en linfocitos como en macrófagos. Posee una estructura similar al AZT y comparte la misma quinasa celular; dada la mayor afinidad del AZT por esta enzima, presenta cierto efecto antagonístico y está contraindicada la asociación.

Su biodisponibilidad oral es del 90%. Alcanza concentraciones similares a AZT en el LCR y atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Su vida media plasmática es de 1,5 h y la intracelular de 3,5 h. Se dosifica en función del peso, 40 mg cada 12 horas en pacientes con un peso superior a 60 kg y 30mg en el resto.

El 60% del fármaco se elimina por vía hepática (mismo metabolismo que nucleótidos naturales) y el 40% sin modificar por vía renal, necesitando ajuste de dosis en IR.

LAMIVUDINA (3TC)

Es la 2'3'-dideoxi-3'-tiacitidina, análogo de la citosina y con mecanismo de acción similar al grupo: difunde pasivamente y necesita ser trifosforilado para ser activo. La inhibición se produce en linfocitos y en células del sistema mononuclear-fagocítico en fase latente. También posee un potente efecto inhibidor frente al virus de la hepatitis B.

Presenta una biodisponibilidad oral del 86% y no se modifica con los alimentos. Tiene una vida plasmática de 2,5 horas e intracelular de 12 horas, permitiendo una dosificación de 150 mg cada 12 horas y de 300mg cada 24 h.

Difunde escasamente a través de la barrera hematoencefálica y se elimina principalmente por la orina (5-10% por metabolismo hepático), siendo necesaria la reducción de dosis en caso de insuficiencia renal. Tiene una barrera genética baja, selecciona cepas resistentes con facilidad (una sola mutación M184V, confiere pérdida de sensibilidad al fármaco). Sinergismo con AZT, d4T, IP y no nucleósidos.

ABACAVIR (ABC)

Es la 2-amino-6ciclopropilamino-9H-purinil-2-cyclopenteno-1-metanol, análogo carbocíclico de la desoxiguanosina. Al igual que los demás ITIAN es un profármaco, dentro de la célula el abacavir pasa a carbovir por un enzima citoplásmica y posteriormente es trifosforilado. El carbovir trifosfato (o guanosin-trifosfato carbocíclico) bloquea la elongación de la cadena ADNc. Presenta un mecanismo de fosforilación enzimática único, por lo que es poco probable que compita con la fosforilación de otros análogos.



Presenta una alta biodisponibilidad por vía oral (83%) y una buena difusión a tejidos, consiguiéndose altas concentraciones en el LCR (alrededor del 30- 40%). Su vida media plasmática es de 1,5h y la intracelular de 3,3 h; permitiendo una dosificación de 300 mg cada 12 h, sin restricciones alimentarias y sin requerimientos hídricos especiales. También tiene cierta actividad frente al virus de la hepatitis B.

Su metabolismo es principalmente hepático (90%), por glucuronoconjugación y carboxilación. Los metabolitos inactivos resultantes se eliminan por vía renal. Su reacción adversa más característica es la reacción de hipersensibilidad que ocurre en el 3-5% de los pacientes.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIANt)

Adefovir es un análogo de nucleótido, no autorizado por la FDA en el tratamiento del VIH, por presentar una actividad modesta con bastante toxicidad (toxicidad renal a dosis

terapéuticas). Actualmente se ha comercializado a dosis menores para el tratamiento del VHB.

TENOFOVIR

Se administra por vía oral como profármaco en forma de “disoproxil fumarato (DF)” y con alimentos, para mejorar su biodisponibilidad (biodisponibilidad de 25% en ayunas y 40% con alimentos). Las esterasas séricas y tisulares lo convierten en tenofovir que es un análogo nucleotídico de la adenosina monofosfato. Necesita ser bifosforilado dentro de la célula para ser activo y tras la activación bloquea la actividad de TI y la elongación del ADNc viral, igual que los ITIAN.

Vida media intracelular es mayor de 30 horas, que permite la administración en una sola vez al día de 245 mg de tenofovir (igual a 300 mg de fumarato), con alimentos.

La administración concomitante con didanosina (tanto comprimidos tamponados, como cápsulas gastroresistentes) produce un aumento en la exposición sistémica del ddI, sin afectar la farmacocinética del tenofovir.

Tenofovir es eliminado principalmente por el riñón (70-80%) de forma inalterada. Es un fármaco bien tolerado y las reacciones adversas más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (diarreas, náuseas, vómitos) e hipofosfatemia.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (ITINN)

Actúan inhibiendo la enzima transcriptasa inversa. No necesitan ser fosforilados para su activación y no se incorporan a la cadena de ADN en formación, sino que actúan por unión no competitiva en un lugar cercano al centro catalítico de la enzima.

Son estructuralmente distintos entre sí. Como ventaja presentan un índice terapéutico amplio, alcanzándose niveles

plasmáticos muy superiores a la concentración inhibitoria del virus, pero por debajo de niveles tóxicos. La rápida aparición de resistencias es una de sus limitaciones.

NEVIRAPINA

Es derivado de la dipiridodiazepinona. Inhibe la TI del VIH-1, pero no actúa sobre el VIH-2. Se une al enzima en los residuos de tirosina en las posiciones 181 y 188 de la subunidad p66 de la transcriptasa, alterando el sitio catalítico situado en la proximidad e impidiendo la actividad ARN/ADN- polimerasa ARN- dependiente, enlentece la reacción catalítica necesaria para la función de la enzima. Esto explica la acción sinérgica con los análogos de nucleósidos.

Presenta una alta biodisponibilidad oral (> 90%), que no se ve alterada por comidas. Una vida media de 24 horas, lo que permite una o dos administraciones diarias. Posología: 200 mg cada 12 horas. Su carácter lipofílico favorece una amplia distribución, atravesando la barrera placentaria y hematoencefálica (45% de los niveles plasmáticos). Ha demostrado eficacia en la transmisión materno- fetal. Su metabolismo es hepático, a través del citocromo P450. Sufre un proceso de autoinducción metabólica, proceso que se estabiliza en dos semanas.

Como efectos adversos característicos presenta el exantema y la hipertransaminasemia generalmente leves. La incidencia de exantema con la dosis de 400 mg es cercana al 50 %, y alrededor de 10-30 % con la dosis inicial de 200 mg/día durante los primeros 14 días, por ello se recomienda escalonar la dosis.

EFAVIRENZ

Previamente conocido como DMP-266. Inhibe de forma no competitiva la transcriptasa inversa al unirse al bolsillo cercano al sitio catalítico de la enzima.

En principio no presenta restricciones alimentarias, pero una comida rica en grasas aumenta su biodisponibilidad. La

recomendación de administrarla con el estómago vacío, porque la comida aumenta la absorción de efavirenz, puede ser importante en caso de pacientes con toxicidad neurológica, especialmente al inicio del tratamiento. Alcanza su concentración máxima a las 5 horas de la toma. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje alto (>99%), limitando su distribución a distintos compartimentos (en LCR se alcanzan niveles del 1%).

Es metabolizado por el sistema citocromo P450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2B6) y es inductor enzimático. Produce autoinducción enzimática que disminuye la vida media hasta alcanzar unos niveles de 6-10 horas. Los metabolitos se eliminan por orina y heces.

Su efecto adverso más característicos es la toxicidad neurológica, normalmente transitoria, pero que puede obligar a suspender el tratamiento en menos del 3% de los pacientes.

La posología habitual es de 600 mg en una toma diaria, normalmente nocturna para minimizar la toxicidad neurológica.

DELAVIRDINA

Aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH, pero no está disponible en España. Su biodisponibilidad es del 85% por vía oral, presenta una vida media de 6 horas y se une mucho a las proteínas plasmáticas (98 %), con lo que los niveles alcanzados en LCR son muy bajos (0,8 %). Se metaboliza por el citocromo P450, es inhibidor del isoenzima CYP3A4. La posología es de 600 mg cada 12 horas.

Inhibidores de la proteasa (IP)

La proteasa es un homodímero simétrico, formado por dos cadenas idénticas de 99 aminoácidos, esencial en la etapa de maduración viral. Cuando el ADN viral se transcribe se forman unas poliproteínas no funcionales (gap y gag-pol). Para que los viriones maduren es necesario que la proteasa del VIH divida la poliproteína en proteínas más pequeñas y

funcionales, son proteínas estructurales y enzimas virales. La inhibición de la proteasa lleva consigo la formación de partículas virales desorganizadas estructural y funcionalmente, y por tanto, sin capacidad infectante.

Los inhibidores de la proteasa se unen reversiblemente al lugar activo de la enzima y la inhiben de forma competitiva, impidiendo la escisión de los precursores proteicos gag y gag-pol; abortan la maduración y bloquean la infectividad de los nuevos viriones generados (impiden oleadas sucesivas de infección).

Son activos frente a VIH-1 y VIH-2. No necesitan procesamiento intracelular y son activos frente a células infectadas aguda o crónicamente, incluyendo los macrófagos. No tienen efecto sobre células con ADN proviral integrado.

El IC_{50} (concentración de fármaco necesaria para reducir la producción viral al 50%) varía entre 2 y 60 nM. La actividad antiviral se correlaciona con la inhibición de la enzima, aunque la concentración de fármaco necesaria para reducir la actividad del enzima proteasa al 50% (K_i) es menor que la IC_{50} y varía entre 0,1 y 2 nM. Tienen un amplio índice terapéutico.

La biodisponibilidad oral es escasa y varía en función del metabolismo de primer paso hepático (saquinavir el más susceptible); y de los alimentos (comida con elevado contenido graso aumenta la biodisponibilidad, excepto con indinavir que la disminuye y ha de tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera). La unión a proteínas plasmáticas es alta (98%), excepto el indinavir (60%), y dificulta que se alcancen altos niveles intracelulares.

Son metabolizados por los enzimas del citocromo P450, principalmente la isoenzima CYT3A4, por lo que presentan gran número de interacciones medicamentosas. Todos los IP son inhibidores enzimáticos, siendo el ritonavir el más potente, seguido de indinavir, nelfinavir y saquinavir.

Entre los efectos secundarios más característicos de los IP están la intolerancia gastrointestinal, la hiperlipidemia, resistencia a la insulina y alteraciones en la redistribución de grasa corporal o lipodistrofia.

SAQUINAVIR

Existen dos presentaciones en cápsulas dura (Invirase®), de baja biodisponibilidad (4%) y cápsula blanda (Fortovase®), con una biodisponibilidad mayor. La biodisponibilidad mejora en presencia de alimentos. Presenta metabolismo de primer paso por el citocromo P450 hepática e intestinal. Eliminación hepática (88%). La posología es de 600 mg cada 8 horas y asociado al ritonavir 400 mg/400 mg cada 12 horas.

El saquinavir en cápsula blanda presenta una biodisponibilidad mayor y la pauta posológica habitual es de 1200 mg cada 8 horas, pero habitualmente se utiliza asociado al ritonavir para reducir el número de cápsulas al día en pautas de saquinavir/ ritonavir 400/400 mg bid; 1000/100 mg bid y 1600 mg/100-200 mg una vez al día.

Uno de los IP mejor tolerado, sobre todo efectos adversos gastrointestinales.

RITONAVIR

Puede inducir su propio metabolismo, autoinducción, por ello, las dosis deben ser más bajas al inicio, durante las dos primeras semanas de tratamiento. Escalonar la dosis iniciando con una dosis de 300 mg cada 12 horas 3 días; 400 mg cada 12 h 3 días; 500 mg cada 12 horas 3 días y finalmente 600 mg cada 12 horas. Aunque en la actualidad se utiliza más como potenciador o “booster” en asociación con otro IP y no es necesario escalonar la dosis. La biodisponibilidad oral es de 60-70%. Unión a proteínas plasmáticas en un 98%. Difunde bien al tejido linfoide, pero atraviesa mal la barrera hematoencefálica.

Entre las reacciones adversas posibles están las parestesias periorales, alteración del gusto, hiperuricemia, etc.

Tiene metabolismo hepático, como cualquier IP es un inhibidor muy potente del citocromo P450 (CYP3A y CYP2D6). En combinación con otros IP, la inhibición del citocromo P450 CYP3A4 intestinal reduce el metabolismo de primer paso del otro IP, y aumenta la Cmax, y la inhibición del enzima hepático reduce el metabolismo sistémico del fármaco y prolonga la Tmax. Con saquinavir y lopinavir, el efecto más importante del ritonavir es aumentar la Cmax, mientras que para amprenavir, indinavir y nelfinavir el efecto primordial es prolongar la T1/2.

INDINAVIR

Tienen mayor selectividad por VIH-1 que VIH-2. La biodisponibilidad oral es superior al 30 % y los alimentos disminuyen su absorción. Las desventajas son vida media corta (3 administraciones al día) y sus restricciones dietéticas (ayunas o con comida ligera) y la necesidad de beber abundantes líquidos para evitar la nefrolitiasis. Posología: 800 mg cada 8 horas con el estómago vacío, se desaconseja la administración de indinavir en pautas de 1200 mg cada 12 horas. El indinavir disminuye el pH gástrico, lo que puede alterar la absorción del ddI (separar los fármacos 1 hora). La combinación con ritonavir se elimina la necesidad de tomar en ayunas.

NELFINAVIR

La posología habitual es 750 mg cada 8 horas o 1250 mg cada 12 horas. La diarrea es una reacción adversa limitante. Nelfinavir se combina con saquinavir blando, AUC de saquinavir aumenta un 400 %, pero no ha demostrado mayor eficacia. Nelfinavir con ritonavir aumenta la concentración plasmática de nelfinavir y retrasa su eliminación; pero no hay datos suficientes sobre eficacia y seguridad de la combinación.

LOPINAVIR/ RITONAVIR

Ritonavir inhibe el metabolismo del lopinavir, aumentando unas 100 veces el AUC. Coformulado 133,3 mg lopinavir más 33,3 mg de ritonavir. Posología habitual es 3 cápsulas, es decir 100mg/ 400mg de ritonavir/ lopinavir cada 12 horas. Cuando se administra junto a la nevirapina o efavirenz aumentar a 4 cápsulas cada 12 horas. Bien tolerado, toxicidad gástrica.

AMPRENAVIR

A diferencia de los otros IP no presenta restricciones alimentarias ya que los alimentos no influyen su absorción. Utilizar con precaución en pacientes con alergias a sulfamidas.

Recordar que la solución de amprenavir contiene propilenglicol que está contraindicado en el embarazo y utilizar con precaución en insuficiencia renal y hepática. La dosis habitual es de 1200 mg cada 12 horas. En caso de asociar con Efavirenz aumentar la dosis a 1200 mg cada 8 horas. Junto con ritonavir las dosis pueden ser 600mg/100mg de RTV bid o 1200mg/200mg de RTV qd.

Farmacocinética:

Los inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa son intensamente metabolizados tras la ingesta oral. Todos ellos, en mayor o menor medida, son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente el isoenzima CYP3A4, presente en la pared intestinal y el hígado. El ritonavir es una de los más potentes inhibidores del CYP450, por ello se utiliza como potenciador o booster de otros IPs. Si añadimos ritonavir a saquinavir, aumenta el C_{max}, C_{min} y el AUC de saquinavir, porque afecta a nivel de absorción y también de la eliminación. Con indinavir no cambia el C_{max} demasiado, si aumentan en cambio la C_{min} y AUC, porque sobre todo inhibe el metabolismo de indinavir, más que el aumento de su biodisponibilidad oral. El efecto sobre el amprenavir es similar sobretodo aumenta el C_{min}. En cambio el ritonavir no induce cambios sobre la farmacocinética del nelfinavir. En general, afecta la farmacocinética de otros IP, aumentando la C_{min} y también el AUC. El efecto sobre la C_{max} es variable, dependiendo de la dosis de ritonavir y del IP, pero en la mayoría de los casos disminuye o permanece invariable.

Existe una variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos, sobre todo con los IP. Esta variabilidad entre los IP puede deberse a muchos factores como la diferencia interindividual para metabolizar fármacos; el efecto de los alimentos, especialmente cuando el IP no está potenciado por

el ritonavir; el tabaco y el alcohol; otros fármacos que puedan interaccionar; y el sexo.

Razones para la combinación de IP:

- Mejorar la adherencia por disminución del número de dosis diarias, reduciendo el número de comprimidos y eliminando las restricciones alimentarias.
- Compensación de la inducción enzimática (en citocromo P450 CYP3a4) causada por el uso concomitante de nucleósidos como nevirapina y efavirenz.
- Superar la resistencia viral.

Ritonavir también es un potente inhibidor del sistema P-glicoproteína (bomba responsable de sacar el fármaco del compartimiento intracelular), por lo que prolonga la permanencia del fármaco en el compartimiento intracelular, aunque de momento no se conoce su relevancia clínica.

Lopinavir/ ritonavir (ABT-375/r): Coformulada como lopinavir y ritonavir a dosis de 133 mg y 33 mg respectivamente, es la única asociación de IP formulado en una misma cápsula. La dosis estándar son 3 cápsulas (400 mg/100 mg) dos veces al día, que debe aumentarse a 4 cápsulas cada 12 horas cuando se administra junto a nevirapina y efavirenz.

Saquinavir/ ritonavir: Saquinavir duro: 400 mg/400 mg dos veces al día. La limitación de esta combinación es la tolerancia al ritonavir. Saquinavir blando 1600 mg/ ritonavir 100 mg una vez al día.

Indinavir/ ritonavir: La potenciación con el ritonavir permite superar las limitaciones alimentarias, pero no reducir la incidencia de nefrotoxicidad. Entre las combinaciones utilizadas están: indinavir/ritonavir 400 mg/ 400 mg; 800 mg/ 100 mg; 800 mg/ 200 mg dos veces al día. Aún no se ha establecido el régimen más eficaz y menos tóxico.

Amprenavir/ ritonavir: La combinación con ritonavir reduce el número de cápsulas y la frecuencia de administración a 2 veces, incluso una vez al día. Las combinaciones estudiadas son amprenavir/ ritonavir a dosis de 600 mg/ 100 mg dos veces al día y 1200 mg/ 200 mg una vez al día.

Tabla 2.

*Ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática
(Recomendaciones GESIDA ²¹)*

ANTIRRETROVIRAL	INSUFICIENCIA RENAL	INSUFICIENCIA HEPÁTICA
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico. ClCr=10-50: 250-300mg/12h. ClCr<10: 300mg/24h. HD: No afecta la eliminación de AZT.	Cirrosis hepática: 50%D o doblar el intervalo posológico.
Didanosina	ClCr 30- 59: 50%D bid o qd ClCr 10-29: 150mg qd (100mg qd peso< 60kg) ClCr< 10: 100mg qd. (75 mg qd peso< 60kg) HD: No suplemento. Administrar tras HD.	Considerar reducción de dosis en enfermedad moderada a severa.
Zalcitabina	ClCr 10-40: 0,75mg bid; ClCr<10: 0,75mg qd. HD: 0,75mg qd después de HD.	No
Estavudina	ClCr 26-49: 50%D bid ClCr< 25, HD: 50%D qd (administrar después de HD)	No
Lamivudina	Dosis inicial 150mg y después ClCr 30-49: 150mg qd; ClCr 15-29: 100mg qd; ClCr 5-14: 50mg qd; ClCr< 5: 25mg qd. HD: Administrar dosis post-HD.	No
Abacavir	No. Evitar en IR terminal por falta de experiencia.	No. Contraindicado en IH grave.
Tenofovir	No datos (probable ajuste de dosis por su eliminación renal)	Probablemente no.
Nevirapina	No.	No datos. Mb. hepático.
Efavirenz	Probablemente no.	No datos. Mb. hepático.
Delavirdina	Probablemente no.	Ajuste D en IH moderada
Indinavir	Probablemente no.	IH leve o moderada por CH: 600mg tid
Ritonavir	No	Contraindicado en IH grave.
Lopinavir/ r	Probablemente no.	No datos. Precaución por su elevado mb. hepático.
Saquinavir	No en IR leve-moderada. Precaución IR grave.	No en IH leve-moderada. Precaución IH grave.
Nelfinavir	Probablemente no.	600mg tid
Amprenavir	Probablemente no.	¿?

D: dosis. ClCr: aclaramiento de creatinina en mL/mn. HD: hemodiálisis.
IR: insuficiencia renal. IH: insuficiencia hepática. Mb: metabolismo.
CH: cirrosis hepática.

La administración de fármacos en una dosis única diaria mejora o facilita la adherencia y la calidad de vida del paciente. Actualmente hay cinco fármacos comercializados para su administración una vez al día, son el efavirenz, la didanosina, tenofovir, lamivudina y la asociación amprenavir/ritonavir. Pero hay otros fármacos con datos que avalan su utilización en una única toma diaria, son el abacavir, nevirapina, saquinavir e indinavir junto a ritonavir; además de nuevas formulaciones y nuevos fármacos en dosis única diaria en estudio.

Los pacientes con infección por VIH representan un grupo de pacientes con diversas enfermedades concomitantes, como puede ser la insuficiencia renal como la hepática. Algunos fármacos requieren el ajuste de dosis en estas situaciones, en algunos casos no hay la suficiente experiencia para dar ninguna recomendación.²⁰



[NUEVOS FÁRMACOS/FÁRMACOS EN INVESTIGACIÓN]³⁻⁵

Se necesitan nuevos antirretrovirales para mejorar la eficacia de los tratamientos, superar resistencias, reducir la toxicidad y proveer de nuevas opciones terapéuticas para pacientes experimentados con los tratamientos actuales.

Entre los nuevos fármacos que actualmente están en investigación tenemos nuevas formulaciones de los fármacos ya existentes; fármacos más potentes de la misma clase o grupo; y desarrollo de nuevas familias de antirretrovirales, con nuevos mecanismos de acción.

Nuevas formulaciones de los fármacos existente

- Nuevas formulaciones de liberación sostenida como la estavudina (Zerit 100 mg y 75 mg cápsulas de liberación sostenida, equivalen a zerit 80 mg y 60 mg, porque aproximadamente un 25 % se pierde por heces).

GRUPO	FÁRMACO	OBSERVACIONES
ITIAN	Emtricitabina o FTC (Coviracil)	Similar a lamivudina. 200 mg una vez/ día.
	DAPD (diaminopurine dioxolano)= Amdoxovir	Análogo guanosina. 300- 500mg 2 veces día.
	Alovudina (MIV-130)	Análogo de timidina; Fase II
	Otros: SPD-756 (en fase I); ACH-126,443; dOTC	
ITIANt/	GS 7340	Profármaco del tenofovir. Estudios preclínicos demuestran buena biodisponibilidad oral, selectividad a tejidos linfáticos.
ITINN	Capravirine (AG1549)	700- 2100 mg dos veces/ día.
	EMV= Emiviride (12)	
	Otros : OTMC125 (13)	900mg BID, fase II
	TMC 125	Dos veces al día
	DPC083	Medscape, Dupont
IP	Tipranavir	Fase III
	Atazanavir (ATV)	Desarrollado por Bristol. Fase III. Una única toma diaria, no requiere coadministración con ritonavir.
	Otros: DPC 681; DPC 684	
	TMC114 (5)	Fase preclínica. Parece que selección de mutaciones es lenta, lo que sugiere una elevada barrera genética.
	Fosamprenavir	En fase de autorización.

- Nuevas presentaciones: mayores dosis de delavirdina (200 mg) y efavirenz (Sustiva“ 600 mg comprimidos, se prevé para finales del 2002) Viracept“ 625 mg; Invirase“ 500 mg.
- Fosamprenavir: un profármaco del amprenavir para reducir el número de comprimidos. Se metaboliza casi completamente a amprenavir tras hidrólisis del grupo fosfato. Se alcanza concentraciones pico (Cmax) menores y concentraciones valle (Cmin) iguales o mayores, y tiene una actividad antirretroviral comparable.

Nuevos fármacos de mismos grupos

EMTRICITABINA (FTC)

La Emtricitabina es un ITIAN fluorado, análogo de citosina,

desarrollado por Triangle Pharmaceuticals y en fase III. Esta relacionado con la lamivudina y es activo frente al VIH y VHB. Requiere fosforilación intracelular a 5'-trifosfato (FTC-TP) para ser activo e inhibir la transcriptasa inversa.

Su farmacocinética permite la administración en una dosis única diaria de 200 mg, debido a una semivida plasmática larga de 9 horas para FTC y de 40 horas para la FTC-TP. Es un fármaco bien tolerado, aunque se han comunicado casos de náuseas, vómitos, diarrea, erupción cutánea y cefalea. Presenta una buena biodisponibilidad no alterada por los alimentos (la administración con comida prolonga el tiempo para alcanzar la concentración máxima, disminuye la concentración máxima alcanzada, pero no modifica el área bajo la curva, es decir la cantidad total absorbida) y tiene un metabolismo mínimo.⁷

Presenta una eficacia antiviral y seguridad equivalente a lamivudina 150 mg cada 12 horas. El perfil de resistencias es similar a la lamivudina, de manera que la mutación M184V, observada frecuentemente en pacientes con fracaso a regímenes terapéuticos que contienen lamivudina, le confiere resistencia cruzada a emtricitabina.⁸



CAPRAVIRINA (AG1549)

La Capravirine es un ITINN activo sobre algunas cepas, pero no todas, resistentes a efavirenz o nevirapina. La administración junto a comidas aumenta la concentración plasmática, más menos dos veces. Es metabolizado por el citocromo P450. Coadministrado con Nelfinavir, un inhibidor moderado del citocromo P450, aumentan los niveles de capravirina.

Se notificaron casos de vasculitis en estudios toxicológicos realizados en perros tratados con dosis altas de capravirina y la FDA suspendió la investigación clínica en enero del 2001. Tras analizar pacientes que habían sido tratados con capravirina, se observó que la incidencia de vasculitis cutánea fue similar en el grupo de capravirina y placebo, y no se notificó ningún caso de vasculitis sistémica en 1009 pacientes estudiados, por lo que la FDA dio luz verde a más ensayos con capravirina.⁹

TIPRANAVIR (TPV)

El Tipranavir, el primer IP no peptídico, es activo in vitro frente a cepas resistentes a IP actuales. Actualmente está en fase III y IV de investigación. El desarrollo de tipranavir se ha retrasado por problemas de formulación, para ofrecer una adecuada biodisponibilidad junto a un número aceptable de comprimidos. Se está estudiando distintas asociaciones con ritonavir (250-1200 mg TPV y 100-200 mg de RTV), con una frecuencia de administración de dos veces al día.

ATAZANAVIR (11)

Actualmente se encuentra en fase III. Se administra en dosis única diaria y parece ser el único IP que no induce anomalías lipídicas.¹² Estudio frente a Nelfinavir muestra mejoría en el perfil lipídico, reduciendo los niveles de colesterol, LDL y triglicéridos.

49

Nuevas familias. Nuevos mecanismos de acción

Por tener distinto mecanismo de acción se supone que disminuye el riesgo de desarrollar resistencias cruzadas y similares toxicidades.

Nuevos antirretrovirales:⁵

- Inhibidores de la integrasa: L-870810, L-870812. La integrasa permite la integración del ADN viral en el genoma de la célula.
- Inhibidores de la fusión: Enfuvirtida (T-20); T-1249; C-34.
- Inhibidores de la entrada: BMS- 806. Los inhibidores de la fusión y entrada, bloquean las proteínas de envoltura gp120 y gp40.
- Inhibidores de la nucleocápside: antagonistas de los “dedos de zinc” de la NC. Esenciales para una correcta maduración e infectividad del virión emergente.

FAMILIA	FÁRMACO	OBSERVACIONES
Inhidores de integrasa	L-870810 L-870812 Naphthyridine carboxamida	En fase animal Eficaces frente a virus multirresistentes a ITI y buen perfil farmacocinético.
Inhibidores fusión	Enfuvirtida (T-20) T-1249 C-34	Fase III Fase I/II
Inhibidores entrada	BMS-806	Interacciona con complejo gp120/CD4+ e inhibe entrada de virus.
Inhibidores de nucleocápside (NC)	Antagonistas de "dedos de zinc" de NC	Inhibe formación de nuevos viriones, por su interacción con una secuencia de aminoácidos: "zinc fingers", situada en la nucleocápside.

INHIBIDORES DE ENTRADA Y FUSIÓN:

El proceso de interacción entre el VIH y la superficie de la célula, para la entrada del virus al interior de la célula, se divide en tres partes.^{4,18} Cada una de estas tres etapas es una diana potencial para los inhibidores de la replicación viral, aunque los más desarrollados actualmente son los inhibidores de fusión.

- Unión de la proteína gp120 del VIH a la molécula CD4 de la superficie de la célula:** La interacción entre gp120 y CD4 es bastante específica, y la zona de unión de gp120 es relativamente constante, sobre todo comparando con el resto de la molécula gp120.

PRO542: Molécula tetramérica híbrida, sintetizada utilizando la tecnología de anticuerpo monoclonal. Es una proteína soluble, que se une a gp120 e impide la unión con el CD4 de la célula huésped. Se administra intravenosa o subcutáneamente, una vez por semana, debido a una semivida plasmática prolongada. Se han realizado estudios en fase I/II, pero aún no se ha establecido la eficacia a largo plazo.

BMS806: Inhibidor específico de la interacción gp120-

CD4, de administración oral previsiblemente. Presenta potente actividad antiviral *in vitro*.

2. *Cambio conformacional en gp120, que permite la unión de la cubierta viral a los correceptores (quimocinas): CCR5 o CXCR4. Inhibidores de los receptores de quimocinas CCR5 y CXCR4.*

- Inhibidores de CCR5: Algunos inhibidores de CCR5 han demostrado que previenen la infección de virus R5 (variante que utilizan CCR5 para entrar en la célula), como los análogos de RANTES (ligando natural del CCR5) o quimiocinas: AOP-RANTES, NNY-RANTES, 9-68 RANTES, Met RANTES; anticuerpo monoclonal frente al CCR5 (PRO 140); y antagonistas (SCH-C).

En estudios iniciales se observó prolongación de intervalo QT a dosis altas con SCH-C en voluntarios sanos; tras un estudio exhaustivo la FDA ha permitido la continuación de los ensayos clínicos, en estos momentos se encuentra en fase I/II, demostrando su seguridad a dosis bajas de 100mg dos veces al día, aunque debido a su toxicidad cardiaca, se recomienda una estrecha monitorización cardiaca.

SCH-D: se ha estudiado en voluntarios sanos, parece ser algo más potente y presenta un perfil farmacocinético favorable: mayor vida media y menor unión a proteínas plasmáticas.

PRO140: anticuerpo monoclonal que bloquea la interacción de CCR5 con VIH-1, de administración parenteral.

- También se están estudiando los inhibidores de CXCR4: Debido a que los CXCR4 se expresan en un rango mayor de tipos de células que el CCR5, las potenciales reacciones adversas derivadas de la inhibición serán mayores. Se suspendió la investigación de AMD-3100 en mayo del 2000, debido a su toxicidad cardiaca (taquicardia ventricular), eficacia limitada y farmacocinética no favorable. Pero ha demostrado que la inhibición de CXCR4 puede tener un efecto antirretroviral, por lo que continua abierta esta línea de investigación, en busca de inhibidores de CXCR4 orales. Se esta estudiando una nueva molécula: AMD- 070 de administración oral y activa frente a virus X4.

3. Fusión de las membranas celular y viral, a través de un cambio estructural de gp41.

T-20 y T-1249 son péptidos con una secuencia de aminoácidos similar a la región HR-2 de la proteína gp41.

ENFUVIRTIDA (T-20)

Actualmente esta en fase III. Se une a gp41 y bloquean la entrada del VIH en las células diana.

Es un péptido de 36 aminoácidos, que corresponden exactamente a la secuencia HR-2 de la proteína de cubierta gp41. Para una fusión adecuada las regiones HR-1 y HR-2 de la gp41 deben formar una estructura de bucle; T-20 se une a HR-1 cerca del dominio de fusión, impidiendo la interacción con HR-2 y evitando la fusión entre las membranas del VIH y de la célula.

Por tratarse de un péptido se administra por vía parenteral; debido a que tiene una semivida corta se debe administrar dos veces al día de forma subcutánea. La dosis habitual es de 100 mg dos veces al día.

La reacción adversa más importante es la reacción en el lugar de inyección, que es leve en la mayoría de los casos, pero ocurre en la mayoría de pacientes. Normalmente aparece pequeños nódulos subcutáneos, también infección o abscesos en el lugar de inyección. Otras reacciones frecuentes son dolor de cabeza, fiebre y astenia.^{15,16}

El fármaco es activo frente a cepas resistentes a fármacos disponibles. El desarrollo de resistencias está asociado a mutaciones en gp41. Distintos estudios muestran la posibilidad de sinergia del T-20 con otros inhibidores de entrada.¹⁸

T- 1249

Péptido de 39 aminoácidos, más potente que T-20 *in vitro*, y que presenta actividad sobre algunas cepas de VIH resistentes a T-20. Dosis de 25mg dos veces al día. Se tolera bien. La reacción adversa más frecuente es también la reacción en el sitio de inyección leve- moderada, con una frecuencia del 40%, menor que con T-20.

INHIBIDORES DE INTEGRASA

La integrasa actúa a tres niveles en el ciclo: ensamblaje, procesamiento, y transferencia de strand. La integrasa es necesaria para el mantenimiento del genoma viral y la célula infectada, y para la expresión de los genes virales de forma eficiente.

Los diketoácidos afectan un paso específico de la integración, pero no son muy potentes y presentan una farmacocinética no favorable. Una nueva clase de componentes: Naphtyridina carboxamides, presentan mejor actividad antiviral con buena biodisponibilidad oral y una barrera de resistencias alta en modelos animales. Aza y poliaza-naphthalenyl carboxamide, están siendo desarrollados por Merck.

Otro tipo de familias en estudio son los inhibidores de DC-SIGN; inhibidores de proteínas reguladoras (Nef, Vif, Tat, etc); inhibidores H de ARNasa; uncoating inhibitors; inhibidores de la polimerización de la proteína de la cápside; inhibidores de ensamblaje.

[BIBLIOGRAFÍA]

1. Barreiro P, González del Castillo J, González-Lahoz J. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos. En: Manual del SIDA. 4ª edición. 2001. Ed. Soriano V, González-Lahoz J. Ed. Penmanyer.
2. USDHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV- infected adults and adolescents. Febrero 2002.
3. Stephenson J. Researches Explore New Anti-HIV Agents. JAMA 2002; 287:1635- 7.
4. Eron JJ, Murphy RL. New Agents for Anti- HIV Therapy. Medscape. 2001
5. Martinez- Picado J. Aspectos básicos. XI International HIV drug resistance workshop. Sevilla, Spain July 2-5, 2002. HIV Conference reports 2002; 3(2): 3- 9.
6. Emtricitabine. Micromedex. 2001.
7. LH Wang, J Begley, J Feng, J Quinn, F Rousseau. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of emtricitabine support its once daily dosing. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract TuPe4546.

8. I Sanne, C van der Horst, A Shaw, J Hinkle, J B Quinn, C Moxham, F Rousseau. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitabine (FTC) to lamivudine (3TC). XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract TuPe4432
9. P Hawley, S Diniz-Piraino, W Paxton, R Pesano, G Chikami. Absence of risk of vasculitis in a hiv population taking capravirine-results of an active monitoring plan. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract TuPeB4549
10. S McCallister, V Kohlbrenner, D Mayers. Tipranavir/ritonavir: derivation of doses that achieve effective plasma concentrations above the IC_{50} for multiple PI-resistant HIV-1 viruses. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract TuPeB4437.
11. Robert Murphy, Alexandra Thiry, Marco Mancini, Vadim Pokrovsky, Willy Rozenbaum. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement: 12 wk results from BMS AI424-044. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract LbPeB9013
12. F M Conradie, P D Ive, W D F Venter, I M Sanne. Nevirapine (NVP) related toxicity after long term Emivirine (EMV) treatment . XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract WePeC6259
13. B G Gazzard, A Pozniak, K Arasteh, S Staszewski, W Rozenbaum, P Yeni, G van 't Klooster, K De Dier, M Peeters. One-week therapy with TMC125, a next generation NNRTI, demonstrates high potency in treatment-experienced HIV-1 infected individuals with phenotypic NNRTI-resistance. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract TuPeB4438
14. Title : P F Smith, A Forrest, C H Ballow, J M Adams, L R Shiveley. Single dose pharmacokinetics of SPD-756 in healthy adult volunteers. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract WePeB6050
15. B Clotet, A Lazzarin, D Cooper, J Reynes, K Arasteh, M Nelson, C Katlama, J Chung, L Fang, J De. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience or resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals (ARVs) in Europe and Australia. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract LbOr19A
16. K Henry, J Lalezari, M O'Hearn, B Trottier, J Montaner, P Piliero, S Walmsley, J Chung, L Fang. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience or resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals (ARVs) in North America and Brazil. XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona. Abstract LbOr19B
17. Eron JJ. Entry inhibitors. Medscape: HIV/AIDS Update 2002.

18. Nagashima KA, Thompson DA, Rosenfield SI, Maddon PJ, Dragic T, Olson WC. Human immunodeficiency virus entry inhibitors PRO 542 and T-20 are potentially synergistics in blocking virus-cell and cell-cell FUSIÓN. J Infect Dis. 2001; 183:1121- 1125.
19. Hilt AE, Fish DN. Dosage adjustment of antirretroviral agents in patients with organ dysfunction. Am J Health- Syst Pharm 1998;55:2528-33.
20. Rubio R. et al. Recomendaciones de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2002. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20(6):244-303.
21. Exploting pharmacokinetics to optimize antiretrovirl therapy. Medscape.
22. Catalogo de Especialidades Farmacéuticas 2002. Consejo de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
23. Boyle BA. Efficacy and safety of Once- Daily antirretroviral therapy. AIDS Read 2002; 12(3): 90-96.



Terapéutica del Paciente VIH

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

(FEA. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce
de Octubre. Madrid IMSALUD)