

Características de los fármacos antirretrovirales e interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica

Los fármacos antirretrovirales actúan en dos fases fundamentales del ciclo replicativo del VIH. Unos fármacos inhiben la transcriptasa inversa (TI), evitando la síntesis de la cadena de ADN proviral, y otros inhiben la proteasa, evitando la formación de las proteínas estructurales del VIH, necesarias para la formación de partículas virales maduras. En función de estos fármacos, el tratamiento de la infección por el VIH se basa en la actualidad en la combinación de 3 o más fármacos antirretrovirales que inhiben la TI (tratamiento convergente) o la TI y la proteasa del VIH (tratamiento divergente). En el siguiente capítulo se describen las indicaciones de tratamiento antirretroviral y las combinaciones de fármacos antirretrovirales utilizadas. En este capítulo se describe la estructura química, el mecanismo de acción, la actividad *in vitro*, las características farmacocinéticas, las interacciones medicamentosas, los efectos secundarios, la posología, el nombre y las presentaciones comerciales de los fármacos antirretrovirales que se pueden utilizar en la actualidad.

J.L. Blanco, M. Tuset*, J.M. Miró, M. Martínez-Sogues*, E. del Cacho* y C. Codina*
 Servicio de Enfermedades Infecciosas-Institut Clínic d'Infeccions i Immunología (ICII). *Servicio de Farmacia. Institut d'Investigaciones Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Universitari. Barcelona.

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Análogos de nucleósidos (tabla 1)

Los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) fueron el primer grupo de fármacos antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por el VIH con la introducción de la zidovudina (AZT) en 1987. En la actualidad hay cinco comercializados en nuestro país que, por orden cronológico, son: AZT, didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y abacavir (ABC).

Estructura química

El AZT, ddC y d4T son 2'-3' dideoxinucleósidos pirimidínicos, el ddI es un 2'-3' dideoxinucleóido purínico, el 3TC es un enantiómero negativo (cis) de la 2'-deoxi-3'-tiacetidina y el abacavir es un análogo nucleósido de estructura carbocíclica. Todos ellos necesitan para su activación sufrir tres fosforilizaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los análogos nucleósidos inhibidores de la TI es doble: por un lado, inhiben la TI viral de forma competitiva al unirse a la enzima de una forma más natural que los sustratos nucleósidos naturales y, por otro lado, actúan finalizando la síntesis de la cadena de ADN proviral.

Actividad *in vitro*

Todos los análogos nucleósidos son activos frente al VIH-1 y el VIH-2; sin embargo, pueden destacarse algunas particularidades: el AZT y el d4T son más activos frente a células en fase de replicación, mientras que el 3TC y el ddI presentan una actividad más intensa en células mononucleares en reposo. El 3TC es activo frente al VHB, ante el que también ha demostrado actividad el ABC. De las distintas combinaciones entre análogos nucleósidos está contraindicada la de AZT + d4T por antagonismo, el AZT compite con el d4T por las cinasas celulares inhibiendo la fosforilización del d4T (la timidina cinasa tiene 600 veces más afinidad por AZT que por d4T).

TABLA 1
Análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

NOMBRE GENÉRICO	ZIDOVUDINA (AZT)	DIDANOSINA (DDL)	ZALCITABINA (DDC)	ESTAVUDINA (D4T)	LAMIVUDINA (3TC)	ABACAVIR (ABC)	
Nombre comercial	Retrovir® *Combirir®	Videx®	Hivid®	Zerit®	Epivir® *Combirir®	Ziagen®	
Dosis recomendada	250-300 mg BID	< 60 kg 250 mg QD o 125 mg BID > 60 kg 400 mg QD o 200 mg BID	0,75 mg TID	< 60 kg 30 mg BID > 60 mg 40 mg BID	150 mg BID	300 mg BID	
Presentaciones comerciales	Cápsulas de 100, 250 mg y comprimidos de 300 mg Solución oral de 10 mg/ml vial i.v. (10 mg/ml)	Comprimidos de 25, 50, 100 y 150 y 200 mg. Cápsulas 125, 250 y 400 mg. Solución oral de 5 y 10 mg/ml	Comprimidos de 0,75 mg	Comprimidos de 15, 20, 30 y 40 mg Solución oral de 1 mg/ml	Comprimidos de 150 mg Solución oral de 10 mg/ml	Comprimidos de 300 mg Solución oral de 20 mg/ml	
Biodisponibilidad oral (%)	60-70	30-40 Espaciar 2h con algunos fármacos ^a	85 Espaciar 2 h con antiácidos e isoniacida	85	85	83	
Vida media del suero (h)	1,1	1,6	1,2	1	3-6	1,5	
Vida media intracelular (h)	3	25	3	3,5	12	3,3	
Cmax	1,8 µg/ml (6,7 µM)	0,9 µg/ml (3,8 µM)	0,012 µg/ml (0,0568 µM)	0,85 µg/ml (3,79 µM)	1,5 µg/ml (6,54 µM)	3,0 µg/ml (7,42 µM)	
CI50	0,061 µg/ml (0,23 µM)	0,116 µg/ml (0,49 µM)	0,0004-0,04 µg/ml (0,0019-0,19 µM)	0,002-0,9 µg/ml (0,0089-4 µM)	0,002-0,3 µg/ml (0,0087-1,308 µM)	0,105 µg/ml (0,26 µM)	
Penetración en LCR (%)	50-85	20	20	40	10	27-33	
Actividad	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2 VHB	VIH-1,2 VHB	
Restricción dietética	No	Sí	No	No	No	No	
Metabolización	Glucuronidación hepática	Hepática 50%	Hepática 5-10%	Hepática 50%		Glucuronidación hepática	
						Alcohol deshidrogenasa	
Excreción	Renal (15% inalterado)	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado) y fecal < 10%	Renal (50% inalterado)	Renal (70% inalterado)	Renal 83% (2% inalterado y 81% metabolitos)	
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	C	C	C	C	
Efectos adversos	Mielosupresión: anemia y/o neutropenia a dosis elevadas Cefaleas Mareo Intolerancia gastrointestinal Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	Neuropatía periférica Estomatitis Aumento de las transaminasas Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	(Toxicidad mínima) Pancreatitis Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	(Toxicidad mínima) Pancreatitis Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c	Hipersensibilidad (3%) Lipodistrofia ^b Acidosis láctica con esteatosis hepática ^c

(Continuación)

NOMBRE GENÉRICO	ZIDOVUDINA (AZT)	DIDANOSINA (DDL)	ZALCITABINA (DDC)	ESTAVUDINA (D4T)	LAMIVUDINA (3TC)	ABACAVIR (ABC)
Interacciones						
Asociaciones contraindicadas	d4T Ribavirina	ddC	ddI Disulfiram Doxorrubicina 3TC Metronidazol Pentamidina IV Vincristina	AZT Doxorrubicina	ddC Cotrimoxazol (dosis altas dosis profilácticas NRAD)	
Metadona (MT)	Puede aumentar la cp AZT	Disminuye un 41% AUC ddl (aumentar la dosis de ddI)	No hay datos	Disminuye un 27% AUC d4T NRAD	Interacción poco probable	Puede requerir un ligero aumento de dosis de MT
Otros	Ganciclovir: máximo 300 mg/día AZT IFN: reducir AZT 50-75% Probenecid: evitar o reducir 50% AZT Aumenta o disminuye la Cp de fenitoína		Nefrotóxicos: posible aumento Cp ddC		Nefrotóxicos posible aumento Cp 3TC	Clorpromacina, disulfiram e isoniaciada (aumentan Cp de ambos)

AUC: área bajo la curva; BID: 2 veces al día; Cp: concentración plasmática; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día; TID: tres veces al día. *Combivir®: asociación a dosis fijas de AZT 300 mg y 3TC 150 mg.

^aEl ddI en comprimidos tamponados debe espaciarse con los siguientes fármacos: amprenavir, cimetidina, ciprofloxacino, dapsona, delavirdina, digoxina etambutol, indinavir, isoniaciada, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, ofloxacino, propranolol, rifampicina, tetraciclinas.

^bEfecto adverso infrecuente (v. texto).

^cReacción poco frecuente aunque potencialmente muy grave (v. texto).

Categorías de seguridad en el embarazo (FDA): A: ausencia de riesgo para el feto; B: no teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: sin datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales demuestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

Farmacocinética

Los análogos de los nucleósidos se pueden administrar con alimentos salvo el ddI que debe administrarse en ayunas. Los análogos de nucleósidos presentan una vida media plasmática corta; sin embargo, su vida media intracelular es más prolongada, especialmente en el caso de ddI y 3TC. DdI y d4T se metabolizan, en parte, en el hígado, al igual que AZT y ABC, que sufren glucuronidación hepática, mientras que ddC y 3TC se eliminan en un elevado porcentaje inalterados por vía renal. La posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática se describe en la tabla 2.

Resistencias

La rápida aparición de resistencia que se genera frente al 3TC –unas 12 semanas– contrasta con el tiempo más prolongado que requieren el resto de análogos para que se generen cepas resistentes a los mismos –entre 6 y 12 meses–. Aunque existen con frecuencia patrones de re-

sistencia cruzada entre los distintos análogos nucleósidos, las mutaciones principales que se asocian a resistencias son diferentes: AZT (215,70,41), ddI (74), ddC (69), 3TC (184), d4T (75), ABC (65,74,184). Hay que destacar los siguientes aspectos: la mutación 184 revierte la resistencia frente al AZT por las mutaciones 215 y 41; la mutación 75 confiere resistencia frente al d4T *in vitro*, aunque su significado clínico es desconocido; múltiples mutaciones frente al AZT se asocian a resistencia frente al d4T; las mutaciones E44D y V118I parecen conferir una disminución moderada (en torno a 10 veces) de la sensibilidad a la lamivudina; la mutación 184 parece estar asociada a una disminución del *fitness* viral, a un aumento en la fidelidad de la TI viral y a una pirofosforilasa defectiva (revierte la resistencia a AZT); están apareciendo más frecuentemente mutaciones que confieren resistencia múltiple a los análogos de nucleósidos, como la 151 y la inserción de una cadena de 6 pares de bases entre los codones 69 y 70.

TABLA 2
Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal e insuficiencia hepática

ANTIRRETROVIRALES	INSUFICIENCIA RENAL		INSUFICIENCIA HEPÁTICA
ITIAN			
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucorónido (GAZT). Puede requerir reducción de la dosis por reducción de CICr 10-50: 100-200 mg/8 h a 100 mg/12 h CICr < 10 ml/min 100 mg/8-12 h HD: no afecta la eliminación de AZT y aumenta la eliminación de GAZT		
Didanosina*	≥ 60 kg CICr 60 200 mg BID CICr 30-59 100 mg BID CICr 10-29 150 mg QD CICr < 10 100 mg QD	< 60 kg 125 mg BID 75 mg BID 100 mg QD 75 mg QD	Valorar la reducción de la dosis No hay recomendaciones
Zalcitabina	HD: sin suplemento. Administrar después CICr 50-80 0,75 mg BID CICr 10-49 0,75 mg QD o BID CICr < 10 evitar o 0,75 mg QD		No hay datos
Estavudina	≥ 60 kg CICr 26-50 20 mg BID CICr ≤ 25 20 mg QD CICr < 10 o HD: no hay datos	< 60 kg 15 mg BID 15 mg QD	NRAD
Lamivudina	Dosis inicial CICr ≥ 50 150 mg CICr 30-49 150 mg CICr 15-29 150 mg CICr 5-14 150 mg CICr < 5 50 mg	Dosis de mantenimiento 150 mg BID 150 mg QD 100 mg QD 50 mg QD 25 mg QD	NRAD En caso de CH avanzada xVHB, al interrumpir el tratamiento existe un pequeño riesgo de hepatitis de rebote
Abacavir	HD: administrar la dosis diaria pos-HD NRAD Evitar en IR terminal por falta de experiencia		IH leve: NRAD IH moderada: no hay datos IH grave: contraindicado
ITINN			
Nevirapina	No hay datos específicos Precaución por su eliminación renal		No hay datos específicos Precaución por su elevado metabolismo hepático
Delavirdina	No hay datos		Considerar el ajuste de la dosis en IH moderada
Efavirenz	No hay datos específicos Probablemente NRAD		IH leve a moderada: misma dosis con precaución
Indinavir	Aunque no hay datos, es probable que por su metabolismo no sea necesario ningún ajuste de la dosis HD: probablemente NRAD si la función hepática está conservada (datos de un solo paciente)		IH leve-moderada por CH: 600 mg TID
Ritonavir	NRAD		IH leve-moderada: no hay datos IH grave: contraindicado IH leve-moderada: NRAD IH grave: precaución por falta de experiencia
Saquinavir (Invirase® y Fortovase®)	IR leve-moderada: NRAD IR grave: precaución por falta de experiencia		
Nelfinavir	Aunque no hay datos, es probable que por su metabolismo no sea necesario ningún ajuste de la dosis en IR leve-moderada No es probable que se elimine significativamente a través de la HD		No hay datos específicos Precaución por su elevado metabolismo hepático
Amprenavir	Aunque no hay datos, es probable que por su metabolismo no sea necesario ningún ajuste de la dosis		Child-Pugh 5-8: 450 mg BID Child-Pugh 9-12: 300 mg BID

BID: 2 veces al día; CH: cirrosis hepática; CICr: aclaramiento de creatinina en ml/min; HD: hemodiálisis; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día; TID: tres veces al día; VHB: virus de la hepatitis B.

*En su formulación de comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera dos comprimidos de didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios a los análogos nucleosídicos según los diferentes fármacos son: AZT (mielotoxicidad-anemia-neutropenia, que ocurren a dosis elevadas, el doble de las actualmente utilizadas, por lo que no se observan con tanta frecuencia como antes, cefalea, astenia o intolerancia gastrointestinal), ddI (pancreatitis, intolerancia gastrointestinal, neuropatía periférica, diarrea), ddC (polineuropatía periférica, estomatitis) d4T (neuropatía periférica), 3TC (escasa toxicidad), ABC (hipersensibilidad en el 3% de los pacientes). Mención especial merece el cuadro de hipersensibilidad producido por ABC, que se caracteriza por un exantema cutáneo, fiebre y afección del estadio general; aunque raro –aparece en sólo un 2-3% de los casos–, en caso de padecerlo obliga a suspender de forma definitiva el ABC ya que su reintroducción podría provocar un cuadro grave e incluso la muerte del paciente. Raramente se han descrito casos de esteatosis hepática y acidosis láctica, que clínicamente se manifiesta por malestar general, dolor y distensión abdominal, náuseas y vómitos y, desde el punto de vista analítico, por una alteración de la bioquímica hepática así como una elevación del anión gap y de los valores de lactato. No es recomendable la asociación de ddI y ddC por el alto riesgo de toxicidad (neuropatía periférica). Recientemente, se está implicando también al grupo de los análogos de nucleosídicos con un fenómeno de alteración en la distribución de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia (este monográfico tiene un capítulo dedicado especialmente a este tema).

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (tabla 1)

El ddI, en su formulación de comprimidos tamponados, presenta interacciones en la absorción con diferentes fármacos, especialmente quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino), otros antirretrovirales (indinavir, delavirdina), tuberculostáticos (etambutol, isoniacida, rifampicina), antifúngicos (itraconazol, ketoconazol) y tetraciclinas. Se recomienda administrar estos fármacos 2 h antes del ddI. La nueva formulación en cápsulas entéricas no es de esperar que presente este tipo de interacciones. Como ya se ha comentado anteriormente, algunas asociaciones de análogos, como d4T + AZT o ddC + 3TC, están contraindicadas por antagonismo en la activación intracelular. Otras asociaciones están contraindicadas por el incremento del riesgo de toxicidad, como ddI + ddC o ddC con disulfiram, metronidazol, pentamidina intravenosa y vincristina por el aumento del riesgo de neuropatía periférica. Al asociar 3TC con cotrimoxazol a altas dosis puede reducirse la eliminación de 3TC, ya que ambos fármacos se eliminan por vía renal y, por ello, debe evitarse esta combinación. No hay problema si el cotrimoxazol se administra a dosis profi-

láticas. En general, las interacciones de los análogos con metadona son poco relevantes, a excepción del ddI que puede requerir un aumento de la dosis.

Análogos de los nucleótidos

Los análogos de los nucleótidos constituyen un grupo de fármacos antirretrovirales de relativamente reciente aparición, no comercializados por ahora, que se encuentran en fase de investigación clínica. En este grupo se incluyen dos fármacos: el adefovir y el tenofovir DF, profármaco oral del PMPA. El adefovir está disponible a través de un estudio expandido, mientras el tenofovir está actualmente empleándose en estudios en fase III. Muy recientemente, la FDA (noviembre de 1999) no ha aprobado la comercialización del adefovir aduciendo que aún no existen datos suficientes de eficacia y seguridad a dosis de 60 mg/día.

Estructura química

Adefovir (PMEA, 9-[2-fosfometoxietil]-adenina) y tenofovir DF (BisPOC PMPA) son análogos de nucleótidos acílicos monofosfato que al no requerir la fosforilación inicial dependiente de la nucleosido-cinasa celular para ejercer su acción pueden, a diferencia de los análogos nucleosídicos que sí la requieren, ampliar su acción sobre distintos grupos celulares como monocitos, macrófagos y células T, tanto en reposo como activados.

Mecanismo de acción

Actúan al inhibir de forma selectiva la polimerasa viral, compitiendo con la desoxiadenosina trifosfato en su incorporación a la molécula de ADN e interrumpiendo el crecimiento de la misma.

Actividad in vitro

El adefovir ha demostrado ser activo frente a múltiples retrovirus, entre los que destacan el VIH-1 (CI50 0,3-14,5 mg/ml) y el VIH-2, así como frente a distintos virus ADN como el hepadnavirus (VHB) y los virus de la familia herpes (HSV-1, HSV-2, CMV, VEB, herpesvirus tipo 6). El tenofovir tiene actividad frente al VIH-1 y el VIH-2, el SIV y el virus causante del sarcoma murino-Monoley.

Farmacocinética

El adefovir tiene una baja biodisponibilidad. Para aumentarla, se administra como profármaco (adicción de dos grupos piválicos) el adefovir dipivoxilo (bis-POM PMEA), que tiene una biodisponibilidad del 40% con la comida. Tras una dosis de 125-250 mg, su Cmax, Tmax y ABC son de 0,21 mg/ml, 2 h y 3,22 mg/h/ml, respectivamente. La vida media plasmática es de 1,5 h y la intracelular de 16-18 h, lo que permite su dosificación una vez al día. No sufre metabolismo hepático y se

elimina por vía renal sin cambios en un 90% (secreción tubular activa).

El tenofovir presenta también una limitada biodisponibilidad oral, por lo que se administra como profármaco (derivado estérico) el tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), que tiene una biodisponibilidad del 40% con la comida. Tras una dosis única de 300 mg de tenofovir DF se alcanzó una concentración plasmática máxima de 362 ng/ml. La vida media en fase terminal estimada fue igual o superior a 17 h. El tenofovir se elimina inalterado por la orina (filtración glomerular y secreción tubular activa).

Resistencias

En cuanto a los mecanismos de resistencia, en lo referente al adefovir, estudios *in vitro* han demostrado que las mutaciones K65R y K70E del gen de la TI confieren un descenso de la sensibilidad al adefovir de 16 y 9 veces, respectivamente; la mutación M184V ha demostrado aumentar entre 3 y 4 veces la sensibilidad a adefovir. En cuanto al tenofovir, una mutación en la posición 65 disminuye entre 3 y 4 veces la sensibilidad frente al mismo; la mutación en el codón 215 (resistencia a AZT) disminuye algo menos de 2 veces la sensibilidad a tenofovir, mientras que la 184 (asociada con resistencia a 3TC) aumenta la sensibilidad a tenofovir unas 2 veces.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes descritos con los análogos nucleótidos son de tipo gastrointestinal (vómitos, sensación de malestar abdominal y diarrea); respecto al adefovir merece una mención especial la afección renal, que se asocia al mismo en forma de acidosis tubular renal (ATR) tipo 2 y que se ha constatado en el 20% de los casos a los 6-12 meses, o la insuficiencia renal reversible. En algunos casos se ha descrito una leve citolisis hepática, exantema, neutropenia, neuropatía e hiperamilasemia. No se han descrito efectos adversos graves con el tenofovir, siendo los efectos adversos menores descritos la cefalea, el mareo y la astenia. La afección renal es excepcional.

Posología

La posología del adefovir será, probablemente, de 60 mg/día y la del tenofovir de 300 mg/día, ambos en dosis única diaria sin restricción dietética.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

El adefovir no tiene interacciones significativas con otros antirretrovirales. Sin embargo, el profármaco del adefovir (adefovir dipivoxilo) genera en su metabolismo ácido piválico, que se esterifica con la carnitina libre para su excreción renal. La carnitina es necesaria para el transporte de ácidos grasos a través de la mem-

brana mitocondrial para su posterior oxidación. Su déficit se asocia a miopatía, cardiopatía y encefalopatía. A pesar de que este tratamiento no genera déficit de carnitina, para mayor seguridad se administran 500 mg/día de carnitina. La asociación de adefovir con otros fármacos nefrotóxicos aumenta el riesgo de toxicidad renal.

No análogos de los nucleósidos (tabla 3)

El grupo de los inhibidores de la TI no análogos de los nucleósidos, actualmente aprobados por la FDA y la EMEA y disponibles en nuestro país, está formado por tres fármacos: delavirdina (DLV), nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). La delavirdina está disponible en la actualidad a través de un Programa de Acceso Expandido (NPSP-3331).

Estructura química

Los no análogos de nucleósidos son compuestos de estructura química compleja y heterogénea. Desde el punto de vista molecular, NVP es un derivado de la dipiridodiazepinona, Efv es (S)-6-cloro-4-(ciclopentanil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxacina-2-ona, y DLV pertenece a la familia de las bis (hetaryl) piperazinas.

Mecanismo de acción

A diferencia de los análogos de los nucleósidos, los no análogos de nucleósidos no requieren ser fosforilizados para ejercer su acción. Son activos frente al VIH-1 pero no frente al VIH-2 ni frente a hepadnavirus ni virus del grupo herpes. Actúan a través de un bloqueo de la actividad de la ADN polimerasa viral dependiente del ARN y del ADN, uniéndose de forma directa a la TI por un sitio distinto del que se une al sustrato dNTP, a diferencia de los análogos de los nucleósidos que se unen a ésta de forma competitiva. A pesar de actuar al mismo nivel que los análogos de nucleósidos, ambos actúan inhibiendo la TI viral, su combinación es generalmente sinérgica o al menos aditiva.

Farmacocinética

Los no análogos presentan una buena biodisponibilidad oral y, a diferencia de los análogos, tienen una semivida plasmática muy larga (a excepción de delavirdina), lo que permite su administración una vez al día; DLV requiere medio ácido para su absorción, por lo que ésta puede verse afectada por la presencia de antiácidos (v. apartado interacciones); NVP y Efv presentan una buena penetración en LCR.

La metabolización de todos los no análogos de los nucleósidos es hepática y a través del CYP3A4, sistema enzimático del citocromo P450. La posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática se describe en la tabla 2.

TABLA 3
No análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

NOMBRE GENÉRICO	NEVIRAPINA	DELAVIRDINA	EFAVIRENZ
Nombre comercial	Viramune®	Rescriptor®	Sustiva®
Dosis recomendada	200 mg QD 14 días seguidas de 400 mg QD o 200 mg BID	400 mg TID o 600 mg BID	600 mg QD
Presentaciones comerciales	Comprimidos de 200 mg	Comprimidos 100 mg (programa Acceso Expandido)	Cápsulas de 50, 100 y 200 mg
Biodisponibilidad oral (%)	> 90	> 85 (requiere medio ácido; retrasar > 1 h antiácido y ddi)	66 (aumenta con comida con contenido graso)
C _{max}	200 mg/24 h: 3,6 µg/ml (13,51 µM) 400 mg/24 h: 4,5 µg/ml (17 µM)	19,3 µg/ml (35 µM)	4,07 µg/ml (12,9 µM)
C _{min}	1,9 µg/ml (7,13 µM)	8,29 µg/ml (15 µM)	1,77 µg/ml (5,6 µM)
CI 50	0,0026-0,026 µg/ml (0,01-0,1 µM)	0,00276-0,016 µg/ml (0,005-0,03 µM)	(CI 90-95): 0,00014-0,0021 µg/ml (0,00046-0,0068 µM)
Actividad	VIH-1	VIH-1	VIH-1
Valores de LCR (%)	45	0,4	69
Vida media plasmática (%)	25-30	6	40-50
Restricción dietética	No	No	No
Metabolización	Hepática CYP3A4 (inducción)	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)
Excreción	Renal 80% Heces 10%	Renal 51% Heces 44%	Renal 34% Heces 16-61%
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	C	C
Efectos adversos	Exantema Aumento de transaminasas y hepatitis aguda	Exantema Cefalea	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de las transaminasas Teratogenicidad en monos
Interacciones			
Asociaciones contraindicadas	Anticonceptivos orales Ketoconazol Saquinavir ^a	Antihistamínicos H2 Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Derivados de la ergotamina Fenitoína Fenobarbital Ketoconazol Midazolam Omeprazol Pimozida Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Astemizol Cisaprida Claritromicina Derivados de la ergotamina Midazolam Pimozida Saquinavir (como único IP) ^b Terfenadina Triazolam
Antimicobacterianos			
Rifampicina	En evaluación	Contraindicado	800 mg/día EFV
Rifabutina	NRAD	Contraindicado	450 mg/día RFB
Clarithromicina	NRAD	Monitorizar toxicidad	Contraindicado
Antirretrovirales IP			
IDV	1.000 mg/8 h IDV	600 mg/8 h IDV + 70% AUC RTV	1.000 mg/8 h IDV
RTV	NRAD	Dosis estándar de DLV. Sin datos considerar ajuste de la dosis RTV 400 mg/12 h	Si hay intolerancia disminuir a la RTV 500 mg/12 h
SQV	No recomendado con SQV como único IP ^a	800 mg/8 h F + 400 mg/8 h DLV + 90% AUC NFV. -42% AUC	No recomendado con SQV como único IP ^b NRAD
NFV	NRAD	DLV. Sin datos de ajuste de la dosis Monitorizar las complicaciones neutropénicas	

TABLA 3
Continuación

NOMBRE GENÉRICO	NEVIRAPINA	DELAVIDRINA	EFAVIRENZ
APV	No hay datos	No hay datos	+ 15% AUC EFV -36% AUC APV APV 1.200 mg TID como único IP o 1.200 mg APV + 200 mg RTV BID
Metadona (MT)	Possible síndrome de abstinencia Puede requerir el aumento de la dosis MT a los 8-10 días	Teóricamente podría aumentar Cp MT	Possible síndrome de abstinencia Puede requerir el aumento de la dosis de MT a los 8-10 días
Otros	Puede disminuir la Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^c . Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales	Puede aumentar la Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^c así como de dapsona y anticoagulantes orales. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales	Puede aumentar la Cp de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4 ^c aunque es más probable que las disminuya. Monitorizar las Cp de anticoagulantes orales

AUC: área bajo la curva; BID: 2 veces al día; Cp: concentración plasmática; NRAD: no requiere ajuste de la dosis; QD: una vez al día; TID: tres veces al día.

^aNo se recomienda la asociación de saquinavir en cápsulas duras (I) con nevirapina, excepto si se usa en combinación con ritonavir (SQV 400-800 mg/12 h + RTV 400 mg/12 h o SQV 1.000 mg/12 h + RTV 100-200 mg/12 h), en cuyo caso datos preliminares han demostrado buenos resultados. No se dispone de datos sobre la combinación de nevirapina con saquinavir en cápsulas blandas (F).

^bSe puede asociar SQV (F) 400-800 mg/12 h + RTV 400 mg/12 h o SQV 1.000 mg/12 h + RTV 100-200 mg/12 h o SQV 600 mg/8 h + NFV 750 mg/8 h junto con EFV 600 mg/24 h.

^cPrincipales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, amrenavir, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dexametasona, diazepam, disopiramida, estazolam, etionamida, fentanilo, finasterida, fluracepam, glipizida, itraconazol, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, sertralina, sildenafilo (Viagra[®]), tacrolimus, vincristina y zolpidem.

Categorías seguridad embarazo (FDA): A: ausencia de riesgos para el feto; B: sin teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: sin datos de seguridad en embarazadas y los estudios de animales demuestran toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

Resistencias

La resistencia cruzada entre los distintos no análogos de los nucleósidos es muy frecuente; además, estos fármacos tienen una barrera genética muy baja, por lo que las resistencias aparecen con extremada rapidez. Mutaciones únicas confieren un alto nivel de resistencia, de forma que una mutación en la posición 181 confiere un aumento de la resistencia a NVP y DLV de unas 1.000 veces. Las mutaciones que confieren resistencia a los no análogos de los nucleósidos se encuentran entre las posiciones 100-108 y 179-190. La mutación más frecuente que aparece cuando se desarrolla resistencia a EFV se localiza en la posición 103, y por sí sola confiere un aumento de la resistencia al mismo de unas 20 veces; esta mutación confiere igualmente un alto nivel de resistencias a NVP y DLV. Otras mutaciones que se asocian a un alto nivel de resistencias a los no análogos de los nucleósidos son la 106, 108 y 190 para la NVP y la 188 y 190 para EFV.

Efectos secundarios

El exantema es un efecto adverso común a todos los no análogos de los nucleósidos, siendo más frecuente, por este orden, en DLV, NVP y EFV; su aparición no siempre obliga a la suspensión definitiva del fármaco. Otro

efecto común es la elevación de las transaminasas, que ocasionalmente puede obligar a suspender el fármaco (si la elevación de las transaminasas supera más de 5 veces el límite alto de la normalidad). El EFV se asocia en un 20-40% a alteraciones neuropsiquiátricas en forma de mareos, inestabilidad, sueños intensamente vívidos y, más raramente, cuadros depresivos e ideaciones suicidas. Con EFV se ha detectado teratogenicidad en monos, por lo que es un fármaco no recomendado en el embarazo.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

El DLV requiere un medio ácido para su absorción, debiendo separarse su toma de la del ddI (o cualquier otro fármaco que contenga antiácidos) por lo menos 1 h. Su asociación a fármacos como ranitidina y omeprazol está contraindicada. Los no análogos de los nucleósidos actúan de forma diversa sobre la isoenzima CYP3A4: DLV la inhibe, NVP la induce y EFV puede actuar de forma indistinta, aunque predomina el efecto inductor. Por tanto, puede requerirse un ajuste de la dosis si se administran otros fármacos que son sustratos del citocromo P450 o que lo inhiben o inducen. Delavirdina, por su efecto inhibidor del metabolismo, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de algunos fárma-

TABLA 4
Inhibidores de la proteasa

NOMBRE GENÉRICO	INDINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR
Nombre comercial	Crixivan®	Norvir®	Invirase® (I) Fortovase® (F)	Viracept®	Agenerase®
Dosis	800 mg TID	600 mg BID (= 7,5 ml BID)	(I) 600 mg TID (F) 1.200 mg TID	750 mg TID o 1.250 mg BID	1.200 mg BID
Recomendación	Restricción dietética Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 h ddl y omeprazol	Dosis escalada: Día 1: 300 mg (3,25 ml) BID Días 3-5: 400 mg (5 ml) BID Días 5-7: 500 mg (6,25 ml) BID Días > 7 dosis recomendada (1,25 ml = 100 mg) Tomar con comida	(I-F) Tomar con comida grasa	Tomar con comida grasa	Evitar comidas con alto contenido en grasas Espaciar 1 h ddl y antiácidos
Presentación comercial	Cápsulas de 200 y 400 mg	Solución oral 80 mg/ml Cápsulas 100 mg	(I-F) cápsulas de 200 mg	Comprimidos de 250 mg En polvo (1 cucharada o 1 g = 50 mg de NFV)	Cápsulas de 50 y 150 mg Solución oral de 15 mg/ml (ensayo clínico)
Biodisponibilidad oral (%)	30-60	80	(I) 4-8 (F) 16-32	20-80	≥ 70 (cápsulas) Solución oral un 14% menor que las cápsulas
Vida media plasmática (h)	1,5-2	3-5	(I-F) 1-2	3,5-5	9
C _{max}	8 µg/ml (12,6 µM)	11,2 µg/ml (15,54 µM)	I: 0,243 µg/ml (0,32 µM) F: 2,0 µg/ml (2,61 µM)	3 µg/ml (4,52 µM)	5,36 µg/ml (10,60 µM)
C _{min}	0,15 µg/ml (0,25 µM)	3,7 µg/ml (5,13 µM)	I: 75 ng/ml F: 216 ng/ml	1,2 µg/ml (1,81 µM)	0,28 µg/ml (0,554 µM)
Concentración inhibitoria	90: < 0,07 µg/ml (< 0,098 µM)	90: < 0,1 µg/ml (< 0,138 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	95: 0,0046-0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)
Actividad Metabolización	VIH-1,2 CYP3A4	VIH-1,2 CYP3A4	VIH-1,2 CYP3A4	VIH-1,2 CYP3A4	VIH-1,2 CYP3A4
Seguridad en el embarazo (FDA)	C	B	B	B	C
Efectos adversos	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia G-I (vómitos, diarrea) Cefalea Parestesias orales Hepatitis Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia G-I (diarrea) Cefalea Aumento de las transaminasas Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de hemorragias en hemofílicos	Diarrea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de hemorragia en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal (diarrea) Cefalea Hiperglucemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de hemorragias en hemofílicos
Interacciones					
Asociaciones contraindicadas	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Cisaprida Derivados de la ergotamina Midazolam Pimozida Rifampicina	Amidarona Astemizol Bupropion Cisaprida Cloracepato Clozapina Dextropropoxifeno Diacepam	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Carbamacepina Cisaprida Dexametasona Derivados de la ergotamina la ergotamina Efavirenz	Astemizol Estatinas (excepto pravastatina) Cisaprida Derivados de la ergotamina Midazolam Pimozida Rifampicina	Anticonceptivos orales Astemizol Cisaprida Derivados de la ergotamina Estatinas (excepto pravastatina) Midazolam

TABLA 4
Continuación

NOMBRE GENÉRICO	INDINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR
Terfenadina Triazolam	Derivados de la ergotamina Disulfiram Encainida Estatinas (excepto pravastatina) Estazolam Éxtasis Flecainida Fluracepam Meperidina Metanfetamina Midazolam Pimoza Piroxicam Propafenona Quinidina Rifabutina Terfenadina Triazolam Zolpidem	Fenitoína Fenobarbital Midazolam Nevirapina Pimoza Rifabutina Rifampicina Terfenadina Triazolam	Terfenadina Triazolam	Pimoza Rifampicina Terfenadina Triazolam	
Antimicobacterianos					
Rifampicina	Contraindicado	–35% AUC RTV. NRAD	Contraindicado como único IP ^b	Contraindicado	Contraindicado
Rifabutina	1.000 mg/8 h IDV 150 mg/24 h RFB	150 mg/día 2-3 veces/semana RFB	Contraindicado como único IP ^b	1.250 mg/12 h NFV 150 mg/24 h RFB	150 mg/día RFB
Clarithromicina	NRAD	Ajustar la dosis si la función renal está alterada ^a	NRAD	NRAD	NRAD
Antirretrovirales ITIANN					
Nevirapina	1.000 mg/8 h IDV	NRAD	Contraindicado SQV como único IP ^c	NRAD	No hay datos
Efavirenz	1.000 mg/8 h IDV	Si hay intolerancia, disminución RTV a 500 mg/12 h	Contraindicado SQV como inicio IP ^c	NRAD	+15% AUC EFV –36% AUC APV Sin datos del ajuste de la dosis
Delavirdina	600 mg c/8 h IDV	+70% AUC RTV Dosis estándar de DLV. Sin datos del ajuste de la dosis RTV	400 mg/8 h DLV + 800 mg/8 h SQV (F)	+90% AUC NFV –42% AUC DLV Sin datos del ajuste de la dosis Monitorizar las complicaciones neutropénicas	No hay datos
Antirretrovirales IP					
IDV	IDV/RTV: 400/400 mg/12 h o 800/100 mg/12 h En investigación pauta IDV/RTV: 1.200/200 mg/24 h		NFV/IDV: 1.250/1.200 mg/12 h	+33% AUC APV –38% AUC IDV Valorar/DV 1.000 mg/8 h	

TABLA 4
Continuación

NOMBRE GENÉRICO	INDINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR
RTV	IDV/RTV: 400/400 mg/12 h o 800/100 mg/12 h En investigación pauta IDV/RTV: 1.200/200 mg/24 h	RTV/SQV (I o F): 400/400 mg/12 h En investigación pauta RTV/SQV (F): 200 mg/24 h	RTV/SQV (I o F): 400/400 mg/12 h En investigación pauta RTV/SQV (F): 200 mg/24 h	RTV/NFV: 400/500-750 mg/12 h En investigación pauta RTV/SQV (F): 200 mg/24 h	RTV/APV 100-200/600-1.200 mg/12 h En investigación pauta RTV/APV -32% AUC APV -18% AUC SQV (F)
SQV		RTV/SQV (I o F): 400/400 mg/12 h RTV/SQV (F): 200-400/800 mg/12 h o 100-200/1.200-1.000 mg/12 h En investigación pauta RTV/SQV (F): 200/1.600 mg/24 h		750 mg/8 h NFV + SQV 800 mg/8 h (F) o 600 mg/8 h (I) En investigación pauta NFV/SQV (F): 1.250/1.200 mg/12 h	
NFV	NFV/IDV: 1.250/1.200 mg/12 h	RTV/NFV: 400/500-750 mg/12 h		750 mg/8 h NFV + SQV 800 mg/8 h (F) o 600 mg/8 h (I) En investigación pauta NFV/SQV (F): 1.250/1.200 mg/12 h	NRAD
APV	+33% AUC APV -38 AUC IDV Valorar IDV 1.000 mg/8 h	RTV/APV 100-200/600-1.200 mg/12 h		-32% AUC APV -18% AUC SQV (F)	NRAD
Anticoagulantes orales			Los IP pueden alterar las CP de los anticoagulantes. Aunque en función de su efecto inhibidor del metabolismo sería de esperar un aumento del efecto anticoagulante, existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV o IDV. Monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina.		
Anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina)	Possible disminución de la Cp IDV Monitorizar Cp antiepileptico	Monitorizar Cp antiepileptico	Contraindicados	Possible disminución de la Cp NFV Monitorizar Cp antiepileptico	Possible disminución de la Cp APV Monitorizar Cp antiepileptico
Metadona (MT)	<i>In vitro</i> +30% AUC MT Probablemente NRAD	<i>In vitro</i> × 2 AUC MT <i>In vivo</i> disminuye un 36% AUC MT. Aumenta la dosis MT	<i>In vitro</i> : NRAD	Disminuye un 40-50% Cp MT en algunos pacientes Sin embargo, parece que solo requiere pequeños ajustes de dosis de MT	<i>In vitro</i> : disminuye la Cp MT No hay datos sobre ajuste de dosis

TABLA 4
Continuación

NOMBRE GENÉRICO	INDINAVIR	RITONAVIR	SAQUINAVIR	NELFINAVIR	AMPRENAVIR
Otros	Puede aumentar la Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d . IDV puede aumentar 4,4 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un período de 48 h)	Puede aumentar la Cp de los fármacos que se metabolizan a través de los CYP3A4 ^e > 2D6 ^f , aumenta o disminuye Cp si 2C9 ^g y disminuye Cp si CYP1A2 ^h y glucuronidación ⁱ . RTV puede aumentar 11 veces AUC sildenafil (max 25 mg en un período de 48 h)	Puede aumentar la Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d . El zumo de pomelo aumenta los niveles de saquinavir. SQV puede aumentar 3,1 veces AUC sildenafil	Puede aumentar la Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d y disminuir la Cp de los que sufren glucuronidación ⁱ . Posible aumento Cp sildenafil	Puede aumentar la Cp de los fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4 ^d . Posible aumento Cp sildenafil

AUC: área bajo la curva; BID: 2 veces al día; Cp: concentraciones plasmáticas; NRAD: no requiere ajuste de dosis; QD: una vez al día. ^aCICr 30-60 ml/min: reducir un 50%; CICr < 30 ml/min: reducir un 75% (máx. 1 g/día). ^bSQV (I o F) junto con RTV pueden administrarse con la dosis habitual de rifampicina o dosis reducidas de rifabutina (150 mg 2-3 veces/semana) (experiencia limitada). La asociación de rifabutina a la dosis habitual con SQV (F) podría ser una alternativa razonable (experiencia limitada). ^cSe puede asociar SQV 400-800 mg/12 h + RTV 400 mg/12 h o SQV 1.000 mg/12 h + RTV 100 mg/12 h con NEV 200 mg/12 h o EFV 600 mg/24 h. También se puede administrar SQV 600 mg/8 h + NFV 750 mg/8 h junto con EFV 600 mg/24 h. ^dPrincipales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etonamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flumaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafil (Viagra[®]), tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem. ^eRTV puede aumentar hasta 3 veces el AUC de los siguientes fármacos metabolizados a través del CYP3A: alfentanilo, antagonistas del calcio (amlodipino, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo), carbamacepina, ciclosporina, citostáticos (etopósido, paclitaxel, tamoxifeno, vinblastina y vincristina), clonacepam, dexametasona, disopiramida, eritromicina, etosuximida, fentanilo, lidocaína, loratadina, nefazodona, ondansetron, prednisona, quinina, rifampicina, sertralina, tacrolimus y trazodona, entre otros. ^fAumento de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2D6: amitriptilina, clomipramina, clorpromacina, desipramina, fluoxetina, haloperidol, imipramina, maprotilina, metoprolol, mexiletina, nortriptilina, paroxetina, perfenazina, pindolol, propranolol, risperidona, timolol, tioridazina, tramadol y venlafaxina. ^gAumento o reducción de 1,5 a 3 veces en el AUC de los fármacos metabolizados a través del CYP2C9/19: diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, fenitoína, gliburida, glipizida, lansoprazol, losartán, omeprazol, proguanilo y tolbutamida. ^hTeofilina, clozapina, tacrina. ⁱAtovaquona, clofibrato, codeína, difenoxilato, ketoprofeno, ketorolaco, lamotrigina, loracepam, metoclopramida, morfina, naproxeno, oxacepam, propofol, temacepam y ácido valproico. Categorías de seguridad en el embarazo (FDA: A: ausencia de riesgos para el feto; B: sin teratogenicidad en animales, falta de estudios en humanos; C: sin datos de seguridad en embarazadas y los estudios en animales presentan toxicidad fetal o no se han realizado y no deben utilizarse dichos fármacos, a menos que el beneficio potencial supere el posible riesgo fetal.

cos aumentando su toxicidad y, por ello, está contraindicada su asociación con algunos antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol), benzodiacepinas (midazolam, triazolam), derivados de la ergotamina, pimozida, cisa-prida y estatinas (sí puede administrarse pravastatina, porque se elimina fundamentalmente por vía renal). Por otro lado, los fármacos que inducen el metabolismo hepático (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, rifabutina o rifampicina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de delavirdina hasta valores subterapéuticos y no deben administrarse conjuntamente. Efavirenz puede actuar reduciendo el metabolismo de otros fármacos (por lo que las contraindicaciones serían similares a delavirdina) o aumentándolo y reduciendo su eficacia, al igual que nevirapina (tabla 3). Un ejemplo sería la reducción de la eficacia de los anticonceptivos

orales cuando se administra nevirapina. En otros casos será necesario ajustar las dosis, como ocurre con frecuencia al combinar no nucleósidos con antimicobacterianos e inhibidores de la proteasa del VIH. Con rifampicina puede administrarse efavirenz (se debe valorar el aumento de dosis a 800 mg al día). Rifabutina puede asociarse a nevirapina, sin necesidad de ajustar las dosis, o con efavirenz (aumentando rifabutina a 450 mg/día). En cuanto a los inhibidores de la proteasa, debe valorarse el aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg/8 h con nevirapina y efavirenz, mientras que con delavirdina se reducirá la dosis de indinavir a 600 mg/8 h. Ritonavir y nelfinavir se pueden asociar a todos los no nucleósidos, aunque en el caso de delavirdina no hay datos sobre ajuste de la dosis (tabla 2). Saquinavir solamente puede asociarse a nevirapina o efavirenz

combinándolo con ritonavir (de otro modo no alcanzaría valores plasmáticos suficientes). Amprenavir puede asociarse a efavirenz ajustando la dosis (tabla 3). Otra interacción con relevancia clínica es la que se produce con metadona. Nevirapina y efavirenz pueden reducir sus concentraciones plasmáticas e inducir un síndrome de abstinencia (habitualmente a los 8-10 días), por lo que se deberá aumentar la dosis de metadona hasta obtener el efecto deseado. Por último, en pacientes que reciben anticoagulantes, deberá monitorizarse estrictamente el tiempo de protrombina, sobre todo al iniciar o finalizar un tratamiento antirretroviral con no análogos.

Inhibidores de la proteasa (tabla 4)

Los inhibidores de la proteasa (IP) revolucionaron, con su aparición en 1996, el tratamiento de la infección por el VIH, provocando una disminución espectacular de la morbimortalidad. En la actualidad existen en nuestro país comercializados cuatro IP: saquinavir (SQV) (en dos formulaciones, cápsulas de gelatina dura y, cápsulas de gelatina blanda), indinavir (IDV), ritonavir (RTV) y nelfinavir (NFV); se dispone del amprenavir (APV) a través de un ensayo clínico en fase III (PROA/3006).

Estructura química

Los IP disponibles en la actualidad son todos moléculas complejas de tipo peptidomimético que tienen selectividad frente a la proteinasa del VIH-1 y el VIH-2.

Mecanismo de acción

Los IP actúan inhibiendo la proteasa viral, enzima que cataliza la escisión de las poliproteínas gag y gag-pol en proteínas estructurales clave y enzimas de replicación del VIH necesarias para la maduración y la proliferación viral.

Farmacocinética

Los IP presentan una farmacocinética poco favorable, en general, con una baja biodisponibilidad (especialmente saquinavir) y una corta vida media, aunque con una gran potencia intrínseca. Para una óptima absorción, ritonavir y especialmente saquinavir y nelfinavir deben administrarse junto con alimentos, mientras que indinavir se absorbe mejor con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de las comidas). En caso de intolerancia digestiva, indinavir puede tomarse con leche desnatada, zumos, café, té o comida ligera en grasas (tostadas con mermelada, cereales, azúcar); y cuando se utiliza asociado a ritonavir, indinavir puede ser administrado junto con una comida habitual. Todos los IP se metabolizan a través del

hígado y principalmente a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, vía que comparten con otros fármacos con los que pueden interaccionar de forma notable, lo que puede obligar a modificaciones importantes en las posologías (v. apartado interacciones). El ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática se describe en la tabla 2.

Resistencias

Los IP presentan una barrera genética elevada para el desarrollo de resistencias, es necesario la acumulación de múltiples mutaciones para que se genere un alto nivel de resistencia fenotípica. Las mutaciones que se desarrollan frente a cada uno de los IP pueden ser primarias o secundarias; las primarias se caracterizan por aparecer en primer lugar y por disminuir la capacidad de unión del fármaco a su enzima diana; las secundarias o accesorias no modifican la sensibilidad pero sí el *fitness* viral. El grado de resistencia al fármaco suele ser directamente proporcional al número de mutaciones, las mutaciones primarias relacionadas con los distintos IP son: IDV (46,82), SQV (48,90), RTV (82), NFV (30,90) y APV (50,84). La presencia de mutaciones primarias confiere resistencia cruzada entre los IP que las comparten, aunque la existencia de dos o más mutaciones clave o primarias confiere un alto nivel de resistencia cruzada a todos los IP. Amprenavir es el único que no comparte mutaciones, excepto con ritonavir en caso de virus multirresistentes.

Efectos secundarios

Los IP son, en general, un grupo de fármacos relativamente mal tolerados por vía oral. Todos ellos se asocian a efectos secundarios de aparición a corto, medio y largo plazo. Entre los efectos secundarios a corto plazo destacan la nefrolitiasis y la intolerancia gastrointestinal con el IDV, la diarrea con el NFV y la intolerancia gastrointestinal con RTV. Los trastornos metabólicos, así como un fenómeno de redistribución anómala de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia, son efectos secundarios que aparecen, a medio y largo plazo, asociados con frecuencia a los IP. De entre los trastornos metabólicos, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y, en menor medida, la hiperglucemia son los más frecuentes. La lipodistrofia asociada a los IP se caracteriza por una lipoatrofia periférica (con pérdida de grasa subcutánea en las piernas, los brazos y los glúteos y facial –bolsa de Bichat–), que se acompaña de una obesidad central (con acumulación de grasa en el abdomen, los senos y el cuello), a diferencia de la lipodistrofia asociada a los análogos de los nucleosidos que se presenta de forma más característica como una lipoatrofia generalizada.

Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

En general, los IP actúan como inhibidores del metabolismo de otros fármacos, aumentando sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad: por ello, al igual que ocurría con delavirdina o efavirenz, está contraindicada su asociación con algunos antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol), benzodiacepinas (midazolam, triazolam), derivados de la ergotamina, pimozida, cisaprida y estatinas (a excepción de pravastatina). Ritonavir y nelfinavir en algunas ocasiones también pueden aumentar el metabolismo (p. ej., la glucuronidación). La isoenzima del citocromo P450 que más inhiben los IP es la CYP3A4, y ritonavir es el que presenta un efecto inhibidor más potente (seguido de indinavir, amprenavir, nelfinavir, delavirdina y saquinavir), por lo que es el que tiene un mayor riesgo de interacción (tabla 4). Sin embargo, no siempre las interacciones tienen un efecto perjudicial; en este sentido, la importante acción inhibitoria de RTV sobre la isoenzima CYP3A4 va a permitir, al emplearlo conjuntamente con otros IP, la administración de dosis más reducidas y espaciadas de éstos (IDV 800 mg + RTV 100 mg BID; IDV 400 mg + RTV 400 mg BID; SQV-CGD 400 mg + RTV 400 mg BID). El empleo de RTV a dosis bajas (100-200 mg en la llamada «*baby dose*») permite disminuir el número de comprimidos y ampliar el intervalo posológico de otros IP, como IDV o SQV (tabla 4). Los IP presentan interacciones importantes entre sí que obligan a ajustar la dosis cuando se combinan entre ellos (tabla 4). En pacientes con tuberculosis en tratamiento con IP, rifampicina puede administrarse solamente si reciben ritonavir (solo o asociado a saquinavir). Rifabutina puede combinarse con cualquiera de los IP, a excepción de saquinavir en cápsulas de gelatina dura (que sólo se asociará a rifabutina combinado con ritonavir). Debido al efecto inhibitor de los IP, la dosis de rifabutina deberá reducirse a 150 mg al día, y en las combinaciones que contengan ritonavir, solamente se administrará rifabutina, 150 mg 2-3 veces por semana. Debido al efecto inductor de rifabutina deberán aumentarse las dosis de indinavir y nelfinavir a 1.000 mg/8 h. Respecto a las interacciones con los no nucleósidos, como ya se ha comentado anteriormente, debe valorarse el aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg/8 h con nevirapina y efavirenz, mientras que con delavirdina se reducirá la dosis de indinavir a 600 mg/8 h. Ritonavir y nelfinavir se pueden asociar a todos los no nucleósidos, aunque en el caso de delavirdina no hay datos sobre ajuste de la dosis (tabla 4). Saquinavir solamente puede asociarse a nevirapina o efavirenz combinándolo con ritonavir (de otro modo no alcanzaría valores plasmáticos suficientes). Amprenavir puede asociarse a efavirenz ajustando la dosis (tabla 4). Los pacientes en pauta de deshabitación con metadona pueden requerir un aumento de do-

sis de metadona con ritonavir. Con nelfinavir, a pesar de que en algunas personas pueden reducirse las concentraciones de metadona a la mitad, no parece que se requieran grandes ajustes en la dosis, al igual que ocurre con indinavir, saquinavir y amprenavir. No hay datos sobre amprenavir. Se recomienda mucha precaución al administrar IP a pacientes en tratamiento anticoagulante ya que, aunque por su efecto inhibidor del metabolismo sería de esperar un aumento del efecto anticoagulante, existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de la dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV, IDV o NFV. Se debe monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina, sobre todo al iniciar o suspender un tratamiento con IP. Se recomienda también mucha precaución con otros fármacos de estrecho margen terapéutico y, en general, con todos los que sufran un elevado metabolismo hepático, como por ejemplo sildenafil (Viagra®).

Bibliografía recomendada

- Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral Therapy in Adults. Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-390.
- CDC. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000; 49: 185-189.
- Gatell JM, Clotet B, Podzamczer D, Miró JM, Mallolás J. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento (6.ª ed.). Barcelona: Masson, 2000.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family. Edición de 28 enero de 2000 (<http://www.hivatis.org>).
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, Hammer SM, Johnson VA, Kuritzkes DR et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 2417-2426.
- Jayasekara B, Aweka FT, Rodríguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1999; 21: 384-395.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Guía de terapéutica antimicrobiana. (10.ª ed.). Barcelona: Masson, 2000.
- Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J et al. Recomendaciones de GESI-DA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (primera parte). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000; 18: 329-351.
- Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J et al. Recomendaciones de GESI-DA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (segunda parte). *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000; 18: 396-412.
- Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. En: González-García J, Moreno S y Rubio R, editores. *Infección por VIH-1998*. Madrid: Doyma, 1998: 281-354.
- Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez M, Del Cacho E, Ribas J. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Enf Emerg* 2000; 2: 28-44.