

- kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in Young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:377-81.
2. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:358-67.
 3. Yagupsky P, Dagan R, Howard CB, Einhorn M, Kassir I, Simu A. Clinical features and epidemiology of invasive *Kingella kingae* infections in southern Israel. *Pediatrics*. 1993; 92:800-4.
 4. Moylett EH, Rossmann SN, Epps HR, Demmler GJ. Importance of *Kingella kingae* as a pediatric pathogen in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:263-5.
 5. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Epidemiology, etiology, and clinical features of septic arthritis in children younger than 24 months. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:537-40.
 6. Abuamara S, Louis JS, Guyard MF, Barbier-Frebourg S, Tocques J, Lechevallier J, et al. Les infections ostéoarticulaires à *Kingella kingae* chez l'enfant. À propos d'une série récente de huit cas. *Arch Pediatr*. 2000;7:927-32.
 7. Christiansen P, Frederiksen B, Glazowski J, Scavenius M, Knudsen FU. Epidemiologic, bacteriologic, and long-term follow-up data of children with acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: a ten-year-review. *J Pediatr Orthop*. 1999;8:302-5.
 8. Luhmann JD, Luhmann SJ. Etiology of septic arthritis in children: an update for the 1990s. *Pediatr Emerg Care*. 1999;15:40-2.
 9. Gené A, García-García JJ, Sala P, Sierra M, Huguet R. Enhanced culture detection of *Kingella kingae*, a pathogen of increasing clinical importance in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:886-8.
 10. Host B, Schumacher H, Prag J, Arpi M. Isolation of *Kingella kingae* from synovial fluids using four commercial blood culture bottles. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19: 608-11.

Concentraciones plasmáticas tras el cambio de amprenavir a fosamprenavir en pacientes infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir

Sr. Editor: Fosamprenavir (FPV) es un profármaco que debe su actividad antiviral al paso a amprenavir (APV). Los pacientes que están en tra-

tamiento con APV pueden pasar a FPV sin modificación de su terapia antirretroviral, pero con una mayor comodidad de administración. Los pacientes en tratamiento concomitante de APV y lopinavir/ritonavir (LPV/r) plantean dudas en su paso a FPV, ya que se ha descrito una interacción que implica una disminución del 60-70% en los de APV y del 50-60% en las concentraciones de LPV¹, aunque estos datos no están bien establecidos y hay información contradictoria al respecto. Esta interacción se había descrito con APV y LPV/r², pero los estudios no eran uniformes¹ y esto no impidió que esta asociación se utilizara en pacientes mal controlados³⁻⁵. El objetivo de este estudio es valorar las concentraciones plasmáticas de APV y LPV en los pacientes VIH en tratamiento antirretroviral con un régimen con APV asociado a LPV/r antes y después del cambio a FPV.

Se incluyeron los pacientes con infección por el VIH-1 en tratamiento con APV asociado a LPV/r que cambiaron a FPV. Se determinaron concentraciones plasmáticas de APV y LPV antes del cambio y 14 días después⁶. La dosis equivalente establecida entre ambos fármacos es 700 mg de FPV y 600 mg de APV, pero debido a las presentaciones disponibles, los pacientes pasaron de 600 o 750 mg de APV dos veces al día (BID) a 700 mg de FPV BID. Cada paciente sirvió como su propio control. La concentración mínima de APV y LPV en pacientes con experiencia antirretroviral previa se estableció en 1,2 mg/l y 4,0 mg/l, respectivamente⁷. Los pacientes fueron informados del cambio de tratamiento y dieron su consentimiento al mismo.

Se incluyeron 7 pacientes, 5 hombres y 2 mujeres, con una edad media de 46 años (38-61); peso 77 kg (rango 63-86), ALT 27 UI/l (rango 17-45) y de creatinina sérica 0,78 mg/dl (rango 0,33-1,23). Otros antirretrovirales aso-

ciados fueron tenofovir, estavudina, lamivudina, didanosina y efavirenz. Efavirenz, que también presenta interacción con APV y con FPV, se estaba administrando sólo al paciente número 2, que no se ha valorado por presentar concentraciones indetectables de fármacos. Las concentraciones de antirretrovirales se muestran en la tabla 1. **Niveles de APV:** antes del cambio 3 pacientes mostraron concentraciones > 1,2 mg/l, y en 1 caso indetectables, lo que se atribuye a falta de adherencia. Después del cambio a FPV, las concentraciones de APV fueron > 1,2 mg/l en 5 pacientes. **Niveles de LPV:** antes del cambio en 3 casos fueron > 4,0 mg/l, y en un caso indetectables. Después del cambio en 5 casos fueron superiores.

No se han establecido las dosis para el tratamiento combinado de FPV y LPV/r⁸. Debido a que se desconoce la importancia clínica de la interacción, y existe gran variabilidad interindividual, se ha aconsejado la monitorización de las concentraciones de APV y LPV en los pacientes en tratamiento con ambos fármacos^{4,9}.

En nuestro caso, no se ha podido ver una diferencia en respuesta en los pacientes con distintas dosis de APV, por lo que no se han podido corroborar los datos publicados por Basso et al⁴. Otros autores proponen aumentar las dosis de ambos fármacos para conseguir niveles terapéuticos³. Estrategias como aumentar la dosis de ritonavir a 200 mg cada 12 h⁵ o separar la administración de los fármacos 4 o 12 h no ha logrado resolver el problema¹⁰. Una limitación de este estudio es que no se ha valorado la variabilidad intraindividual a niveles de inhibidores de proteasa previos al cambio, así como el escaso número de pacientes descritos, aunque se considera importante su difusión por los escasos datos disponibles. Como conclusión, podemos establecer que el cambio de tratamiento de APV a FPV ha sido posi-

TABLA 1. Concentraciones plasmáticas de amprenavir y lopinavir antes y después del cambio de tratamiento de amprenavir a fosamprenavir asociados a lopinavir/ritonavir

Paciente	Dosis previa APV	Concentración inicial APV	Concentración posterior APV	Diferencia niveles APV		Dosis previa LPV/r	Concentración inicial LPV	Concentración posterior LPV	Diferencia niveles LPV	
	APV mg BID	APV + LPV/r C _{min} APV mg/l	FPV + LPV/r C _{min} APV mg/l	C _{min} APV		LPV/r mg BID	APV + LPV/r C _{min} LPV mg/l	FPV + LPV/r C _{min} LPV mg/l	C _{min} LPV	
				mg/l	%				mg/l	%
1	750	3,05	2,71	-0,34	-11	400/100	1,66	6,54	4,88	294
2	750	nd	1,78	1,78	-	400/100	nd	13,42	13,42	-
3	750	0,83	1,23	0,40	48	400/100	8,45	7,23	-1,22	-14
4	750	0,90	0,92	0,02	2	400/100	4,04	6,35	2,31	57
5	600	1,07	1,33	0,26	24	400/100	3,01	2,78	-0,23	-8
6	750	1,50	1,13	-0,37	-25	400/100	4,80	10,01	5,21	109
7	600	1,47	2,17	0,70	48	400/100	0,50	0,73	0,23	46

APV: amprenavir; FPV: fosamprenavir; LPV/r: lopinavir/ritonavir; C_{min}: concentración mínima; nd: no detectable; BID: dos veces al día.

ble sin disminución de los niveles terapéuticos de los fármacos y con mayor comodidad para el paciente.

*Olga Delgado^a, Melchor Riera^b,
Javier Murillas^b y Pere Ventayol^a*

^aServicio de Farmacia. ^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Bibliografía

1. Kashuba AD, Tierney C, Downey GF, Acosta EP, Vergis EN, Klingman K, et al. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS*. 2005;19:145-52.
2. Taburet AM, Raguin G, Le Tiec C, Droz C, Barrail A, Vincent I, et al. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pretreated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:310-23.
3. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. *AIDS*. 2002;16:797-8.
4. Basso S, Solas C, Quinson AM, Ravaux I, Ponzot-Martin I, Bacconier J, et al. Pharmacokinetic interaction between lopinavir/r and amprenavir in salvage therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:115-7.
5. Mauss S, Scholten S, Wolf E, Berger F, Schmutz G, Jaeger H, et al. A prospective, controlled study assessing the effect of lopinavir on amprenavir concentrations boosted by ritonavir. *HIV Med*. 2004;5:15-7.
6. Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35:275-91.
7. Back DJ, Blashke TF, Boucher C, Burguer D, Fletcher C, Flexner C, et al. Optimising TDM in HIV clinical care: a practical guide to performing therapeutic drug monitoring (TDM) for antiretroviral agents [online]. Disponible en: <http://www.hivpharmacology.com>.
8. Wire MB, Naderer OJ, Masterman AL, Lou Y, Stein DS. The pharmacokinetic interaction between GW433908 (908) with lopinavir/ritonavir (APV 10011 and APV10012). 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, february 2004, San Francisco. Abstract 612.
9. Wynn Vezina HE, Brundage RC, Bushman L, Fletcher V. Pharmacologic management of the drug-drug interaction between lopinavir/ritonavir and amprenavir. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, february 2004, San Francisco. Abstract 609.
10. Corbett AH, Davidson L, Park JJ, Patterson K, Eron JJ, Ngo L, et al. Dose separation strategies to overcome the pharmacokinetic interaction of a triple protease inhibitor regimen containing fosamprenavir lopinavir, and ritonavir. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, february 2004, San Francisco. Abstract 611.