

La falta de una dosis establecida para un determinado fármaco es un hecho relativamente común en pediatría. Además, frecuentemente las dosis utilizadas en niños son fruto de extrapolaciones de datos de adultos ya que son escasos los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en esta población, acercamiento que ha demostrado ser poco adecuado y peligroso en algunos casos<sup>6</sup>. La MTF permite controlar y ajustar la dosificación de fármacos mediante las repetidas determinaciones de las concentraciones plasmáticas para conseguir tanto la optimización del efecto terapéutico del fármaco como la prevención de cifras plasmáticas tóxicas o infraterapéuticas, a la vez que monitorizar el efecto de otros fármacos coadministrados con potencial riesgo de interacción con el fármaco estudiado<sup>7</sup>. La MTF es aplicable a los IP y a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).

Así, la MTF adquiere una gran importancia en el manejo de la infección por el VIH en pediatría, hasta el punto que ciertos grupos la consideran básica para optimizar el tratamiento en este grupo de edad<sup>8</sup>. De todos modos, nos encontramos ante el problema de la ausencia de valores de referencia para la mayoría de los antirretrovirales en niños.

Nuestro paciente presenta unas concentraciones inferiores a los valores de referencia de adultos sanos a dosis de 500/200 mg/12 h TPV/RTV (23,16 µg/ml)<sup>9</sup> y pacientes con VIH positivo (28,35-39,45 µg/ml)<sup>10</sup>, pero suficientes para alcanzar una concentración eficaz del 50 y el 90% (EC<sub>50</sub> y EC<sub>90</sub>) (0,042 y 0,108 µg/ml, respectivamente) y una CI<sub>90</sub> para cepas de virus salvaje (0,096 µg/ml) y cepas de virus resistentes (0,372 µg/ml) y, por su elevada unión a proteínas plasmáticas, una CI<sub>90</sub> ajustada a proteínas (1,2 µg/ml)<sup>1</sup>. Por ese motivo se decidió mantener la misma dosis administrada en el momento del estudio, tanto de tipranavir como de ritonavir, con buena respuesta clínica e inmunológica.

Como conclusión, se pretende remarcar que la MTF es un procedimiento útil en el manejo de la infección por el VIH en pediatría, ya que puede ayudar a adecuar las dosis farmacológicas, y así minimizar tanto la toxicidad como el fracaso terapéutico. De todos modos, son necesarios más estudios en este grupo de edad que permitan establecer valores de referencia para la edad pediátrica en la monitorización terapéutica de tipranavir.

## Bibliografía

1. Croom KF, Kearn S. Tipranavir. A ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs*. 2005;65:1669-77.

doi:10.1016/j.eimc.2007.11.001

## Nefrolitiasis inducida por atazanavir

### Atazanavir-induced nephrolithiasis

Sr. Editor:

La nefrolitiasis secundaria a la administración de indinavir fue un problema importante en los inicios del tratamiento antirretroviral de gran actividad<sup>1</sup>. Con la aparición de los nuevos inhibidores de la proteasa (IP) su uso disminuyó y la aparición de cólicos nefríticos dejó de ser un motivo de consulta urgente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta situación se ha mantenido estable y con una incidencia similar a la de la población general hasta fechas recientes en las que con el uso de atazanavir (ATV) se ha comenzado a describir nuevos casos<sup>2,3</sup>. Chan-Tack et al<sup>4</sup> publican en mayo de este año la revisión de 30 casos recogidos por la

2. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
3. González-Lahoz J. The RESIST trials—superiority of tipranavir over other PIs. *AIDS Rev*. 2004;6:244-5.
4. Sabo JP, Cahn P, Della Negra M, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, Yogev R, et al. Population pharmacokinetic assessment of systemic steady-state tipranavir concentrations for HIV+ pediatric patients administered tipranavir/ritonavir: BI1182.14 and PACTG 1051 study team. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 5-8 February 2006. Denver, Colorado [resumen 687].
5. Temesgen Z, Feinberg J. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2007;45:761-9.
6. Menson EN, Walker AS, Sharland M, Wells C, Tudor-Williams G, I Riordan FA, et al. Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005 cohort study. *BMJ*. 2006;332:1183-7.
7. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garaffo R, et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*. 2005;10:469-77.
8. Fraaij P, Rakhmanina N, Burger DM, De Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit*. 2004;26:122-6.
9. Peytavin G, Marcelin A, Rouault A, Bonmarchand M, Ait-Mohand H, Cassard B, et al. Therapeutic drug monitoring of boosted tipranavir with and without combination to lopinavir or fosamprenavir. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 5-8 February 2006. Denver, Colorado [resumen 591].
10. Curran A, López R, Pou L, Azuaje C, Ribera E, Pahissa A. Pharmacokinetic evaluation of potential interaction between tipranavir and enfuvirtide. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 20-22 April 2006. Lisboa, Portugal [resumen 53].

Pere Soler-Palacín<sup>a,\*</sup>, Anna Fàbrega<sup>a</sup>, Rosa María López<sup>b</sup> y Concepción Figueras<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

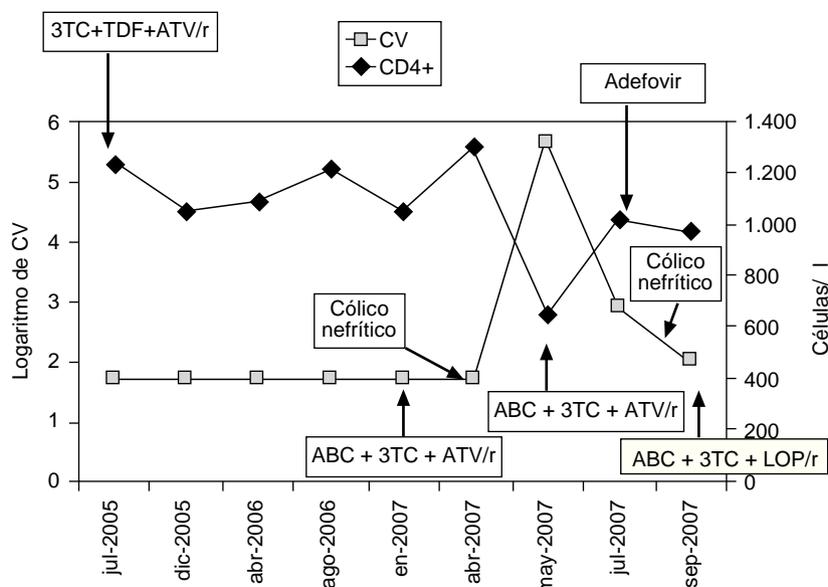
\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [psoler@vhebron.net](mailto:psoler@vhebron.net) (P. Soler).

Federal Drug Administration (FDA) y hacen una llamada de atención sobre este tema.

Presentamos a continuación el caso clínico de un varón con 2 episodios de nefrolitiasis claramente relacionados con la administración de ATV.

Varón de 42 años diagnosticado de infección por VIH en 1991, coinfectado por los virus de la hepatitis B, C y D que inició tratamiento antirretroviral (TAR) con d4T+3TC+indinavir en 1997. Desde entonces ha mantenido carga viral del VIH indetectable y los linfocitos CD4+han sido siempre >500 células/µl, sin desarrollar en ningún momento complicaciones infecciosas o neoplásicas en relación con el VIH. En 2004 se retiró el indinavir tras varios episodios de cólico nefrítico y se sustituyó por efavirenz que no toleró. Se calculó el aclaramiento de creatinina en relación con su peso (72 kg; 110 ml/min) y se pautó, en junio de 2005, 3TC 300 mg/día+tenofovir 300 mg/día+atazanavir 300 mg/día combinados con ritonavir 100 mg/día. En enero de



**Figura 1.** Evolución de la carga viral (CV) y los linfocitos CD4+ del paciente a lo largo del tiempo según los tratamientos empleados en relación con la aparición de los dos cólicos nefríticos. 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; LOP/r: lopinavir/ritonavir; TDF: tenofovir.

2007 hubo que retirar el TDF por toxicidad renal y ósea (aparición de dolores óseos y disminución del aclaramiento de creatinina) y quedó con abacavir 600 mg/día+3TC 300 mg/día+atazanavir 300 mg/día en combinación con ritonavir 100 mg/día. En abril de 2007 presentó una crisis renoureteral izquierda con aparición de microhematuria, y pH urinario normal (pH, 5), sin elevación de la creatinina ni expulsión de cálculo, que motivó la retirada de la medicación. Un mes después, habiendo descendido los CD4+a 648/ $\mu$ l y con carga viral >500.000 copias/ml, se reinició el tratamiento anterior y se recomendó la ingesta de abundantes líquidos. La evolución clínica del enfermo fue buena, con aumento del recuento de los linfocitos CD4+(1.024/ $\mu$ l) y descenso de la carga viral hasta valores indetectables en el control efectuado en julio. Ese mismo mes se añadió al tratamiento adefovir 10 mg/día para tratamiento de la hepatitis B por encontrarse en monoterapia con 3TC tras la retirada de tenofovir por toxicidad ósea y renal. No recibía ningún otro fármaco con nefrotoxicidad conocida ni que pudiera producir interacciones medicamentosas con el TAR. En agosto presentó un nuevo cólico nefrítico con hematuria (mantenía pH urinario normal), elevación de las concentraciones de creatinina hasta 2,5 mg/ml y aparición de ureterohidronefrosis. Se retiró toda la medicación y se trató con hidratación y analgesia con resolución de la sintomatología tras 1 mes sin tratamiento antiviral. Tras la revisión efectuada en octubre (CD4+, 960/ $\mu$ l; carga viral, 98.086 copias/ml), se reinició el tratamiento con adefovir y el TAR se sustituyó por ABC+3TC+lopinavir/ritonavir. En la figura 1 aparece reflejada gráficamente la evolución del paciente desde julio de 2005 hasta septiembre de 2007.

En los últimos años se ha detectado una gran cantidad de alteraciones renales en los pacientes con infección por el VIH de etiología muy variada. Algunas están relacionadas con la propia infección por el VIH, otras aparecen como consecuencia del aumento de la supervivencia (nefropatía diabética, nefroangiosclerosis, etc.) y otras son secundarias a la administración de fármacos antivirales<sup>5</sup>. Entre estos últimos, han sido el indinavir y

el tenofovir los que se han relacionado con mayor frecuencia con este problema<sup>6,7</sup>.

Hasta la descripción de los primeros casos de nefrolitiasis en relación con atazanavir<sup>2,3</sup>, no se había implicado a ningún otro antiviral con este cuadro. Tras la revisión efectuada por Chan-Tack et al<sup>4</sup>, habrá que considerarlo como una posibilidad, sobre todo, en los pacientes que, al igual que el que aquí describimos, reciben otros fármacos con potencial toxicidad renal, sufren hepatopatía crónica y/o tienen antecedentes de cólicos nefríticos.

## Bibliografía

- Kopp JB, Miller KD, Micam JAM. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *An Intern Med.* 1997;127:119-25.
- Pacanowski J, Poirier JM, Petit I, Meynard JL, Girard PM. Atazanavir urinary stones in an HIV-infected patient. *AIDS.* 2006;20:2131.
- Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med.* 2006;355:2158-9.
- Chan-Tack KM, Truffa MM, Struble KA, Birnkrant DB. Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *AIDS.* 2007;21:1215-8.
- Cosgrove CJ, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci.* 2002;323:102-6.
- Boubaker K, Sudre P, Bally F. Changes in renal function associated with indinavir. *AIDS.* 1988;12:F249-54.
- Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, McNaghten A, Sullivan P. Renal impairment associated with the use of tenofovir. 13th CROI, 5-9 febrero 2006; Denver (CO) [resumen 779].

M. Eulalia Valencia\* y Victoria Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evalencia.hciiii@salud.madrid.org](mailto:evalencia.hciiii@salud.madrid.org) (M.E. Valencia).