

Inhibidores de la proteasa del VIH: actualización y monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento antirretroviral

R. M. LÓPEZ GALERA, M. R. GÓMEZ DOMINGO*, L. POU CLAVÉ**, I. RUIZ CAMPS***, E. RIBERA PASCUET***, J. MONTERDE JUNYENT****

*Doctora en Farmacia. Farmacéutica especialista en Bioquímica Clínica. Becaria. *Doctora en Farmacia. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Adjunta. **Licenciada en Farmacia. Farmacéutica especialista en Análisis Clínicos. Adjunta. ***Doctor/a en Medicina. Médico especialista en Medicina Interna. Adjunto/a. ****Doctor en Farmacia. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Área General. Barcelona*

Resumen

La incorporación de los inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) en la terapia antirretroviral ha supuesto un importante descenso en la morbilidad y mortalidad provocada por el SIDA. Son compuestos no peptídicos que inhiben de forma potente y selectiva la proteasa del VIH-1. Se caracterizan por tener en común un metabolismo de eliminación hepático y una semivida de eliminación corta, con diferencias en el ámbito de absorción y distribución. Excepto el indinavir, deben administrarse con comidas. Poseen distintos perfiles de toxicidad, siendo el ritonavir el que presenta una mayor incidencia de reacciones adversas. La extensa metabolización por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 puede originar interacciones de interés clínico. Actualmente, la carga viral y linfocitos T CD4 son los marcadores de evolución clínica de la enfermedad. Recientes estudios sugieren que la monitorización de las concentraciones plasmáticas pueden ser de utilidad en casos de no-adherencia, interacciones farmacocinéticas y fracaso virológico.

Palabras clave: Inhibidores de la proteasa del VIH-1. Farmacología. Farmacocinética. Efectos adversos. Interacciones medicamentosas. Monitorización terapéutica de las concentraciones plasmáticas.

Summary

The addition of protease inhibitors (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir) to anti-retroviral therapy has entailed a significant reduction in AIDS morbidity and mortality. These are non-peptide compounds that selectively and potently inhibit HIV-1 protease. They are characterised by their common liver elimination metabolism, and a short elimination half-life, differences existing regarding

absorption and distribution spectre. Safe indinavir, they must be administered together with food. Their toxicity profiles vary, ritonavir inducing the highest adverse effect incidence. Extensive metabolism by cytochrome P450 CYP3A4 isoenzyme may result in clinically relevant interaction. Viral load and CD4 T-cells are currently clinical progression markers for this disease. Recent studies suggest monitoring plasma concentrations may be useful for non-compliant patients, pharmacokinetic interactions and virological failure.

Key words: HIV-1 protease inhibitors. Pharmacology. Pharmacokinetics. Adverse effects. Drug interactions. Plasma concentration therapeutic monitoring.

INTRODUCCIÓN

En la segunda mitad de la década de los años noventa, se incorporaron los inhibidores de la proteasa (IP) como fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Esta novedad terapéutica generó un descenso importante en la morbilidad y mortalidad provocada por el SIDA, reflejándose en una reducción de la incidencia de infecciones oportunistas y de ingresos hospitalarios, aumentando la calidad de vida del paciente VIH positivo (1).

En 1997 el Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA estableció unas recomendaciones para abordar el tratamiento farmacológico antirretroviral (2). A los pacientes sin tratamiento previo, se les debía administrar una combinación triple de dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (ITIN) más un IP, como tratamiento inicial estándar. En el año 2000 el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) de EE.UU., como tratamiento de primera línea en la infección por el VIH, recomienda saquinavir + ritonavir (IP),

Recibido: 30-05-2000
Aceptado: 12-02-2001

Correspondencia: Rosa Mª López Galera. Servicio de Farmacia. Área General. Hospital Universitario Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: rmlopez@hg.vhebron.es

Esta revisión forma parte del trabajo de investigación con ayuda concedida por la FEFH en la convocatoria 1999.

indinavir (IP), nelfinavir (IP) o efavirenz (ITIN no nucleosídico = ITINN) asociado a dos ITIN (3).

Los IP son más efectivos en la supresión del VIH cuando son administrados en combinación con ITIN y/o no nucleosídicos (ITINN) si se compara con las primeras pautas que incluían uno o dos fármacos (Tabla I). Los estudios clínicos realizados han mostrado que la terapia triple antirretroviral en la que se incluye un IP produce una disminución de la carga viral por debajo de las concentraciones plasmáticas mínimas detectables en un número elevado de pacientes (50-90% en función del IP administrado) y durante periodos largos de tiempo (de 9 a 24 meses) (1).

Tabla I. Inhibidores de la proteasa del VIH-1

Principio activo	Nombre comercial
Saquinavir	Invirase® ¹ , Fostovase® ²
Ritonavir	Norvir®
Indinavir	Crixivan®
Nelfinavir	Viracept®
Amprenavir	Agenerase® ³
Lopinavir	Kaletra® ⁴

¹. *hard-gel* o cápsulas de gelatina dura

². *soft-gel* o cápsulas de gelatina blanda

³. no comercializado en España

⁴. aprobado por la FDA asociado a ritonavir. No comercializado en España.

Actualmente se considera que la determinación de la carga viral y el recuento de los linfocitos T CD4 son los marcadores de eficacia clínica del tratamiento antirretroviral. Está demostrado que el descenso de la viremia y el aumento de la cifra de linfocitos T CD4 se acompaña con una menor progresión de la infección por el VIH a SIDA, generando un aumento de la supervivencia (4).

Las razones por las cuales se puede producir fracaso en la terapia antirretroviral actual con estos fármacos incluyen:

1. Adquisición o desarrollo de resistencias asociada a incumplimiento o falta de adherencia al tratamiento y a unas concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de los IP (5).

2. De tipo farmacocinético, debido a que se metabolizan y actúan como moduladores del citocromo P450 (isoenzima CYP3A4), lo que comporta una considerable variabilidad intraindividual e interindividual en las concentraciones plasmáticas y un marcador potencial para interaccionar con otros fármacos, reduciéndose o incrementándose las concentraciones de los IP, lo que puede generar fracaso terapéutico o toxicidad (6).

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de las características farmacológicas, farmacocinéticas, efectos adversos e interacciones de los IP, así como, de los criterios y las limitaciones que se deben considerar para monitorizar estos fármacos en los pacientes VIH positivos.

FARMACOTERAPIA

Mecanismo de acción de los IP

Los IP son fármacos que presentan una estructura peptídica análoga al sustrato natural con el que compiten, a excepción del nelfinavir que es un IP sintético no peptídico (7). Según su estructura se agrupan en: compuestos *miméticos* de estado transicional: saquinavir (SQV), indinavir (IDV) y nelfinavir (NFV), o *pseudosimétricos* o *simétricos* C2, como es el caso del ritonavir (RTV). Su mecanismo de acción se basa en competir con el sustrato natural -poliproteína vírica- por el centro catalítico de la proteasa, impidiendo la escisión de las proteínas *gag* y *gap-pol*, originando la formación de viriones inmaduros no infecciosos con la interrupción posterior de la diseminación del virus (8).

Los IP se caracterizan por ser muy selectivos, poco tóxicos y muy potentes. Son capaces de generar actividad *in vitro* a concentraciones nanomolares, lo que supone un poder de actividad 1.000 veces superior a la de los ITIN. Asimismo, a diferencia de los ITIN, no son profármacos, y por tanto no requieren un procesamiento intracelular de trifosforilación para producir un efecto farmacológico. Estos fármacos inhiben el ciclo vital del VIH, tanto en células infectadas de forma aguda como en células crónicamente infectadas, y también en los macrófagos, los cuales penetran dentro de los compartimentos denominados santuarios, constituyendo reservorios de persistencia y replicación vírica constante, y que no metabolizan de manera eficaz a los ITIN pero sí los IP (8).

Actividad y resistencias

Se considera respuesta al tratamiento la disminución de 0,5-0,75 log₁₀ en la carga viral en 4 semanas o 1 log₁₀ en 8 semanas. Posteriormente la carga viral debe alcanzar niveles indetectables a los 4-6 meses de iniciado el tratamiento (3).

El SQV reduce la carga viral entre un 0,5-1 log₁₀ en monoterapia, y más de 1-2 log₁₀ en combinaciones con otros ITIN o con el RTV, siendo este descenso más significativo en la formulación de cápsulas de gelatina blanda que las de gelatina dura. Su perfil de resistencia es prácticamente único destacando una mutación muy frecuente en el codón 90 y otra menos frecuente en el 48. Raramente (<10-20% de las cepas) presenta resistencias cruzadas con el IDV y el RTV, pero sí con el NFV (hasta un 60%) (8,9).

El RTV en combinación con otros ITIN, e incluso en monoterapia, produce reducciones de la carga viral de hasta 2 log₁₀, con incrementos de hasta 200 linfocitos T CD4 sobre el valor inicial. Presenta una mutación precoz más frecuente en la posición 82 del gen proteasa y además, otras en las posiciones 36, 46, 54, 71 y 84. Tiene resistencias cruzadas con el IDV y el NFV (60%) y, en menor proporción, con el SQV (50%) (8,9).

Varios estudios han demostrado la elevada eficacia antirretroviral de la combinación del IDV con los ITIN. Este fármaco disminuye la carga viral entre 1 y 2,5 \log_{10} , incluso cuando se utiliza en monoterapia. La mutación más frecuente sucede en la posición 82 y presenta resistencias cruzadas con el RTV, el NFV (60%) y parcialmente con el SQV (un 50% de cepas que desarrollan resistencia al IDV son también resistentes al SQV, y contrariamente, las cepas que desarrollan resistencia al SQV suelen permanecer sensibles al IDV) (8,9).

El patrón de resistencias del NFV se asocia a la posición 30, acumulándose también mutaciones en las posiciones 36, 46, 71 y 88 de la proteasa. Presenta resistencias cruzadas hasta en un 75% de los casos con el SQV, el RTV y el IDV (8,9).

FARMACOCINÉTICA

Los IP constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por presentar en común un metabolismo de eliminación hepático y una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) corta (entre 1 a 5 horas). Las principales diferencias se presentan en el ámbito de la absorción y distribución. No se ha estudiado la farmacocinética en casos de insuficiencia hepática o renal (10-12,14), excepto para el IDV que se aconseja reducir la dosis en insuficiencia hepática leve o moderada por cirrosis (13). Para el resto de fármacos se aconseja administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática ya que se metabolizan fundamentalmente a través de este órgano. No se cree que tenga demasiada repercusión la insuficiencia renal, ya que la excreción por esta vía es mínima. Se debe destacar que la unión a proteínas plasmáticas es elevada, de manera que no es probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal (10-12,14). Aunque no hay prácticamente estudios, parece que los IP no atravie-

san la barrera hematoencefálica, a excepción del indinavir (13). Tampoco parecen que pasen al feto a través de la placenta y no se disponen de datos de la difusión a leche materna (7). En la tabla II se exponen los parámetros farmacocinéticos más significativos.

Saquinavir

Fue el primer IP aprobado por la FDA para su uso clínico en 1995. *In vitro* es el más potente de los IP comercializados y, asimismo, el mejor tolerado, pero presenta el inconveniente de que su biodisponibilidad por vía oral es muy baja (absorción del 4%) si se administra la formulación galénica de cápsulas de gelatina dura (Invirase®) a la dosis recomendada de 600 mg/8h, debiéndose administrar con las comidas o durante las dos horas posteriores a la ingesta (10). En los pacientes que han recibido la nueva formulación de cápsulas de gelatina blanda (Fortovase®) a la dosis administrada de 1.200 mg/8h, en la cual no se ha evaluado la biodisponibilidad absoluta, se ha observado un incremento de 8 veces del área bajo la curva (AUC) con respecto a la primera formulación y unas concentraciones plasmáticas basales (C_{\min}) muy superiores, del orden de 3 veces (216 ng/ml vs 75 ng/ml), sobrepasando en los distintos estudios clínicos realizados la concentración efectiva para inhibir el 95% de cepas del VIH o CI_{95} (11). Se une a proteínas plasmáticas prácticamente en su totalidad y penetra extensamente en los tejidos, presentando un volumen de distribución en estado de equilibrio, considerablemente alto (39% del volumen corporal). Se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 (CP450), mediante la isoenzima específica CYP3A4 en más de un 90% y se elimina mayoritariamente por heces y sólo el 1% en orina, durante los cuatro días después de su administración por vía oral. Tiene una $t_{1/2}$ corta y un aclaramiento

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos de los inhibidores de la proteasa (10-15)

	Saquinavir hard-gel	Saquinavir soft-gel	Ritonavir	Indinavir	Nelfinavir
Biodisponibilidad (%)	4	nd	>90 ^a	80	78
t_{\max} (horas)	2 ^b -4 ^c	nd	4 ^b	0,8±0,3	2-4
AUC (µg.h/ml)*	0,87±0,53	7,25±6,17	130±45	27-75	12-31
C_{\max} (µg/ml)*	0,25-0,5	2,5	11,2±3,6	4-11	3-4
C_{\min} (µg/ml)*	0,015-0,04	0,2	3,7±2,6	0,1-0,2	1
CI_{95} (µg/ml)	0,1	0,1	2,1	0,14	0,04
$t_{1/2}$ (horas)	1-2	1-2	3-5	1,8±0,4	3,5-5
Unión PP (%)	98	97	98-99	60	99
Vd (l/kg)	700	700	20-40	0,8-2	2-7
Cl_p (l/h/kg)	1,14	1,14	8,8±3,2	0,5-1,2	26-61
Metabolismo (isoenzima citocromo P450)	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 (>) CYP2D6 (<)	CYP3A4	CYP3A4
Eliminación (%)	88 (fecal)	88 (fecal)	86 (fecal)	83(fecal)	87 (fecal)

^a en animales; ^b con alimentos; ^c en ayunas

nd: no determinado; *estado de equilibrio; $t_{1/2}$ semivida biológica

V_d volumen de distribución; Cl_p aclaramiento plasmático

sistémico alto, alcanzando valores del 12% del volumen corporal, ligeramente superior al flujo plasmático hepático (10,11).

Ritonavir

No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en seres humanos ya que no se dispone de una formulación intravenosa adecuada. En modelos animales ha demostrado una elevada biodisponibilidad oral (>90%) (12). La dosis de administración recomendada es de 600 mg/12h con comidas, aunque se utiliza frecuentemente asociado en dosis inferiores a IDV y SQV para incrementar la absorción oral y disminuir el metabolismo hepático con el objetivo de reducir el número de cápsulas y tomas diarias de estos dos últimos. Se ha observado variaciones circadianas en la farmacocinética del RTV, con un descenso del AUC (15%) y de la concentración máxima o C_{max} (25%) tras la dosis de la toma nocturna con respecto a la diurna. La razón de esta variación no está clara, pero puede estar relacionada con diferencias de absorción o la unión a proteínas, aunque no se considera de suficiente magnitud para hacer ajuste de dosis. Al iniciar la administración de dosis múltiples, las C_{min} del RTV disminuyen con el tiempo, estabilizándose al cabo de dos semanas, posiblemente debido al efecto de autoinducción enzimática. Se fija casi en un 100% a proteínas plasmáticas, con un volumen aparente de distribución (V/F) de 0,41 l/kg. Se distribuye ampliamente en tejidos, sobre todo en hígado, glándulas suprarrenales, páncreas, riñones y tiroides. Se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4 del CP450 y en menor proporción por la CYP2D6, sufriendo un metabolismo oxidativo. El metabolito principal es el isopropiltiazol que presenta actividad antirretroviral similar al RTV, pero sólo alcanza un 3% del AUC del fármaco original. Se excreta mayoritariamente en heces y sólo un 11% se elimina inalterado en orina tras un periodo de administración de 6 días. Tiene una $t_{1/2}$ de las más largas del grupo de los IP y el aclaramiento aparente en estado de equilibrio es de 9 l/h (12).

Indinavir

Se absorbe con rapidez en ayunas con una biodisponibilidad del 80% y el tiempo (t_{max}) en que se alcanza la C_{max} no llega a la hora. El AUC y C_{max} aumentan en proporción a la dosis administrada, estableciéndose como dosis óptima y recomendada la de 800 mg/8 h. Presenta una unión menos elevada a proteínas plasmáticas que los otros IP (39% no-ligado) y atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque de forma limitada. Se metaboliza fundamentalmente por la isoenzima hepática CYP3A4, identificándose siete metabolitos con escasa contribución a la actividad inhibidora global de la proteasa *in vivo*. Se eli-

mina mayoritariamente por heces y menos del 20% de forma inalterada por orina. La $t_{1/2}$ no llega a alcanzar las 2 horas y tiene un aclaramiento renal de 0,7 l/h (13).

Nelfinavir

Se absorbe bien por vía oral en presencia de los alimentos, no dependiendo del contenido graso. La biodisponibilidad oral en estudios *in vivo* en modelos animales oscila entre el 10-90%. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta en humanos, si bien un pequeño estudio con voluntarios sanos mostró unas tasas de absorción del 78%. La dosis de administración recomendada es de 750 mg/8h, aunque actualmente también se utiliza la pauta de 1.250 mg/12h, por ser más cómoda y habiéndose comprobado que el perfil farmacocinético y de seguridad es correcto. El estado de equilibrio para la determinación de los parámetros C_{min} , C_{max} , AUC y t_{max} se alcanza a las 21 horas. Se distribuye ampliamente en tejidos, con un volumen de distribución elevado y se une casi en un 100% a proteínas plasmáticas. Sufre un extenso metabolismo hepático por la isoenzima CYP3A4 (52%) del CP450, dando lugar a un metabolito principal oxidado con una actividad similar al fármaco original. Se elimina principalmente a través de las heces por excreción biliar casi en un 90% (encontrándose un 22% en forma inalterada y el 78% restante como metabolitos procedentes de su oxidación) y en menor proporción por vía renal (1-2%). La $t_{1/2}$ puede llegar hasta las 5 horas y el aclaramiento plasmático estimado tras dosis múltiples es muy variable, del orden de los 20 a 60 l/h (14,15).

EFECTOS ADVERSOS

Los IP se han mostrado moderadamente tóxicos en la práctica clínica, aunque con perfiles de toxicidad distintos. En general, se han asociado a la aparición de diabetes, hiperglicemia, hiperlipidemia y lipodistrofia, caracterizándose esta última por obesidad central, pérdida de grasa periférica y menos frecuentemente el depósito de tejido grado en cuello/espalda ("joroba de búfalo") (1,16). En pacientes hemofílicos puede aumentar el riesgo de aparición de hemorragias espontáneas. También se aconseja vigilar la función hepática por la posible aparición de hepatitis (1).

El SQV es bien tolerado tanto en la forma de cápsulas de gelatina dura como en las de gelatina blanda. Los efectos adversos son considerados de grado leve, siendo similares para ambas formulaciones. Los más frecuentes son: diarrea, malestar gastrointestinal, náusea (de mayor frecuencia en la formulación de cápsulas de gelatina blanda debido probablemente a su mejor biodisponibilidad), rash cutáneo y ulceración de la mucosa bucal. Puede aumentar las concentraciones de la enzima creatin-fosfoquinasa (CK), las enzimas transaminasas hepáticas (AST y ALT)

y la glucosa en suero, por lo que deben monitorizarse durante el tratamiento de la infección por el VIH (1).

El RTV es el IP que presenta la mayor incidencia de reacciones adversas consideradas de grado leve a moderado. Las más frecuentes son astenia, dolor de cabeza, malestar gastrointestinal, náusea, diarrea, vómito, anorexia, trastorno del gusto, dolor abdominal y alteraciones neurológicas (parestesias periféricas y periorales). La intolerancia al RTV puede deberse a sus concentraciones elevadas en el plasma al inicio del tratamiento, que suele normalizarse al cabo de 2 semanas cuando éstas se estabilizan (aunque es aconsejable la toma de agentes anti-diarreicos y antieméticos para atenuar los efectos hasta que éstos desaparezcan). También se han descrito aumentos de las concentraciones de las enzimas AST y ALT, los triglicéridos y la CK en sangre (1).

El IDV es generalmente bien tolerado. El principal efecto adverso es la nefrolitiasis no asociada a toxicidad renal y que ocurre en un 4% de los pacientes (se puede prevenir con hidratación y si es necesario interrumpir temporalmente el tratamiento, siendo el efecto reversible). Otros efectos adversos leves descritos son: dolor abdominal, náuseas y dolor de cabeza. Su administración puede producir elevaciones de las enzimas AST y ALT y de la bilirrubina. Se han descrito algunos casos de pacientes que han desarrollado hepatitis con concentraciones de las transaminasas altas (1).

El NFV es el IP mejor tolerado de todos aunque produce diarrea de grado leve a moderado en un 20-30% de los casos, controlándose con loperamida y otros antidiarreicos. Estudios más recientes describen que la administración conjunta de Ultrase MT20® (pancreolipasa-amilasa-proteasa) genera una reducción de la diarrea en un 96% de los pacientes tratados (1). Los suplementos de calcio (500 mg al día) permiten controlar este efecto adverso a las dos semanas de su inicio (17). Puede producir elevaciones de las enzimas hepáticas AST y ALT hepáticas y de la CK en sangre (1).

INTERACCIONES

El metabolismo hepático de los IP se realiza a través del CP450, y en concreto de forma mayoritaria con la isoenzima CYP3A4. Este hecho implica que los fármacos que comparten esta misma vía metabólica o que modifican la actividad de esta isoenzima, puedan interactuar entre sí, de forma que los IP pueden alterar el perfil farmacocinético de otros fármacos y viceversa.

Los inductores del CP450 (carbameceptina, fenobarbital, fenitoína, dexametasona, tuberculostáticos como la rifampicina y otros) aumentan la actividad enzimática de este complejo como consecuencia de inducir al gen que lo codifica, aumentando la transcripción del ARN-mensajero dando lugar a un incremento de la síntesis de proteínas. Ello origina una disminución de la concentración plasmática de los compuestos que se metabolizan a través

de este complejo enzimático, siendo un proceso lento, que puede tardar días o semanas en alcanzar su máxima actividad. Por el contrario, la inhibición del CP450 es competitiva, dependiente de las concentraciones del fármaco inhibidor (cimetidina, macrólidos, imidazoles y otros) y de actividad inmediata por lo que origina un aumento de la concentración plasmática de los fármacos que se metabolizan a través de este complejo, generando efectos adversos indeseables en las primeras horas (6,15).

Los IP son inhibidores del isoenzima CYP3A4 en grado variable: menor para el SQV y el NFV, intermedio para el IDV y mayor para el RTV, que es el que presenta más problemas en la coadministración con otros fármacos. Asimismo, los IP se unen en un alto porcentaje a proteínas plasmáticas, debiendo considerarse la posibilidad de que aumenten los efectos terapéuticos y tóxicos derivados del desplazamiento (6,15).

Está totalmente contraindicado la administración de IP que actúan como inhibidores del metabolismo con los siguientes fármacos: amiodarona, astemizol, cisaprida, derivados de la ergotamina, midazolam, quinidina, terfenadina y triazolam ya que puede dar lugar a toxicidad severa como arritmias cardíacas o sedación prolongada (6,15). En la tabla III se reflejan las interacciones más importantes de grupos de fármacos con los IP.

MONITORIZACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LOS IP EN INFECCIÓN POR VIH

La monitorización farmacoterapéutica (MT) o de las concentraciones plasmáticas es un concepto clásico que ha sido aplicado en los fármacos usados en el tratamiento de diversas patologías (epilepsia, terapia cardiovascular, terapia inmunosupresora, asma y tratamiento antimicrobiano) con el fin de individualizar y optimizar la terapia farmacológica. El aspecto más importante de un fármaco candidato a su MT es definir el intervalo terapéutico de las concentraciones plasmáticas tras la administración de la dosis recomendada. Para los fármacos antirretrovirales no está claramente definido debido a la gran variabilidad intraindividual e interindividual, considerándose la CI_{90} o CI_{95} como la concentración mínima eficaz para suprimir la actividad viral (18).

En los últimos 4 años, se han publicado estudios que aportan datos para demostrar una relación entre la MT de los fármacos antirretrovirales y su eficacia. Para los ITIN las relaciones establecidas entre concentraciones plasmáticas y efecto antivírico han sido siempre dificultosas. Se tratan de profármacos que necesitan ser trifosforilados en el interior del linfocito para actuar, demostrando sólo una débil relación entre las concentraciones plasmáticas y las intracelulares. Algunos autores han establecido que el efecto antivírico puede ser mejor explicado por las concentraciones intracelulares que por las plasmáticas (19-20). Los estudios farmacocinéticos de los ITINN indican que estos fármacos presentan una vida media muy larga y

Tabla III. Interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa (1,3,10,15)

<i>Grupo</i>	<i>Saquinavir</i>	<i>Ritonavir</i>	<i>Indinavir</i>	<i>Nelfinavir</i>
Analgésicos	Ninguno	Meperidina Dextropropoxifeno Piroxicam	Ninguno	Ninguno
Antiarrítmicos	Amiodarona Quinidina	Amiodarona Ecaína Flecainida Propafenona Quinidina	Amiodarona Quinidina	Amiodarona Quinidina
Antibacterianos	Clindamicina	Claritromicina	Claritromicina	Ninguno
Antidepresivos	Hipérico	Hipérico Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Hipérico	Hipérico
Antiepilépticos	Fenitoína Fenobarbital Carbamacepina	Carbamazepina Fenobarbital	Fenitoína Fenobarbital Carbamacepina	Fenitoína Carbamacepina
Antifúngicos azoles	Ketoconazol	Ketoconazol Itraconazol	Ketoconazol Itraconazol	Ketoconazol
Antihistamínicos	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina Loratadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina
Antimicobacterianos	Rifabutina Rifampicina	Rifabutina	Rifampicina	Rifampicina
Corticoides	Ninguno	Dexametasona Prednisolona	Dexametasona	Ninguno
Cumarínicos	Ninguno	Warfarina	Ninguno	Ninguno
Ergotamina y derivados	Ergotamina Dihidroergotamina	Ergotamina Dihidroergotamina	Ergotamina Dihidroergotamina	Ergotamina Dihidroergotamina
Gastrointestinales	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida
Inmunosupresores	Ninguno	Ciclosporina Tacrolimus	Ninguno	Ninguno
Inhibidores de la proteasa del VIH	Nelfinavir Ritonavir Indinavir	Nelfinavir Saquinavir Indinavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Saquinavir Ritonavir Indinavir
ITINN	Nevirapina Efavirenz	Nevirapina Efavirenz	Nevirapina Efavirenz	Nevirapina Efavirenz
Neurolepticos	Ninguno	Clozapina Pimozida	Ninguno	Ninguno
Opiáceos	Metadona	Metadona Buprenorfina Codeína Fentanilo Morfina	Metadona	Metadona
Tranquilizantes/ Hipnóticos	Midazolam Triazolam	Midazolam Triazolam Alprazolam Cloracepato Diacepam Estazolam Fluracepam Lormetacepam Zolpidem	Midazolam Triazolam Alprazolam	Midazolam Triazolam

FARMACIA HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Tarifa suscripción (6 núm./año):

- | | | |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Miembros de la S.E.F.H. gratuito | |
| <input type="checkbox"/> | FIR y Estudiantes*: | 7.000 ptas. (42,07 euros) |
| <input type="checkbox"/> | Profesionales: | 9.000 ptas. (54,09 euros) |
| <input type="checkbox"/> | Organismos y Empresas: | 12.000 ptas. (72,12 euros) |
| <input type="checkbox"/> | Extranjero: | 200 \$ |

*Los FIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2001

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____ Tel. _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

FARMACIA
HOSPITALARIA (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

Tarjeta de crédito: VISA AMERICAN EXPRESS

N.

Firma:

FECHA DE CADUCIDAD

TITULAR

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

FARMACIA HOSPITALARIA

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por **ARÁN EDICIONES, S.A.**

Les saluda atentamente,
(Firma)

_____ de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:

ARÁN EDICIONES, S.A. Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 782 00 34 - Fax: (91) 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.arannetworks.es

alcanzan concentraciones plasmáticas adecuadas en estado de equilibrio durante el intervalo de dosificación, siendo sus parámetros farmacocinéticos poco variables (21). En cuanto a los IP, presentan ventajas con respecto a los anteriores, no requieren conversión intracelular, tienen una vida media relativamente corta, son fácilmente cuantificables en plasma, y existen estudios publicados en los cuales se relacionan parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{\max} y C_{\min}) con el resultado clínico (18, 21).

FACTORES A CONSIDERAR EN LA MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS

Correlación entre las concentraciones plasmáticas con el efecto antivírico

Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha administrado un solo IP o menos frecuentemente la combinación de dos IP.

—*Estudios con SQV*: Schapiro y cols. (22) han encontrado, en un estudio realizado en 16 pacientes VIH positivos que se les administraba el fármaco por primera vez a dosis altas (7.200 mg/día) o bajas (3.600 mg/día) —en régimen de monoterapia— durante un periodo de 24 semanas, que las concentraciones plasmáticas expresadas como el AUC de 24 horas (AUC_{24}) después de 4 semanas de terapia estaban relacionadas con el descenso de la carga viral ($r = 0,8$). Hoetelmans y cols. (23) han obtenido resultados similares en pacientes que han iniciado la terapia antirretroviral por primera vez. Además, algunos autores han diseñado modelos matemáticos para establecer la relación entre la exposición sistémica (AUC) al SQV en su formulación de cápsulas de gelatina blanda con la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4 (24).

—*Estudios con RTV*: Molla y cols. (25) han realizado un estudio de la farmacocinética y de las mutaciones en 13 pacientes que recibieron el IP en monoterapia a dosis entre 600 y 1.200 mg/día; los parámetros farmacocinéticos y las mutaciones seleccionadas *in vivo* fueron determinados para cada paciente a los 21 días del inicio de la terapia, encontrando que el porcentaje de la mutación estaba inversamente relacionado con la C_{\min} ($r^2=0,58$) y el AUC ($r^2=0,51$). Otros estudios demuestran la correlación entre las concentraciones plasmáticas (C_{\min} , C_{\max} y AUC) y el descenso de la carga viral (26-27).

—*Estudios con IDV*: Stein y cols. (28) demuestran en un estudio en fase I/II con 43 pacientes, una buena relación entre la exposición al fármaco (AUC y C_{\min}) y la respuesta virológica; 23 pacientes recibieron el IDV como el primer IP, 14 de los cuales tenían carga viral indetectable (<500 copias/ml) y 9 detectable al final del estudio; el AUC ($p=0,035$) y la C_{\min} ($p=0,007$) fueron significativamente más altos en el grupo con carga viral indetectable. En otro estudio (29) se indica la existencia de una asociación

entre las concentraciones bajas (< CI_{95}) con fracaso del tratamiento; otros autores presentan resultados similares (AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 343) (30). Estudios ingleses y holandeses han publicado una asociación entre las concentraciones plasmáticas (usando AUC, C_{\max} , C_{\min} , relación entre la C_{\min} y la $CI_{95} = C_{\min}/CI_{95}$) y la respuesta virológica tanto en adultos como en niños (31-34).

—*Estudios con NFV*: Moyle y cols. (35) han realizado un estudio en fase I/II en el que comparan la eficacia clínica y farmacocinética del NFV administrado a 750 mg/8h vs 1.250 mg/12h; los resultados de los parámetros farmacocinéticos y la supresión de la replicación vírica sugieren que puede ser administrado igualmente dos o tres veces al día y que se correlacionan con la respuesta clínica.

—*Estudios con SQV y NFV*: el estudio ADAM (estudio de medicación antirretroviral de Amsterdam) encuentra que las concentraciones plasmáticas de ambos IP están asociados estrechamente con el descenso del ARN viral inicial en plasma (36).

En conclusión, parece ser que mantener unas concentraciones plasmáticas terapéuticas de los IP, puede ser potencialmente crítico para prevenir resistencias al fármaco. La exposición del paciente a niveles subterapéuticos de un IP puede contribuir a la rápida aparición de las diversas mutaciones de la proteasa del VIH con la consecuente resistencia para el fármaco e incluso de resistencias cruzadas con otros miembros de la familia (21).

Combinación de dos IP para mejorar la farmacocinética y eficacia

Se han realizado diversos estudios combinando dos IP para mejorar la absorción y disminuir el metabolismo hepático de uno de ellos, de manera que se incrementen las concentraciones plasmáticas con el fin de conseguir una reducción de la dosis y el número de tomas. La asociación más frecuente es la del SQV + RTV, aunque también se han estudiado para el SQV + NFV y el IDV + RTV.

—*SQV + RTV*: Merry y cols. han realizado una serie de estudios en pacientes seropositivos, en los cuales se ha administrado SQV (en su formulación de cápsulas de gelatina dura) a la dosis de 600 mg/8 horas comparándolo con la administración añadida de 300 mg de RTV dos veces al día, encontrando que el SQV cuando se administra como único IP tiene unas concentraciones plasmáticas muy bajas que pueden limitar el efecto antiviral, y en cambio, la combinación con RTV hace incrementar la C_{\max} y el AUC del SQV significativamente ($p = 0,0006$), concluyendo que se podría reducir la dosis de SQV manteniendo la eficacia y disminuyendo la toxicidad (37); los mismos autores comparan en otro estudio los parámetros farmacocinéticos cuando se administra RTV solo a la

dosis de 600 mg dos veces al día y en combinación con SQV 600 mg tres veces al día, los resultados obtenidos demuestran que el SQV no altera la farmacocinética del RTV (38). Kurowski y cols. (39) han realizado un estudio en 20 personas voluntarias sanas comparando las concentraciones plasmáticas de SQV (en su formulación de cápsulas de gelatina blanda) en una sola dosis diaria de 1.600 mg de SQV (grupo I) y 1.600 mg de SQV + 200 mg de RTV (grupo II) durante 3 días consecutivos; encuentran diferencias significativas ($p < 0,05$) en la C_{\min} de los dos grupos y la C_{\max} y el AUC fueron 6 y 9 veces superiores en el grupo II con respecto al grupo I, concluyendo que se puede reducir la toma a una sola vez al día pero recomienda la monitorización terapéutica continua de la C_{\min} debido a la gran variabilidad. Otros estudios también en voluntarios sanos y pacientes seropositivos obtienen resultados similares, concluyendo que se puede dar SQV y RTV una sola vez al día (40-41). Langmann y cols. (42) realizan un estudio en pacientes seropositivos y comparan la C_{\min} del SQV durante un periodo de 16 meses cuando se administra en: 9 pacientes como único IP a la dosis de 600 mg una sola vez al día (grupo I), en 29 pacientes a la dosis de 600 mg + 400 mg de RTV dos veces al día (grupo II) y en 21 pacientes a la dosis de 600 mg + 750 mg de NFV dos veces al día. Los resultados demuestran que la combinación del SQV con el RTV es la más efectiva ya que se alcanzan concentraciones superiores a la CI_{50} en la mayoría de las determinaciones.

—*IDV+RTV*: van Heeswijk y cols. (43) comparan la farmacocinética del IDV en pacientes seropositivos cuando se administra solo (1.200 mg/12h, $n=6$) y en combinación con 100 mg de RTV (800 mg/12h, $n=6$) o (1.200 mg/12h, $n=2$); los resultados obtenidos indican que la combinación con RTV afecta significativamente al perfil farmacocinético del IDV y que la administración conjunta de 800 mg de IDV + 100 mg de RTV cada 12 horas alcanza unas concentraciones adecuadas para el efecto farmacológico. Saah A y cols. (44) han realizado un estudio similar al anterior en voluntarios sanos; los resultados demuestran que la combinación de 800 mg de IDV + 100 mg de RTV dos veces al día es la más adecuada respecto al perfil farmacocinético, tolerancia, eficacia y toxicidad. Otro estudio compara la combinación de 800 mg IDV + 100 mg RTV dos veces al día con 800 mg IDV + 200 mg RTV una vez al día en un grupo de pacientes que no habían tomado anteriormente ningún fármaco antirretroviral, concluyendo que la toma de ambos IP una sola vez al día es factible ya que las C_{\min} encontradas son superiores a la CI_{95} (45).

Variabilidad intraindividual e interindividual en las concentraciones plasmáticas

La administración de los IP puede dar lugar a variabilidad en las concentraciones plasmáticas en un mismo paciente entre días, variabilidad interindividual e incluso

diferencias en la fase menstrual con respecto a la fase folicular en la mujer (46-47). Esta variabilidad puede estar determinada por diversos factores que afectan a la biodisponibilidad, absorción y metabolismo: enfermedad gastrointestinal, la ingesta de comida, el diferente grado de unión a las proteínas plasmáticas como la α_1 -glicoproteína (proteína reactante de fase aguda que puede incrementarse en periodos de estrés, lesión e infección, dando lugar a una sobrestimación de las concentraciones plasmáticas) (48), la unión a la glicoproteína-P transportadora de fármacos que modula la entrada de los IP al linfocito (proteína ATP-dependiente que se encuentra en diversos tejidos, en particular en células epiteliales del tracto gastrointestinal, hígado y riñón, por lo que puede reducir la absorción oral, aumentar la eliminación hepática y renal y ser factor limitante en la penetración a sistema nervioso central) (49,50), e incluso la variabilidad interindividual en la actividad del isoenzima CYP3A4 del CP450 que puede estar determinada por variabilidad genética, enfermedad hepática (la cirrosis puede reducirla), edad (con la edad puede disminuir), sexo (parece que la mujer presenta mayor actividad) y la terapia asociada con otros fármacos (51).

Un estudio realizado por Barry MG y cols. en pacientes que toman SQV, comenta la diferencia encontrada en las concentraciones plasmáticas valle del fármaco, llegando a ser del orden de 10 veces (52).

Interacciones con otros fármacos

Los IP son sustratos del CP450 (isoenzima CYP3A4), por tanto los fármacos que inhiben al isoenzima (otros IP, antifúngicos azoles y otros) pueden elevar sus concentraciones plasmáticas; a su vez, los fármacos inductores de este citocromo (ITINN, rifampicina, rifabutina y otros) pueden disminuirlas. Así, en aquellos pacientes con regímenes con estos fármacos, se debe considerar la toxicidad que puede aparecer por las interacciones (21).

Se ha utilizado el efecto de la interacción para mejorar la farmacocinética y el efecto farmacológico combinando dos IP, aspecto ya mencionado en el segundo apartado de los factores. En otras situaciones, se han realizado estudios para comprobar la posible interacción y su efecto en la eficacia clínica, como el de Merry C y cols. (53) en el que comparan la farmacocinética del NFV en pacientes VIH infectados, cuando se administra con dos ITIN y cuando se administra con un ITIN más nevirapina (NVP), concluyendo que la NVP afecta a las concentraciones plasmáticas del NFV, reduciendo en un 50% el AUC y se debe tener en cuenta en los tratamientos con ambos fármacos; sin embargo, Skowron G y cols., realiza un estudio similar con el mismo diseño en voluntarios sanos, y no encuentra diferencias en la farmacocinética del NFV (54).

En el caso de los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (enfermedad de elevada fre-

cuencia en pacientes seropositivos), la rifampicina que interacciona con los IP a nivel del metabolismo de la isoenzima CYP3A4, es un potente inductor enzimático reduciendo el AUC de éstos en un 80% excepto para el RTV que es de un 35%, pudiendo asociarse ambos, pero es poco recomendada por los efectos secundarios producidos por el RTV ya que se debe aumentar la dosis de este IP (55). Recientemente se está aprovechando la inhibición enzimática producida por el RTV, administrado a dosis muy bajas (200 mg al día) para elevar las concentraciones plasmáticas del SQV, efecto que puede permitir la asociación con rifampicina y mantener niveles plasmáticos seguros de SQV (56).

La rifabutina es otro tuberculostático que aunque existen pocos estudios, los resultados indican que la capacidad inductora del citocromo P450 es mucho menor (descenso del AUC del 30% para IDV y NFV), por lo que se aconseja elevar la dosis de ambos IP a 1.000 mg/8h, aunque el efecto inhibitor de estos dos IP obliga a disminuir a la mitad la dosis de rifabutina. El RTV no se puede combinar por su gran potencia inhibitora del CP450, elevando 4 veces la concentración plasmática de rifabutina con riesgo de efectos secundarios graves (uveítis anterior) y el SQV tampoco debe asociarse porque la rifabutina disminuye su AUC en un 40% con riesgo de fracaso del tratamiento antirretroviral (55). También se ha valorado la asociación de RTV + SQV y rifabutina en un estudio farmacocinético que han realizado Gallicano K y cols. para ver la interacción de estos dos IP (400/400 mg dos veces al día) cuando se administra con la rifabutina en pacientes VIH con tuberculosis. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del RTV y SQV antes y después de administrarse conjuntamente con la rifabutina. Los resultados indican que la farmacocinética de la rifabutina fue similar a la semana 4 y 8 con un mínimo efecto en la exposición del RTV y SQV (57).

Hsyu H y cols. (58) han realizado un estudio de interacción entre el NFV y la metadona en 14 pacientes, determinando las concentraciones de los enantiómeros de la metadona y sus metabolitos mayoritarios, así como del NFV y su metabolito activo (M8); al mismo tiempo se monitorizó la aparición de posibles efectos adversos y síntomas de abstinencia e intoxicación. Como resultado se obtuvo que el NFV reduce las concentraciones plasmáticas de la metadona hasta un 47%, de forma que nueve pacientes manifestaron síndrome de abstinencia y requirieron ajuste de dosis, pero las concentraciones plasmáticas de NFV y su metabolito no se vieron afectadas.

Posible correlación de las concentraciones plasmáticas y efectos adversos

Se ha observado toxicidad hepática reversible con elevadas dosis de IP o combinación de dos IP. Dieleman y cols. (59) han encontrado una asociación entre una C_{max} elevada del IDV con litiasis renal. También, se han rela-

cionado concentraciones plasmáticas altas del RTV con parestesia (60). Otro estudio indica que la asociación entre el SQV y el RTV alteran los triglicéridos en sangre (61).

Clearence reducido por disfunción hepática

La hepatitis B y C crónica asociadas a la infección del VIH puede alterar el perfil farmacocinético de los IP. Khaliq Y y cols. (62) han estudiado la variabilidad en la farmacocinética del NFV en un pequeño grupo de pacientes con enfermedad hepática, encontrando que la disfunción hepática afecta probablemente a la disposición de todos los IP. Se debe destacar que en el ensayo clínico ANRS EP11 realizado con más de 1.200 pacientes en tratamiento con los IP, los casos más graves de toxicidad hepática (>grado 3) fueron vistos en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C (63).

Adherencia a la terapia

El mayor problema en la falta de adherencia del paciente a la terapia antirretroviral estriba en la complejidad que supone el seguimiento de los regímenes diarios con múltiples fármacos. Se considera adecuado un valor de cumplimiento superior al 90% (64), refiriéndose este porcentaje a las dosis o cantidad de medicación que toma el paciente respecto a las dosis o cantidad de medicación necesaria para cumplir la pauta terapéutica. Basándose en este concepto, se han realizado estudios mediante el conteo de frascos de comprimidos preparados con cápsulas electrónicas, en los cuales se demuestra que en aquellos pacientes con mayor porcentaje de adherencia presentan una supresión superior y más prolongada en el tiempo del VIH (65). Hay autores que, a pesar de que la vida media de los IP es relativamente corta, han propuesto la monitorización para aquellos pacientes con sospecha de no-adherencia (66). En esta situación unas concentraciones plasmáticas adecuadas no implican automáticamente una buena adherencia, ya que pueden simplemente indicar que el paciente ha tomado una dosis reciente de los fármacos.

LIMITACIONES EN LA MONITORIZACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS

La concentración mínima eficaz (CI_{95}) ha sido establecida basándose en la exposición de monoterapia de los IP *in vitro* para virus de tipo salvaje sin tener en cuenta *in vivo* las limitaciones de la biodisponibilidad, el metabolismo rápido o la elevada unión a proteínas plasmáticas, por lo que se debería de utilizar la CI_{95} después de corregir su valor en función de dicha unión, ya que se ha demostrado que la actividad de todos los IP del VIH-1

disponibles disminuye significativamente en presencia de suero humano (67,68). También se desconoce el valor de la CI_{95} cuando se combina con otros antirretrovirales y en regímenes de pautas de administración de 4 fármacos incluyendo dos IP. Considerando una sola concentración mínima, se asume que todos los pacientes pueden tener virus aislados con la misma susceptibilidad. En realidad, algunos pacientes presentan resistencias aisladas que requieren concentraciones bastante más elevadas que la CI_{95} para conseguir *in vivo* la inhibición de la propagación del virus en un 95% (21,68).

La variabilidad intraindividual e interindividual, así como los diferentes modelos de seguimiento para la adherencia pueden confundir la visión de conjunto, dando como resultado una MT con peor valor predictivo (21).

El conjunto de la medida del AUC, C_{max} , C_{min} o la relación C_{min}/CI_{95} son los mejores valores predictivos de respuesta, siendo el AUC la que da más información, pero probablemente la menos práctica y más cara (21).

La limitación de tipo logístico, como es la recogida de muestra (plasma o suero), el envío de ésta a otro laboratorio sino se dispone de infraestructura para realizar el ensayo en el propio centro (en la actualidad las concentraciones plasmáticas o séricas de los IP sólo se determinan por técnicas de cromatografía líquida de alta resolución o HPLC), obtención de resultados y medidas de actuación al respecto, comprende un periodo de tiempo generalmente de 2 semanas o más, en el cual se pueden desarrollar resistencias (46).

La interpretación de los resultados por un profesional experto es otro factor a tener en cuenta. El clínico puede recibir un resultado de concentraciones bajas del fármaco, por lo que debe de averiguar si es por falta de cumpli-

miento del tratamiento o no-adherencia (previa sospecha), hipermetabolismo, mala absorción, interacción con otros fármacos o tomas incorrectas en función de la ingesta (46).

Como resultado a los problemas planteados, el Comité Farmacológico del Reino Unido *AIDS Clinical Trials Group (ACTG)* ha publicado recientemente un documento con las pautas condicionando que la MT no sea recomendada en la práctica clínica de rutina excepto en el contexto de estudios clínicos diseñados para evaluar su utilidad (69).

CONCLUSIONES

La monitorización de las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa puede ser de utilidad en los problemas que se plantean en la terapia antirretroviral combinada: aparición de resistencias, interacciones con otros fármacos, disfunciones orgánicas y sospecha de no-adherencia, pero teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a la propia monitorización.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH) por la ayuda concedida en la convocatoria de *Ayudas a Trabajos de Investigación de 1999* al proyecto de investigación: "Valoración de la utilidad de la monitorización de las concentraciones séricas de inhibidores de la proteasa en la eficacia y cumplimiento del tratamiento en pacientes VIH+".

BIBLIOGRAFÍA

- Dietrich MA, Butts JD, Raasch RH. HIV-1 Protease inhibitors: A review. *Infect Med* 1999; 16(11): 716-38.
- Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA. Tratamiento antirretroviral (4ª edición). Noviembre 1997.
- Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection; Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Enero 2000. ATIS.
- Saag MS, Holodnty M, Kuritzkes DR, O'Brien WA, Coombs R, Poscher ME, et al. HIV viral load markers in clinical practice. *Nature Med* 1996; 2: 625-29.
- Kakuda TN, Struble KA, Pisticelli SC. Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 233-54.
- Barry MG, Mulcahu F, Merry C, Gibbons S, Back DJ. Pharmacokinetics and potential interactions amongst anti-retroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 289-304.
- AHFS Drug Information 2000. 42nd edition. In: GK McEvoy, ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, 2000.
- Ocaña I. Inhibidores de la proteasa del VIH-1. *El Farmacéutico Hospitales* 1998; 89:14-9.
- Pumarola T, Vidal C. Resistencia a los inhibidores de la proteasa. Significado clínico. En: Gatell JM, Mensa J, eds. *Nelfinavir: La nueva generación de inhibidores de la proteasa*. Barcelona: Editorial Antares; 1999; p. 87-110.
- Ficha técnica del saquinavir cápsulas gelatina dura (*hard-gel*). Productos Roche SA, España 1996.
- Ficha técnica del saquinavir cápsulas de gelatina blanda (*soft-gel*). Productos Roche SA, España 1999.
- Ficha técnica del ritonavir. Abbott Laboratories SA, España 1996.
- Ficha técnica del indinavir. Meerck Sharp & Dohme SA, España, 1996.
- Ficha técnica del nelfinavir. Productos Roche SA, España 1998.
- Miró JM, Tuset M. Farmacocinética del Nelfinavir. En: Gatell JM, Mensa J, eds. *Nelfinavir: La nueva generación de inhibidores de la proteasa*. Barcelona: Editorial Antares; 1999; p. 163-86.
- Carr A. HIV Protease inhibitor-induced lipodystrophy syndrome. *AIDS* 1999;1:29-36.
- Pérez-Rodríguez E, González J. Utilidad del suplemento de calcio en el tratamiento de la diarrea inducida por nelfinavir. Abstract of the

- 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 26-29, 1999; San Francisco, EEUU.
18. Acosta EP. The promise of therapeutic drug monitoring in HIV infection. *Medscape HIV/AIDS* 1999; 5(4). Disponible en: <http://www.medscape.com>.
 19. Sommadossi JP, Valantin MA, Zhou XJ, et al. Intracellular phosphorylation of stavudine (d4T) and 3TC correlates with their antiviral activity in naive and zidovudine (ZDV) experienced HIV-infected patients. 5th Conference retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1998; Abstract 362.
 20. Fletcher CV, Acosta EP, Henry K, Page LM, Gross CR, Kawle SP, et al. Concentration-controlled zidovudine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 331-38.
 21. Back DJ, Khoo SH, Gibbons SE, Barry MG, Merry C. Therapeutic drug monitoring in human immunodeficiency virus infection. *Therapeutic Drug Monitoring* 2000; 22: 122-26.
 22. Shapiro JM, Winters MA, Stewart J, Efron B, Norris SJ, Kozal MJ, et al. The effect of high dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1039.
 23. Hoetelmans RM, Heeswijk RP, Meenhorst PL, et al. Plasma concentrations of saquinavir (SQV) determine HIV-1 RNA response over a 40-week period. 12th World AIDS Conference. Geneva 1998; Abstract 422621.
 24. Gieshke R, Fotteler B, Buss N, Steiner JL. Relationship between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinetic* 1999; 37: 75-86.
 25. HIPERVINCULO Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PP, Mo HM, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nature Med* 1996; 2: 760-66.
 26. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, Gonzales J, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1528-33.
 27. Hsu A, Granman GR, Witt G, Locke C, Denissen J, Molla A, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 898-905.
 28. Stein DS, Fish DG, Bilello JA, Preston SL, Martineau GL, Drusano GL. A 24-week open-label Phase I/II evaluation of the HIV protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS* 1996; 10: 485-92.
 29. Descamps D, Peytavin G, Calvez V, Flandre P, Meiffredy V, Raffi F, et al. Virologic failure, resistance and plasma drug measurements in induction maintenance therapy trial (ARNS072, TRILEGE). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1999. Abstract 493.
 30. Havlir D, Hellmann N, Petropoulos C, Whitcomb J, Collier A, Hirsch M, et al. Viral rebound in the presence of indinavir without inhibitor resistance. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1999; Abstract 12.
 31. Murphy RL, Sommadossi JP, Lamson M, Hall DB, Myers M, Dusele A. Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 179: 116-23.
 32. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 708-12.
 33. Burger DM, Hoetelmans RMW, Hugen PWH, Mulder JW, Meenhorst PL, Koopmans PP, et al. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV-1 infected patients on indinavir-containing triple therapy. *Antiviral Therapy* 1998; 3: 215-20.
 34. Burger D, Swelsen W, Hugen P, Hoetelmans R, Borleffs J. Indinavir (IDV) pharmacokinetics are highly predictive of virological treatment failure in patients using IDV-containing triple therapy. 12th World AIDS Conference. Geneva. 1998; Abstract 42275.
 35. Moyle GJ, Youle M, Higgs C, Monaghan J, Prince W, Chapman S, et al. Safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity of the potent, specific human immunodeficiency virus protease inhibitor nelfinavir: Results of a phase I/II and extended follow-up in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 736-43.
 36. Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Weverling GJ, Kate RW, Wit FWNM, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS* 1998; 12: F111-5.
 37. Merry C, Barry MG, Mulcahy F, Ryan M, Heavey, Tjia FJ, et al. Saquinavir pharmacokinetics alone in combination with ritonavir in HIV-infected patients. *AIDS* 1997; 11: F29-33.
 38. Merry C, Barry MG, Mulcahy F, Tjia JF, Halifax KL, Heavey J, et al. Ritonavir pharmacokinetics alone in combination with saquinavir in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 325-26.
 39. Kurowski M, Muller M, Donath F, MroziKiewicz M, Mockilinghoff C. Single daily dose of saquinavir achieve HIV-inhibitory concentrations when combined with baby-dose ritonavir. *Eur J Med Res* 1999; 4: 101-4.
 40. Saag MS, Kilby M, Eherensing E, Buss N, Coo CY. Modulation of saquinavir steady-state pharmacokinetics with "baby" doses of ritonavir in healthy volunteers. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisboa; 1999. Abstract 829.
 41. van Heewijk RPG, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JMA, et al. The steady-state pharmacokinetics of saquinavir a once daily regimen with a low dose of ritonavir. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisboa; 1999. Abstract 830.
 42. Langmann P, Zilly M, Weissbrich B, Schlor C, Vath T, Ritcher E, et al. Therapeutic drug monitoring of saquinavir in patients during protease inhibitor therapy with saquinavir alone or in combination with ritonavir or nelfinavir. *Eur J Med Res* 2000; 5: 59-62.
 43. van Heewijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Mulder JW, Schreij G, Hsu A, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice-daily dosing regimens in HIV-1-infected individual. *AIDS* 1999; 13: F95-9.
 44. Saah A, Winchell G, Seniuk M, Deustch P. Multiple-dose pharmacokinetics (PK) and tolerability of indinavir (IDV)-ritonavir (RTV) combinations in healthy volunteers (Merck 078). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 1999. Abstract 362.
 45. Mallolas J, Blanco JL, Sarasa M, Giner E, Martínez MA, García-Viejo JA, et al. A dose-finding study of once-daily indinavir/ritonavir plus combivir in HIV-infected patients. 7th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco; 2000. Abstract 512.
 46. Piscitelli SC. The limited values of therapeutic drug monitoring in HIV infection. *Medscape HIV/AIDS* 1999; 5(4). Disponible en: www.medscape.com.
 47. Adams J, Frost C, Shelton M, et al. Indinavir pharmacokinetics and menstrual cycle physiology. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1998; Abstract 356.
 48. Sadler B, Gillotin C, Lou L, Stein D. Effect of demographics, laboratory, and clinical covariates on the pharmacokinetics of amprenavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1999; Abstract 375.
 49. Profit L, Eagling VA, Back DJ. Modulation of P-glycoprotein function in human lymphocytes and caco-2 cell monolayers by HIV-1 protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 473-8.
 50. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, et al. The drug transported P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 101: 289-94.
 51. Slain D, Pakuyz A, Israel DS, Monroe S, Polk RE. Variability in activity of hepatic CYP3A4 in patients infected with HIV. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 898-907.
 52. Barry MG, Merry C, Lloyd J, Halifax K, Carey P, Mulcahy F, et al. Variability in through plasma saquinavir concentrations in HIV patients-a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 501-2.
 53. Merry C, Barry M, Mulcahy F, Ryan M, Tjia JF, Halifax KL, et al. The pharmacokinetics of combination therapy with nelfinavir plus nevirapine. *AIDS* 1998; 12: 1163-67.
 54. Skowron G, Leoung G, Kerr B, Dusek A, Anderson R, Beebe S, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nelfinavir and nevirapine. *AIDS* 1998; 12: 1243-44.
 55. Soriano A, Romeu J, Garcia F, Clotet B, Gatell JM. Esquema de tratamiento de la tuberculosis en el paciente con SIDA en el año 2000. Situación tras la retirada de la rifabutina. *AIDS Cyber* 2000; 3. Editorial.
 56. Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1586. Carta.

57. Gallicano K, Khaliq Y, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Tseng A, et al. A pharmacokinetic (PK) study of intermittent rifabutin (RB) dosing with a combination of ritonavir (RT) and saquinavir (SQ) in HIV patients. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 2000. Abstract 91.
58. Hysu PH, Lillibridge JH, Maroldo L, Weiss WR, Kerr BM. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) interactions between nelfinavir and methadone. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago; 2000. Abstract 87.
59. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende M, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relations to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 473-8.
60. Merry C, Barry MG, Gibbons S, Mulcahy F, Back DJ. Improved tolerability of ritonavir derived from pharmacokinetics principles. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 787.
61. Churchill DR, Pym AS, Babiker AG, Back DJ, Weber JN. Rate of onset of hyperlipidaemia following treatment with ritonavir/saquinavir and correlation with drug levels. *AIDS* 1998; 12 (suppl 4): S9.
62. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Badley A et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir in HIV patients with liver disease. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1999; Abstract 369.
63. Raffi F, Saves M, Le Moing V, Dupon M, Marchon B, May T, et al. Serious adverse effects (SAE) in a prospective cohort of HIV-infected adults started on protease inhibitor therapy (ANRS EP11 Study). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1999; Abstract 676.
64. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Bonet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern med* 1998; 158: 1953.
65. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMcaps. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. 1999; Abstract 92.
66. Burger DM, Hugen PWH, Koopmans PP. Monitoring of plasma drug levels to assess non-adherence to drug therapy. *AIDS* 1998; 12 (suppl 4): S61.
67. Molla A, Vasavanonda S, Kumar G, Sham HL, Johnson M, Grabowski B, et al. Human serum attenuates the activity of protease inhibitors toward wild-type and mutant human immunodeficiency virus. *Virology* 1998; 250: 255-62.
68. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emimi E. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 758-66.
69. AIDS Clinical Trials Group (ACTG) Pharmacology Committee position paper on therapeutic drug monitoring for anti-retroviral drugs. Using drug concentrations to guide individual therapy. 9th Annual Clinical Care Options for HIV Symposium. Laguna Niguel, California 1999.