

Monitorización terapéutica y cociente inhibitorio de los fármacos antirretrovirales: ¿son aplicables a nuestra realidad?

Esteve Ribera^a, Luis Fernando López-Cortés^b, Vicente Soriano^c, José Luis Casado^d y Josep Mallolas^e

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^cServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España. ^dServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España. ^eServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La monitorización terapéutica es una estrategia terapéutica que suscita un creciente interés para mejorar la eficacia del tratamiento antirretroviral y disminuir su toxicidad, aunque los datos que la avalan son todavía escasos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) no son actualmente candidatos, puesto que su efecto depende de la forma activa intracelular y no de la concentración plasmática. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) satisfacen los criterios necesarios para ser candidatos a la monitorización terapéutica. Las principales limitaciones radican en que los parámetros a monitorizar para medir la exposición al fármaco y la concentración eficaz del mismo no se han definido adecuadamente. Los pocos estudios efectuados en pacientes no tratados previamente han demostrado que la monitorización mejora la eficacia terapéutica. La monitorización será particularmente útil cuando el riesgo de presentar concentraciones subterapéuticas o tóxicas es muy elevado (interacciones farmacocinéticas; malabsorción intestinal; efectos adversos, fracaso virológico sin una causa evidente, mujeres embarazadas, niños). El cociente inhibitorio integra parámetros farmacológicos y virológicos y es útil en los pacientes con fracasos virológicos previos, aunque es necesaria su estandarización. Es importante que cualquier programa de monitorización terapéutica se acompañe de medidas para monitorizar y mejorar la adherencia al tratamiento. En definitiva, existe fundamento para pensar que la monitorización terapéutica puede ser una herramienta útil para optimizar el tratamiento en determinadas circunstancias; sin embargo, antes de recomendar su amplia aplicación como método de rutina es preciso estandarizar los parámetros que deben utilizarse y realizar estudios con una metodología adecuada para perfilar el papel de la monitorización terapéutica en diferentes situaciones clínicas.

Palabras clave: Monitorización terapéutica. Farmacocinética. Inhibidores de la proteasa. Inhibidores de la transcriptasa inversa. No análogos de nucleósidos. Cociente inhibitorio.

Therapeutic drug monitoring and the inhibitory quotient of antiretroviral drugs: can they applied to the current situation?

Therapeutic drug monitoring is attracting growing interest as a means of increasing the effectiveness of antiretroviral therapy and of decreasing its toxicity, although data supporting this strategy are still scarce. Currently, nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors (NARTI) are not candidates because their effect depends on their active intracellular form and not on plasma concentration. Protease inhibitors (PI) and non-nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors (NNARTI) meet the criteria for therapeutic drug monitoring. The main limitations are that the parameters to be monitored in order to measure exposure to the drug and the effective concentration of the drug have not been well defined. The few studies performed in treatment-naive patients have demonstrated that monitoring improves therapeutic efficacy. This strategy will be particularly useful when the risk of subtherapeutic or toxic concentrations is especially high (pharmacokinetic interactions, intestinal malabsorption, adverse effects, virological failure without obvious cause, pregnancy, children). Although it remains to be standardized, the inhibitory quotient integrates pharmacological and virological parameters and is useful in patients with prior virological failure. Any therapeutic drug monitoring program should be accompanied by measures to monitor and improve treatment adherence. There are good reasons to believe that therapeutic drug monitoring can be useful to improve treatment in specific circumstances. However, before its widespread use as a routine method can be recommended, the parameters to be used should be standardized and studies with appropriate methodology should be performed to define the role of therapeutic drug monitoring in distinct clinical situations.

Correspondencia: Dr. E. Ribera.
Servicio de Enfermedades Infecciosas, 6ª planta.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: eribera@vhebron.net

Key words: Therapeutic drug monitoring. Pharmacokinetics. Protease inhibitors. Non-nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors. Inhibitory quotient.

Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) representó una revolución en el tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una importante disminución de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas. A pesar del indudable beneficio clínico obtenido, del 20 al 50% de los pacientes que inician TARGA presentan fracaso virológico el primer año de tratamiento y la incidencia de fracasos aumenta rápidamente en sucesivos tratamientos¹⁻⁵. El fracaso del tratamiento se relaciona con múltiples factores, relacionados con el paciente, con el virus o con los fármacos utilizados⁶. La importancia de alcanzar una concentración terapéutica de los fármacos en el lugar donde se produce la multiplicación del virus para obtener una adecuada respuesta virológica es incuestionable. Si la concentración es superior a la que se necesita para inhibir al virus, se producirá una supresión de la replicación viral y se evitará el desarrollo de mutaciones de resistencia. Si la concentración es baja, se producirá una presión selectiva sobre el virus que conducirá al desarrollo de resistencia a uno o varios fármacos y al fracaso virológico. Si, por el contrario, la concentración del fármaco es muy elevada, su toxicidad puede ser mayor. Actualmente, la principal causa de suspensión del tratamiento y un importante factor de mala adherencia terapéutica es la toxicidad farmacológica.

La monitorización de la concentración plasmática de algunos fármacos se ha utilizado desde hace más de 30 años. La introducción de esta disciplina científica en la práctica clínica habitual ha permitido reducir la morbilidad, la mortalidad, los efectos adversos y la estancia hospitalaria de algunos pacientes, aunque sólo es aplicable a un reducido número de fármacos como los anticoagulantes orales, la digoxina, las teofilinas, los aminoglucósidos, la vancomicina, la ciclosporina y otros inmunosupresores o algunos antiepilépticos. En el tratamiento de la infección por VIH se utilizan dosis fijas de medicamentos y la monitorización terapéutica no forma parte de la práctica clínica habitual; sin embargo, los antirretrovirales tienen unas características que los hacen apropiados para la monitorización terapéutica. El valor de ajustar la dosis de los antirretrovirales para mantener unas determinadas concentraciones todavía es controvertido. En los últimos años ha cobrado un especial interés y se ha especulado mucho sobre el papel que puede desempeñar en la optimización del tratamiento antirretroviral (TAR)⁷⁻¹³.

Concepto de monitorización terapéutica de medicamentos

Es una estrategia mediante la cual la dosis de un fármaco se modifica en función de su concentración plasmática, para mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, con objeto de mejorar la eficacia terapéutica y/o evitar la toxicidad.

Características necesarias para que la monitorización del fármaco sea potencialmente útil

Posibilidad de determinar la concentración plasmática del fármaco

Se han descrito numerosas técnicas de cromatografía líquida (HPLC) que permiten determinar con gran precisión la concentración plasmática o sérica de todos los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) disponibles en la actualidad¹⁴⁻¹⁶. Además, en una única cromatografía puede determinarse simultáneamente la concentración de varios fármacos. Aunque sólo se han implementado en algunos grandes hospitales y centros de referencia, son técnicas que pueden realizarse en cualquier laboratorio de análisis clínicos que disponga de un cromatógrafo y tenga personal técnico cualificado. Actualmente, todos los laboratorios pueden participar en un programa internacional de control de calidad para la determinación de las concentraciones de IP y de ITINN^{17,18}. El coste de determinar la concentración de un fármaco es bastante inferior al de otras pruebas que se realizan de manera sistemática en los pacientes con infección por el VIH. Por ejemplo, determinar la concentración mínima (C_{\min}) de un IP o de un ITINN en un laboratorio externo cuesta de 20 a 30 €.

La determinación de la concentración plasmática de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) es igualmente factible. Sin embargo, dado que requieren ser fosforilados dentro de las células para ejercer su acción, no existe una buena correlación entre las concentraciones en sangre de la mayoría de estos compuestos y su actividad antirretroviral y/o su potencial toxicidad. Por consiguiente, los ITIAN no son actualmente candidatos para la monitorización terapéutica. El interés de monitorizar las concentraciones de ITIAN, de todos modos, ha servido para conocer que tenofovir incrementa las concentraciones plasmáticas de didanosina hasta el 40-60%; y en función de esta información se ha recomendado reducir las dosis de didanosina en pacientes que reciben tenofovir de forma concomitante.

Amplia variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos

Únicamente tiene sentido la monitorización terapéutica cuando la administración de una misma dosis de un fármaco a diferentes pacientes puede dar lugar a concentraciones muy variables. En el caso contrario la concentración del medicamento sería muy predecible y conocer la dosis prácticamente equivaldría a conocer la concentración plasmática.

Actualmente se administran las mismas dosis a todos los pacientes tratados con IP o con ITINN y uno de los problemas bien conocidos es la gran variabilidad interpaciente de sus concentraciones plasmáticas¹⁹⁻²⁷. Es frecuente que el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{\max}) o la C_{\min} varíen hasta más de 10 veces entre diferentes pacientes que reciben la misma dosis. Esta gran variabilidad interpaciente se debe fundamentalmente a diferencias en la actividad de las isoenzimas del sistema

citocromo P450 y de las proteínas transportadoras o bombas de flujo (glucoproteína P, etc.) responsables de la absorción y del metabolismo de los IP y de los ITINN²⁸⁻³². Otros factores como peso, edad, presencia de hepatopatía crónica e interacciones con otros fármacos también pueden tener un papel importante.

Incluso cuando se administran pequeñas dosis de ritonavir para inhibir el citocromo P450 y de las bombas de flujo la variabilidad interindividual sigue siendo muy amplia³³⁻³⁵.

Escasa variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos

Para que la monitorización terapéutica sea plausible es importante que una única determinación de la concentración del fármaco tenga un valor considerable. Si existiera una gran variabilidad intrapaciente la monitorización sería prácticamente imposible, pues determinar hoy la concentración del fármaco no nos informaría sobre cuál será la concentración de mañana, de la semana que viene o del próximo mes.

No se han realizado muchos estudios que evalúen la variabilidad intraindividual de los antirretrovirales, pero en los pocos que hay se ha observado que la concentración de los IP y de los ITINN en un mismo paciente es relativamente constante, con coeficientes de variación del 30-45%^{21-23,26,36}. Así, una única determinación de estos fármacos nos dará una buena información de las concentraciones que mantiene el paciente. Evidentemente, la estabilidad farmacocinética se quebrará si se modifican algunas circunstancias del paciente, sobre todo si la adherencia no es buena, pero también si se altera la absorción (p. ej., diarrea y malabsorción intestinal) o si el paciente toma otros fármacos o productos no farmacológicos que interaccionan con los antirretrovirales.

Buena correlación entre la concentración plasmática y la eficacia terapéutica o la toxicidad

Si no existiera una buena correlación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica la monitorización terapéutica no sería útil. Esto parece suceder con los ITIAN. No ha podido establecerse una correlación clara entre la concentración plasmática de los ITIAN y la respuesta terapéutica. Los ITIAN son profármacos que deben activarse en el interior de la célula por acción de las cinasas, transformándose en derivados trifosfatados activos. Estas reacciones limitan la cantidad de fármaco activo intracelular. La determinación de la concentración intracelular de ITIAN-trifosfato podría ser más útil para predecir la respuesta terapéutica³⁷, pero únicamente puede determinarse mediante técnicas muy complejas. Se utilizan técnicas de espectrometría de masas, que actualmente no están disponibles más que en algunos laboratorios de investigación.

Al contrario de lo que sucede con los ITIAN, los IP y los ITINN no requieren metabolización intracelular para ser activos. Se han realizado múltiples estudios en los que se demuestra la asociación entre la concentración plasmática de IP y la respuesta terapéutica, sobre todo en los pacientes que no habían recibido TAR previo³⁸⁻⁵⁹. También se ha observado que existe relación entre concentraciones elevadas de ritonavir⁶⁰, indinavir⁶¹⁻⁶⁵, nelfinavir⁶⁶ o amprenavir⁵⁶ y una mayor incidencia de reacciones adversas. Al-

gunos tipos de toxicidad digestiva de los IP se deben a su acción local sobre la mucosa y no es sorprendente que la concentración plasmática de nelfinavir no se asocie al desarrollo de diarrea⁶⁷.

Con respecto a los ITINN, tanto efavirenz como nevirapina tienen una vida media durante la fase de eliminación más larga que los IP. Ello se traduce en unas oscilaciones menores en las concentraciones plasmáticas en cada paciente durante esta fase y la posibilidad de utilizar una única muestra a partir de las 4 h tras la toma de nevirapina cuando se administra cada 12 h o a partir de las 12 h, tanto para nevirapina como efavirenz, cuando se administran una vez al día para predecir las C_{\min} ⁶⁸⁻⁷⁰. Sin embargo, las variaciones interindividuales en las concentraciones plasmáticas son tan importantes como con los IP^{23-26,69-71} y existen datos que apoyan una relación entre las concentraciones de ambos fármacos y su eficacia, aunque las concentraciones mínimas asociadas con eficacia a largo plazo no están claramente definidas ni validadas clínicamente^{23,24,26,72-74}. Puede ser muy importante descubrir casos con concentraciones bajas de nevirapina o efavirenz dada la rapidez con que puede desarrollarse resistencia, pues una única mutación condiciona la pérdida de eficacia. La toxicidad de los ITINN también se ha relacionado con sus concentraciones plasmáticas. Concentraciones elevadas de efavirenz se han asociado a mayor frecuencia de alteraciones del sistema nervioso central (SNC)^{23,32,75,76}, aunque en algún estudio no se ha observado esta asociación⁷⁷. Asimismo, concentraciones elevadas de nevirapina se han asociado a hepatotoxicidad⁷⁸ y a erupción cutánea⁷⁹.

Teniendo en cuenta la correlación significativa que existe entre parámetros farmacocinéticos como AUC, C_{\max} y/o C_{\min} y la respuesta al TAR o la toxicidad, es lógico suponer que el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas dentro de unas determinadas concentraciones permitirá su optimización.

Estrecho margen terapéutico

En los fármacos con un amplio margen terapéutico es relativamente fácil administrar una dosis fija y conseguir unas concentraciones efectivas y no tóxicas. La monitorización terapéutica será más útil cuando la diferencia entre la concentración efectiva y la concentración tóxica es pequeña. La mayoría de los IP tienen un margen terapéutico relativamente pequeño. La C_{\min} media de los pacientes que reciben IP no potenciados se sitúa muy poco por encima de la concentración efectiva. Se ha estimado que alrededor del 30-40% de pacientes pueden presentar concentraciones de IP inferiores a las consideradas efectivas^{80,81}. La administración de pequeñas dosis de ritonavir aumenta enormemente las concentraciones plasmáticas de los IP y en la actualidad todos los IP, salvo nelfinavir, suelen administrarse asociados a ritonavir^{33,82-84}. Es excepcional que la concentración de saquinavir⁸⁵, indinavir³⁴, amprenavir⁸⁶ o lopinavir⁸⁷ potenciados con ritonavir sea infraterapéutica en los pacientes que no presentan resistencia a los IP, excepto en casos de mala cumplimentación del tratamiento. A pesar de ello, la monitorización terapéutica de los IP potenciados con ritonavir sigue siendo útil, dado que se mantiene una amplia variabilidad interindividual y que al aumentar la concentración del IP pueden aumentar los efectos adversos. Además, aunque la concentración sea

terapéutica para virus no resistentes, puede ser insuficiente para virus con múltiples mutaciones.

Características que dificultan la monitorización terapéutica de los antirretrovirales

Confusión entre adherencia terapéutica y concentración plasmática

La adherencia al TAR es fundamental para obtener una eficacia terapéutica adecuada y duradera; sin embargo, es difícil mantener de manera indefinida una buena adherencia a todos los fármacos, teniendo en cuenta las dosis, los intervalos de dosificación y los requerimientos dietéticos. Para que la monitorización terapéutica pueda tener utilidad clínica es necesario un conocimiento de la adherencia y que esta sea buena. Encontrar una concentración plasmática adecuada no significa que la adherencia sea buena, pues es posible que el paciente tome mejor el tratamiento antes de la visita de monitorización. Una concentración plasmática baja puede reflejar un problema farmacocinético, una mala adherencia o ambos. Es importante evaluar y optimizar la adherencia⁸⁸ y, si es posible, determinar la concentración del fármaco tras observar la ingesta de éste. Siempre que la concentración del fármaco resulte baja, debemos insistir en la adherencia al tratamiento, pues mesurar la adherencia al tratamiento puede ser difícil en algunos pacientes. En este contexto, el hallazgo de concentraciones plasmáticas infraterapéuticas puede ayudar a descubrir casos de mala adherencia. La concentración plasmática es más variable en los pacientes con mala adherencia al tratamiento⁸⁸ y el hallazgo de concentraciones infraterapéuticas de IP o de ITINN se ha utilizado como un parámetro más que debe tenerse en cuenta en la evaluación de la adherencia⁸⁹⁻⁹². La monitorización terapéutica resulta poco útil para conocer la adhe-

rencia a fármacos con una vida media corta, pero puede ser más útil en el caso de fármacos con una vida media prolongada, como los ITINN o algunos IP potenciados (p. ej., lopinavir/ritonavir). Si la adherencia es adecuada debemos descartar otras causas como interacciones farmacocinéticas o malabsorción intestinal, que pueden provocar concentraciones infraterapéuticas.

Dificultades para establecer la concentración eficaz

Aunque se disponga de abundante literatura médica que demuestra la relación entre la concentración del fármaco y la respuesta terapéutica, el rango terapéutico de los IP y de los ITINN en distintas situaciones no está claramente definido. La tabla 1 muestra las concentraciones terapéuticas propuestas en algunos estudios, pero no se debe olvidar que estos datos todavía no están suficientemente validados en la práctica clínica.

La primera duda que se plantea es cuál de los parámetros farmacocinéticos (AUC, $C_{\text{máx}}$ o $C_{\text{mín}}$) es el que mejor predice la eficacia clínica de los IP o de los ITINN. Se trata de tres parámetros muy correlacionados entre sí, pero que nos dan una información farmacocinética diferente.

El AUC nos informa sobre la exposición total al fármaco y se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad^{48,51,65,85}. El principal inconveniente es que para calcular el AUC se requiere un elevado número de extracciones de sangre a lo largo del intervalo de dosificación (8, 12 o 24 h) y por tanto su determinación es mucho más compleja que las concentraciones aisladas, tanto para el paciente como para el personal sanitario.

La $C_{\text{máx}}$ indica la exposición máxima al fármaco y se ha relacionado fundamentalmente con la toxicidad^{56,60-62,65,85}, aunque también con la eficacia virológica. En un estudio reciente la $C_{\text{máx}}$ de indinavir fue el único parámetro que se asoció con el incremento de linfocitos CD4 en pacientes con carga viral indetectable, sugiriendo una relación farmacocinética-farmacodinámica diferente en cuanto a los efectos sobre la reconstitución inmunológica y la eficacia

TABLA 1. Dosis, concentraciones mínimas inhibitorias frente a virus susceptibles y concentraciones mínimas de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Fármaco	Dosis (mg)	CI ₅₀ /CI ₉₀ /CI ₉₅ (µg/ml)	CE (µg/ml)*	Valores medios C _{mín} (µg/ml)
Amprenavir	1.200 b.i.d.	0,006-0,015	0,25	0,28-0,45
Amprenavir/ritonavir	600/100 b.i.d.			1,10-1,40
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 b.i.d.			2,12
Atazanavir	400 q.d.	0,002-0,041	ND	0,16-0,22
Atazanavir/ritonavir	300/100 q.d.			1,02-1,41
Indinavir	800 t.i.d.	0,015-0,061	0,10	0,15-0,21
Indinavir/ritonavir	800/100 b.i.d.			0,83-1,39
Lopinavir/ritonavir	400/100 b.i.d.	0,062	1,00	3,4-7,1
Nelfinavir	1.250 b.i.d.	0,004-0,13	0,80	0,70-0,95
Ritonavir	600 b.i.d.	0,03-0,11	2,1	3,1
Saquinavir	1.200 t.i.d.	0,003-0,054	0,05	0,07-0,16
Saquinavir/ritonavir	1.000/100 b.i.d.			0,37-0,44
Nevirapina	200 b.i.d.	0,0026-0,026	1,4-3,4	2,25-3,73
Efavirenz	600 q.d.	0,00014-0,0021	1,00	1,77

*Para virus sin disminución de la susceptibilidad.

CI₅₀/CI₉₀/CI₉₅: concentración inhibitoria 50%/90%/95%; b.i.d.: 2 veces al día; q.d.: cada día; t.i.d.: 3 veces al día; ND: no disponible.

viroológica⁵². El problema de determinar la $C_{\text{máx}}$ es que el tiempo en que se alcanza tras la ingesta del fármaco es muy variable de un paciente a otro, de manera que para detectarla correctamente es preciso realizar varias extracciones de sangre en las primeras horas tras la toma del fármaco.

La $C_{\text{mín}}$ indica la concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco. La facilidad relativa para determinar este parámetro constituye una notable ventaja, pues basta con una sola extracción de sangre justo antes de la siguiente toma del fármaco. Para inhibir permanentemente la replicación del VIH se requieren concentraciones efectivas de los fármacos a lo largo de todo el intervalo terapéutico, de manera que si la $C_{\text{mín}}$ es superior a la concentración efectiva, la inhibición del virus sería correcta. Esta supuesta concentración efectiva es un parámetro teórico que puede encontrarse en la literatura médica y que se ha calculado *in vitro* a partir de un estudio fenotípico de cepas sensibles del virus. De esta manera puede determinarse la concentración del fármaco necesaria para inhibir el 50% (CI_{50}), el 90% (CI_{90}) o el 95% (CI_{95}) de la replicación viral. Esta concentración inhibitoria se corrige por la unión a proteínas plasmáticas del fármaco para obtener un parámetro que teóricamente correspondería a la concentración efectiva (CE_{50} , CE_{90} , CE_{95}). Esta corrección por la unión a proteínas puede realizarse de distintas maneras, con resultados muy diferentes¹². Ya que debe inhibirse al máximo la replicación viral, la CE_{95} o la CE_{90} serían más adecuadas que la CE_{50} ; sin embargo, suele utilizarse la CE_{50} debido a que su determinación es mucho más precisa.

La $C_{\text{mín}}$ es el parámetro farmacocinético más estudiado en la literatura especializada y el que mejor se ha relacionado con la eficacia virológica^{48,50,56,65,85,93,94}, aunque también se ha relacionado con la toxicidad^{60,63}. La $C_{\text{mín}}$ probablemente es el parámetro más útil en cuanto a la relación coste-beneficio para la monitorización terapéutica de los IP, sin embargo cabe resaltar tres inconvenientes de su determinación. Un primer problema lo constituye el hecho que para algunos IP la concentración sigue bajando durante un tiempo tras la ingesta del fármaco, hasta que la absorción intestinal revierte esta tendencia. Por esto se diferencia entre concentración predosis o valle (C_{valle} o C_{trough} en inglés), que es la que habitualmente se determina, y $C_{\text{mín}}$, que realmente corresponde a la concentración más baja. Estos términos son confusos en la literatura médica y por lo general se habla de $C_{\text{mín}}$ refiriéndose a C_{valle} . Para la mayoría de fármacos ambas concentraciones son muy similares, pues la concentración empieza a aumentar al poco tiempo de la ingesta, sin que la confusión terminológica tenga importancia clínica. Para otros fármacos como lopinavir o ritonavir la diferencia puede ser considerable, pues la concentración sigue bajando durante 1 o 2 h⁹⁵. Afortunadamente, tanto la concentración C_{valle} como la $C_{\text{mín}}$ de lopinavir son muy superiores a la concentración necesaria para inhibir a los virus sensibles, pero cuando el virus ha acumulado un cierto número de mutaciones de resistencia a los IP esta diferencia podría ser importante. Un segundo inconveniente de la $C_{\text{mín}}$ es el ritmo circadiano de algunos IP, como nelfinavir o saquinavir, con concentraciones considerablemente inferiores por la noche que por la mañana⁹⁶. En estos casos la concentración más baja a lo largo del intervalo de dosificación sería la $C_{\text{mín}}$ de la

noche. Un tercer problema viene determinado por el hecho de que, a diferencia de lo que habitualmente ocurre con la $C_{\text{máx}}$ y la AUC, la $C_{\text{mín}}$ suele determinarse sin observar directamente la administración de la dosis previa del fármaco, de manera que es difícil que la extracción de sangre se realice a la hora prevista (8, 12 o 24 h después de la ingesta, según el intervalo de dosificación), ya sea porque el paciente se adelanta o se retrasa en la toma del medicamento, porque llega tarde a la visita o por el volumen de trabajo de la persona que realiza la extracción. Con los IP la mala elección del tiempo de extracción de la sangre puede producir una muestra no representativa de lo que se desea evaluar. Los ITINN, sobre todo efavirenz, tienen una vida media prolongada, de manera que las imprecisiones en el tiempo de toma de la muestra tienen menos influencia en los resultados. En el estudio de Marzolini et al²³, donde se relaciona la concentración de efavirenz con la eficacia terapéutica y la toxicidad, la extracción de las muestras se realizó indistintamente entre las 8 y las 20 h tras la administración.

A partir de los datos de la literatura especializada, se han generado recientemente unas curvas concentración-tiempo que incluyen los percentiles 10, 25, 50, 75 y 90 de las concentraciones simuladas de los principales regímenes terapéuticos con IP potenciados y no potenciados y con ITINN⁹⁷. Estas curvas permiten extrapolar el resultado de una muestra obtenida a cualquier intervalo de tiempo a los parámetros poblacionales con una precisión que parece bastante aceptable. Este método requiere conocer con mucha exactitud la hora en que se administró el fármaco y la hora en que se extrajo la muestra. Para fármacos con una vida media corta, como la de la mayoría de IP, errores de pocas horas pueden hacer que el resultado sea muy inexacto. Para fármacos con una vida media prolongada, como la de los ITINN este error es poco importante.

Como problema adicional para determinar si la concentración obtenida en un paciente está dentro de los márgenes terapéuticos, debemos conocer que lo que determinamos es la concentración total de fármaco y no la fracción libre, que es la que difunde a los tejidos e inhibe al virus. Tanto para los IP como para los ITINN la mayor parte del fármaco que se encuentra en el plasma está fijado a las proteínas plasmáticas, principalmente a la α_1 -glucoproteína ácida y también a la albúmina. La α_1 -glucoproteína es un reactante de fase aguda y sus concentraciones pueden variar de manera considerable en algunas circunstancias¹², por ejemplo cuando se padecen infecciones intercurrentes. Por ello puede ser importante determinar la concentración del medicamento en una situación clínica estable. Existe una notable variabilidad interpaciente e intrapaciente en la fracción de indinavir fijada a las proteínas⁹⁸ y también se han observado cambios en la proporción de lopinavir libre a lo largo del intervalo terapéutico⁹⁹, aunque su significado clínico se desconoce.

La presencia de metabolitos activos que contribuyen en la eficacia global de los fármacos puede dificultar también la interpretación de la concentración plasmática. Nelfinavir es el único fármaco susceptible de monitorización terapéutica del que se conoce un metabolito activo denominado M8, con concentraciones mensurables en plasma. El M8 es tan activo como el propio nelfinavir y está menos fijado a las proteínas plasmáticas. Se desconoce cuál es el papel exacto que representa M8 en la actividad global

de nelfinavir. La coadministración de ritonavir y nelfinavir incrementa poco la concentración de nelfinavir, pero aumenta mucho el cociente M8/nelfinavir^{100,101}.

Finalmente, no se debe olvidar que la concentración necesaria del medicamento debe interpretarse en función del contexto individual del paciente. Los pacientes con historial terapéutico previo o infectados por virus con mutaciones que les confieren una disminución de la susceptibilidad a los IP pueden requerir concentraciones más elevadas de los mismos (v. apartado "Cociente inhibitorio"). También será importante el resto de medicamentos que recibe el paciente, que pueden ser más o menos potentes y presentar sinergia con el fármaco que monitorizamos.

Todas las dificultades mencionadas hacen necesarios unos considerables conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos para la interpretación de la concentración plasmática de un medicamento y un adecuado ajuste de la dosis.

Resultados de los ensayos clínicos

Para que la monitorización de los antirretrovirales pueda ser aplicable a la práctica clínica es imprescindible disponer de los resultados de estudios aleatorizados que validen esta estrategia terapéutica. Se han realizado o están en marcha varios estudios tanto al inicio de un tratamiento, para prevenir el fracaso virológico o evitar los efectos adversos, como en pacientes con fracasos previos, para adaptar la concentración del fármaco a la resistencia del virus.

En el primer estudio^{102,103} se incluyeron 40 pacientes sin tratamiento previo que iniciaron tratamiento con zidovudina, lamivudina e indinavir (800 mg/8 h), y que fueron aleatorizados para recibir las dosis estándar o para realizar monitorización terapéutica de los tres fármacos. Se excluyeron 7 pacientes que abandonaron precozmente el tratamiento. En el grupo de monitorización, las dosis se ajustaron la semana 4 a partir de la concentración plasmática de la semana 2. Se modificó la dosis de zidovudina, lamivudina e indinavir en el 44, 31 y 81% de los pacientes, respectivamente. Se alcanzaron las concentraciones terapéuticas definidas *a priori* en 14 de los 16 pacientes monitorizados y en 3 de los 17 que recibieron dosis estándar. Al año de seguimiento la proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml fue superior en los pacientes monitorizados (15 de 16 comparado con 9 de 17). Aunque el número de pacientes estudiados es pequeño, las diferencias son significativas a favor del grupo de monitorización terapéutica.

En el estudio ATHENA¹⁰⁴ se incluyeron 147 pacientes no tratados previamente que iniciaron una pauta que incluyó nelfinavir (n = 92) o indinavir (n = 55) y se aleatorizaron para realizar monitorización terapéutica o no. En ambos grupos se determinó la concentración del IP y en el grupo de monitorización se comunicó el resultado al médico responsable, junto con un consejo para ajustar las dosis si se consideraba necesario, mientras que en el grupo control no se comunicó el resultado. La concentración del fármaco se expresó como un cociente entre el valor obtenido en una muestra extraída a cualquier tiempo tras la administración y el valor de referencia poblacional de una curva concentración-tiempo. Para nelfinavir se aumentaba la dosis si el cociente era menor a 0,9, mientras que para

indinavir se aumentaba o se disminuía la dosis si el cociente no estaba en el rango de 0,75 a 2. Al año de seguimiento la proporción de pacientes con carga viral inferior a 500 copias/ml por intención de tratar (pérdida = fracaso) fue significativamente superior en el grupo de monitorización que en el grupo control (78,2 y 55,1%). Así mismo, una menor proporción de pacientes interrumpieron el tratamiento en el grupo de monitorización (17,4 y 39,7%). En los pacientes tratados con nelfinavir, la mejor evolución del grupo de monitorización se debió principalmente a un menor número de fracasos virológicos (2,4 y 17,6%); mientras que en los pacientes tratados con indinavir fue debida a menos cambios de tratamiento por toxicidad (14,3 y 29,6%). La conclusión de los autores es que la monitorización terapéutica mejora la respuesta al tratamiento.

En el estudio PharmaAdapt^{105,106} los pacientes con fracaso virológico recibieron un tratamiento de rescate adaptado al genotipo del virus y fueron aleatorizados para comparar el seguimiento con monitorización terapéutica y el seguimiento estándar. Se incluyeron 257 pacientes y se han presentado los resultados de los 183 que recibieron IP. Se consideró terapéutica aquella C_{valle} superior a la IC_{50} corregida por la unión a proteínas plasmáticas descrita en la literatura especializada para virus no resistentes. En el grupo de monitorización terapéutica la dosis del IP se modificó la semana 8 en el 23,5% de los pacientes en función de la C_{min} de la semana 4. A la semana 12 y a la semana 32 no se observaron diferencias en el descenso de la carga viral ni en la proporción de pacientes con carga viral indetectable entre ambos grupos. Sin embargo, no puede concluirse que la monitorización terapéutica no es útil porque existen varios problemas metodológicos que probablemente invalidan los resultados de este estudio. El primero es la elección de las concentraciones terapéuticas, que, aun con algunas dudas, podría ser adecuada en pacientes no tratados previamente, pero no en pacientes con fracaso virológico previo. Además, el ajuste de la dosis no se realiza hasta la semana 8, tiempo que puede ser suficiente para que aparezcan nuevas mutaciones.

El estudio GENOPHAR¹⁰⁷ todavía no se ha publicado y sólo se dispone de los datos de una comunicación en un congreso. Se aleatorizaron 134 pacientes con fracaso virológico, comparando la eficacia del tratamiento adaptado sólo al genotipo con la del tratamiento adaptado al genotipo y con monitorización terapéutica. Las dosis se modificaron la semana 8 en el 20% de pacientes y los resultados se analizaron la semana 12, sin observar diferencias significativas con o sin monitorización terapéutica. Este estudio tiene importantes problemas en el diseño y la interpretación de los datos, algunos superponibles a los del estudio PharmaAdapt. Además no queda claro qué criterios se utilizan para ajustar las dosis y el análisis se realiza a las 4 semanas de ajustar las dosis.

Selección de pacientes en los que la monitorización terapéutica puede ser especialmente útil

La eficacia del TAR que inician actualmente los pacientes es elevada, de manera que hasta el 80-85% de pacientes con buena adherencia tiene una carga viral indetecta-

ble al año de tratamiento. Con estas cifras, la aportación de la monitorización terapéutica universal no puede ser muy grande. A menos que también se utilice como una medida más de la adherencia, a lo sumo podrá mejorar en un 5% la eficacia del TAR. Con las limitaciones citadas, el coste y la dificultad que supone su implementación, la monitorización terapéutica difícilmente es aplicable a todos los pacientes. Por el contrario, algunos grupos de pacientes que tengan un riesgo especial de presentar concentraciones subinhibitorias o excesivamente elevadas pueden obtener un beneficio considerable.

En primer lugar, la monitorización es aconsejable cuando puedan producirse interacciones farmacocinéticas. La cantidad de interacciones posibles en los pacientes con infección por VIH que reciben TAR es enorme^{12,28}, dependiendo principalmente de la inhibición o la inducción de los sistemas enzimáticos encargados de la absorción o del metabolismo de los medicamentos (citocromo P450, proteínas transportadoras). En general los IP son inhibidores y los ITINN inductores enzimáticos. Otros muchos medicamentos que pueden recibir los pacientes pueden ser importantes inductores (p. ej., rifampicina, rifabutin) o inhibidores (p. ej., azoles) enzimáticos. Una de las enfermedades que a menudo se asocia a la infección por VIH y en la que puede ser recomendable la monitorización terapéutica de algunos fármacos por las interacciones medicamentosas que condiciona es la tuberculosis¹⁰⁸⁻¹¹¹. Incluso la llamada "medicina natural" puede ser una fuente de interacciones con los antirretrovirales¹¹². A veces se asocian varios inhibidores y/o inductores que pueden provocar interacciones muy complejas e imprevisibles, como se ha observado recientemente con la asociación de lopinavir/ritonavir y amprenavir, que origina descensos marcados de la concentración tanto de lopinavir como de amprenavir^{113,114}, siendo en estos casos fundamental la monitorización terapéutica. Existen algunas guías que pueden orientarnos sobre cómo dosificar los fármacos con interacciones conocidas, pero no se debe olvidar que generalmente las recomendaciones se basan en las concentraciones medias. La gran variabilidad interindividual hace que en muchos casos las concentraciones obtenidas sean infraterapéuticas o excesivamente elevadas. En el caso de interacciones, si es posible, sería conveniente conocer la concentración del antirretroviral antes y después de añadir el nuevo fármaco con el fin de valorar la magnitud de la interacción y modificar oportunamente la dosis.

Otra situación en la que la monitorización terapéutica puede ser muy útil es la aparición de efectos adversos. A veces no es fácil saber qué medicamento es responsable de una determinada toxicidad, pero muchos de los efectos adversos se asocian claramente a unos fármacos concretos y la reducción de la dosis puede revertir por ejemplo la toxicidad renal de indinavir o la toxicidad de otros IP^{60,61}.

La monitorización terapéutica también puede ser importante en los tratamientos administrados una vez al día con fármacos que no tiene una vida media muy prolongada, como son los IP potenciados con ritonavir. La C_{min} de la mayoría de IP potenciados con ritonavir y también de nevirapina es inferior si se administra la misma dosis del fármaco una vez al día que si reparte en dos tomas^{69,85,87,115-119}. Es importante conocer la C_{min} para evitar la exposición a concentraciones subinhibitorias, sobre todo cuando ya existe un cierto grado de resistencia del virus al fármaco.

Cuando se produce un fracaso virológico la monitorización terapéutica puede ser particularmente importante. El propio fracaso ya puede estar relacionado con una concentración infraterapéutica del fármaco y en algunos casos al incrementar dicha concentración (p. ej., IP potenciando con ritonavir) puede que el fármaco vuelva a ser eficaz^{120,121}. La eficacia terapéutica de sucesivas pautas terapéuticas tras fracasos virológicos es cada vez inferior. En pacientes con escasas opciones terapéuticas, es necesario optimizar al máximo el TAR para que la respuesta sea aceptable y unas correctas concentraciones farmacológicas permitirán aumentar la eficacia virológica y disminuir la toxicidad (v. apartado "Cociente inhibitorio").

En los pacientes con hepatopatía crónica se han descrito una mayor variabilidad¹²² o concentraciones más elevadas de algunos fármacos^{123,124}, que pueden incrementar la toxicidad¹²⁵. En este sentido, la monitorización terapéutica puede ser especialmente útil en casos de hepatopatía avanzada para intentar reducir la toxicidad en pacientes ya propensos a presentar múltiples complicaciones.

Algunas covariables como el peso, el sexo o la raza pueden modificar la farmacocinética de los antirretrovirales. Globalmente, la correlación entre concentración y peso no es muy buena y en adultos ni los IP ni los ITINN se ajustan al peso; sin embargo, en pacientes con pesos extremos sí puede existir una influencia notable. En los pacientes con peso muy elevado puede ser útil determinar la concentración para corregir concentraciones subterapéuticas y en los de muy bajo peso la monitorización puede ser útil para evitar la toxicidad del medicamento. En el sexo femenino se han descrito concentraciones elevadas de algunos fármacos como saquinavir, independientemente de su peso o masa corporal^{95,126}. Esta mayor concentración en mujeres se ha relacionado con una mayor eficacia, pero también con una mayor toxicidad, de manera que si aparece toxicidad puede ser útil determinar la concentración y reducir la dosis si aquella es elevada. El riesgo de presentar reacciones adversas a nevirapina (erupción cutánea y hepatotoxicidad) es considerablemente más elevado en mujeres que en hombres¹²⁷. Una mención especial merecen las diferencias raciales relacionadas con un polimorfismo en el codón 516, que puede ser responsable de concentraciones más elevadas y de toxicidad por efavirenz. Este hallazgo avala la futura posibilidad de realizar en el futuro estudios de farmacogenómica junto a los de farmacocinética para optimizar el tratamiento.

Las mujeres embarazadas constituyen una población donde la monitorización terapéutica es importante^{128,129}. Se ha demostrado que el embarazo puede modificar la farmacocinética de algunos medicamentos, sobre todo durante el tercer trimestre, con una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas¹³⁰⁻¹³⁴. Las concentraciones de indinavir y de saquinavir no potenciados descienden a menudo hasta valores infraterapéuticos, mientras que la de nelfinavir se modifica poco. Si se determina la C_{min} durante el primer trimestre podremos tener una referencia de la concentración basal. Si durante el segundo o tercer trimestre disminuye puede ajustarse la dosis para evitar concentraciones infraterapéuticas.

La monitorización terapéutica puede ser especialmente útil en niños¹³⁵. Aunque cada vez se dispone de más resultados de estudios farmacocinéticos realizados en niños^{41,130,136-142}, muchos antirretrovirales no se han estudiado

en recién nacidos o en niños pequeños. La farmacocinética de muchos medicamentos es diferente en niños que en adultos y además puede cambiar con el tiempo al madurar el organismo. En los niños muchos antirretrovirales se dosifican en mg/kg o en mg/m², pero esto no nos asegura unas concentraciones adecuadas y la monitorización terapéutica puede ser muy recomendable para administrar una dosis que proporcione unas concentraciones adecuadas. En una revisión de estudios clínicos en los que se analiza el TAR en niños, 4 de los 23 estudios analizados utilizan ajuste de la dosis en función de los parámetros farmacocinéticos. En estos estudios la eficacia terapéutica es superior a la de los otros estudios que utilizan dosis fijas¹³⁶. En los niños la monitorización terapéutica también se ha mostrado útil para conocer la adherencia.

Cociente inhibitorio

Cuando utilizamos la C_{\min} referida a la CE_{50} teórica del virus sensible u otros métodos similares para la monitorización terapéutica de los IP, presuponemos que el virus del paciente es completamente sensible al fármaco que se monitoriza. Esto puede ser cierto en los pacientes no tratados previamente¹⁰²⁻¹⁰⁴, pero a menudo no lo es en los pacientes que han presentado uno o varios fracasos virológicos. Aunque presentan algunas dudas metodológicas, los estudios de monitorización terapéutica que han utilizado estos parámetros en pacientes con fracaso virológico previo no han demostrado que esta estrategia resulte útil¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. En los pacientes que reciben tratamiento con IP, los fracasos virológicos suelen comportar la aparición de mutaciones que disminuyen la susceptibilidad del virus a todos los IP, de manera que la concentración del fármaco que es efectiva frente a virus sensibles, no lo es frente a virus con susceptibilidad disminuida. Para intentar resolver este problema ha surgido el concepto de cociente inhibitorio¹⁴³.

El cociente inhibitorio es un parámetro que relaciona la concentración del fármaco con la susceptibilidad del virus. Es un cociente en el cual el numerador corresponde a la exposición al fármaco y el denominador a la resistencia del virus. Así, cuanto mayor sea la concentración del fármaco y menor la resistencia del virus más elevado será el cociente inhibitorio, mientras que cuanto menor sea la concentración y mayor la resistencia, más bajo será. Como medida de la exposición al fármaco podría utilizarse cualquiera de los parámetros farmacocinéticos (AUC, C_{\max} o C_{\min}), pero prácticamente siempre se ha utilizado la C_{\min} . Como medida de la resistencia del virus suele utilizarse la CE_{50} (CI_{50} corregida para la unión a proteínas plasmáticas). El cociente inhibitorio indica, por lo tanto, el número de veces que la C_{\min} del fármaco está por encima de la concentración necesaria para inhibir el 50% de la replicación viral y, en teoría, sería un buen parámetro para valorar si un fármaco será efectivo frente a un virus con una determinada susceptibilidad.

Uno de los principales problemas para utilizar el cociente inhibitorio como parámetro de referencia para la monitorización terapéutica radica en la necesidad de realizar la fenotipificación del virus. La técnica necesaria es muy compleja, sólo la realizan muy pocos laboratorios de todo el mundo y resulta cara. Por lo tanto, no cabe pensar que

pueda aplicarse a la práctica clínica. Para solucionar este problema, se ha desarrollado el denominado cociente inhibitorio virtual, en el cual, en lugar de utilizar el fenotipo real, se utiliza el fenotipo virtual. El fenotipo virtual es una interpretación del genotipo que puede realizarse gracias a que se dispone de un banco de datos con muchos genotipos y con el fenotipo real correspondiente a este genotipo. Así, para conocer el fenotipo virtual sólo se necesita conocer el genotipo del virus y aplicar un programa informático que permita interpretarlo. El resultado viene dado como el número de veces que está reducida la susceptibilidad del virus. Para calcular el denominador del cociente inhibitorio virtual debemos multiplicar el valor del fenotipo virtual por la CE_{50} del virus sensible referida en la literatura especializada.

Tanto en el cociente inhibitorio como en el virtual interviene la CI_{50} corregida por la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. Como se ha comentado anteriormente, esta CI_{50} corregida no está estandarizada y puede calcularse de distintas maneras, con resultados muy diferentes. Para evitar este problema ha surgido el cociente inhibitorio normalizado. El numerador del cociente inhibitorio normalizado es el cociente inhibitorio virtual del paciente y el denominador es un cociente inhibitorio virtual de referencia correspondiente al cociente virtual que en los estudios realizados se ha mostrado útil para predecir la eficacia de fármaco. Tanto en el numerador como en el denominador interviene la misma CI_{50} corregida y por lo tanto pueden eliminarse. De esta manera, en el numerador queda el producto de la C_{\min} por el fenotipo (número de veces que está reducida la susceptibilidad) y en el denominador un valor de referencia diferente para cada fármaco, que corresponde al producto entre la C_{\min} poblacional y el fenotipo por debajo del cual el fármaco conserva su eficacia clínica. Este valor de referencia sólo se ha establecido para unos pocos fármacos.

Recientemente se ha definido otro cociente inhibitorio que utiliza el genotipo como medida de resistencia del virus, evitando la necesidad de disponer del fenotipo real o virtual. Es el cociente inhibitorio genotípico, que se define como el cociente entre la C_{\min} y el número de mutaciones que confieren disminución de la susceptibilidad al fármaco.

En todos los estudios realizados¹⁴⁴⁻¹⁶¹ se ha observado que cualquiera de los cocientes inhibitorios comentados se relacionan mucho mejor que la C_{\min} aislada con la respuesta terapéutica a los diferentes IP en los pacientes con fracasos virológicos previos y disminución de la susceptibilidad del virus. Sin duda, el cociente inhibitorio será muy útil en este contexto, sin embargo, la gran variedad de formas de calcular el cociente inhibitorio y los requerimientos de algunas de ellas hacen necesaria una estandarización consensuada antes de poder aplicarlo a la práctica clínica habitual¹⁶²⁻¹⁶⁵. La tabla 2 muestra los diferentes tipos de cociente inhibitorio y su correlación con la respuesta terapéutica.

Comentarios finales y conclusiones

1. La individualización de la dosificación de los medicamentos en función de las concentraciones plasmáticas es una estrategia terapéutica que suscita un creciente interés para mejorar la eficacia del TAR y disminuir su toxicidad.

2. El objetivo inmediato de la monitorización terapéutica es la detección y la corrección de problemas farmacocinéticos. La intervención terapéutica que se realiza no consiste únicamente en aumentar o disminuir la dosis de un fármaco, sino que deberá incidirse sobre el problema farmacocinético subyacente en cada caso (p. ej., cambiar otro fármaco que interacciona con los antirretrovirales, educación del paciente en problemas concretos, etc.). No se debe olvidar que la monitorización terapéutica no es una estrategia para tratar la concentración del fármaco, sino para tratar al paciente. Por ejemplo, si la concentración del fármaco es muy elevada pero el paciente no presenta ningún tipo de toxicidad, difícilmente encontraremos motivos suficientes para reducir la dosis. A veces la monitorización terapéutica se ha utilizado como un parámetro complementario para determinar la adherencia al tratamiento.

3. Los criterios que debe cumplir un medicamento para ser candidato a la monitorización terapéutica son:

a) Posibilidad de determinar la concentración del fármaco mediante métodos precisos en laboratorios que sean accesibles a la práctica clínica habitual.

b) Buena relación entre la concentración plasmática del fármaco, la eficacia terapéutica y la aparición de efectos adversos, de manera que mantener dicha concentración dentro de unos márgenes determinados pueda ser beneficioso.

c) Estrecho margen terapéutico, con una relativa facilidad para presentar concentraciones infraterapéuticas o concentraciones tóxicas.

d) Amplia variabilidad interindividual y escasa variabilidad intraindividual de la concentración del fármaco.

4. Los IP y los ITINN satisfacen los criterios necesarios para ser candidatos a la monitorización terapéutica. Los ITIAN no los satisfacen y actualmente no pueden considerarse candidatos a la monitorización terapéutica.

5. Algunas limitaciones que pueden restringir la aplicación de la monitorización terapéutica son las siguientes:

a) Puede existir confusión entre problemas farmacocinéticos que condicionan una baja concentración del medicamento y mala adherencia al tratamiento.

b) Los parámetros que se deben monitorizar para medir la exposición al fármaco y la concentración eficaz del mismo no se han definido adecuadamente. Se han utilizado diferentes parámetros farmacocinéticos para medir la exposición al fármaco, siendo recomendable para aplicar a la clínica la toma de una sola muestra, habitualmente la C_{min} . Pueden haber dificultades en conocer con precisión cuál es el tiempo de la recogida de la muestra respecto a la toma del medicamento, dato que es más importante para los IP que para los ITINN. La concentración determinada debe referirse a una concentración considerada terapéutica. Esta puede obtenerse mediante cálculos matemáticos a partir de unas curvas concentración-tiempo teóricas, pero con frecuencia se toma como referencia la CI_{50} del fármaco corregida por la unión a proteínas plasmáticas, que se encuentra en la literatura especializada. Esta corrección puede realizarse de distintas maneras, con resultados diferentes. Además, la fracción libre del fármaco puede variar en determinadas circunstancias. En el caso de nelfinavir, la presencia de un metabolito activo en cantidades

TABLA 2. Tipos de cociente inhibitorio y su correlación con la eficacia (respuesta virológica)

Cociente inhibitorio = C_{valle} / CI_{50} (CI_{50} por fenotipo, corregida por unión a proteínas)

- Valores logarítmicos de cociente inhibitorio para lopinavir < 4, 4 a 15, y > 15 se asociaron a respuesta virológica a las 12 semanas en 70, 80 y 100% de 57 pacientes en un régimen de rescate con efavirenz + ritonavir/lopinavir. También fueron predictores de eficacia a las 24 semanas el CI de efavirenz y los resultados fenotípicos frente a lopinavir¹⁵³
- El cociente inhibitorio fue el mejor predictor de respuesta virológica precoz en 27 pacientes recibían ritonavir/lopinavir + amprenavir¹⁵⁹
- Un cociente inhibitorio > 0,8 frente a amprenavir fue el mejor predictor de eficacia virológica a las 24 semanas en 22 pacientes en terapia de rescate con ritonavir/lopinavir + amprenavir¹⁶⁰
- En 27 pacientes severamente pretratados con IP, la respuesta virológica a nelfinavir e indinavir fue mayor en el caso de un CI > 1 (1,2 frente a 0,83 log)¹⁵¹
- Correlación significativa entre cociente inhibitorio con nelfinavir potenciado por saquinavir o ritonavir y el descenso de carga viral a las 12 semanas en 52 pacientes en rescate ($r = -0,39$)¹⁵⁶

Cociente inhibitorio virtual = C_{valle} / CI_{50} (\uparrow de CI_{50} según fenotipo virtual, corregida por unión a proteínas)

- Respuesta virológica (carga viral indetectable o descenso de 0,5 log) en el 89% de los pacientes que reciben una terapia de rescate con ritonavir/indinavir (400/400) y presentan un cociente inhibitorio virtual > 2, en comparación con el 11% de aquellos con < 2. El cociente inhibitorio virtual fue el mejor predictor a 12, 24 y 48 semanas¹⁴⁶
- En la combinación de rescate con ritonavir/lopinavir + amprenavir, un cociente inhibitorio virtual > 15 para lopinavir y > 1,3 para amprenavir se asoció a carga viral indetectable en el 86% de los pacientes. Los pacientes respondedores presentaban un cociente inhibitorio virtual mediano para lopinavir de 12,33, en comparación con 1,82 en los no respondedores¹⁵⁷

Cociente inhibitorio normalizado = $C_{valle} \times fenotipo$ (virtual o real) del fármaco / C_{valle} poblacional $\times fenotipo$ (virtual o real) de referencia (punto de corte de CI_{50})

- En 52 pacientes en rescate con ritonavir/lopinavir, un cociente inhibitorio normalizado > 14,5 se asoció a descenso de carga viral de alrededor de 2,7 log, mientras que valores menores de cociente inhibitorio normalizado de 0,6 producían descensos de alrededor de 0,8 log¹⁵⁵

Cociente inhibitorio genotípico = $C_{valle} / número$ de mutaciones en el análisis genotípico

- Correlación significativa entre cociente inhibitorio genotípico y descenso de carga viral a la semana 12 ($r = 0,49$), en terapia de rescate de 49 pacientes con la combinación de ritonavir más amprenavir. Parámetro más eficaz que las concentraciones de fármaco y el número de mutaciones por separado¹⁵²
- Correlación entre cociente inhibitorio genotípico y respuesta virológica, con 78% de pacientes con cociente inhibitorio genotípico > 0,7 alcanzando respuesta virológica en terapia de rescate con ritonavir/lopinavir, en comparación con sólo el 42% con cociente inhibitorio genotípico por debajo de dicha cifra. En análisis multivariable, mejor predictor que las concentraciones de fármaco o el número de mutaciones¹⁶¹

Concentración valle (C_{valle}) expresado en ng/ml; Concentración inhibitoria de 50% (CI_{50}) para cepas con nivel de resistencia calculado como la CI_{50} para cepa salvaje (considerado constante en todos los casos), multiplicado por el número de veces de aumento de dicha CI_{50} en cada paciente

considerables puede dificultar la interpretación de la concentración del fármaco. En todo caso, la concentración necesaria de un medicamento debe interpretarse en el contexto individual del paciente, teniendo en cuenta que los pacientes con virus parcialmente resistentes requerirán

concentraciones más elevadas del fármaco y que la eficacia del tratamiento dependerá de todos los medicamentos asociados, pudiendo observarse sinergia entre ellos.

6. El número de ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado para valorar la utilidad de la monitorización terapéutica no es muy elevado; sin embargo, todos los estudios efectuados en pacientes no tratados previamente han demostrado que la monitorización terapéutica mejora la eficacia del tratamiento. Los estudios realizados en pacientes con fracaso terapéutico no han observado diferencias en la eficacia; sin embargo, adolecen de importantes problemas de planteamiento y metodología que imposibilitan la interpretación de los resultados. Entre estos problemas destaca la elección de unas concentraciones eficaces de referencia que pueden no ser útiles para los virus parcialmente resistentes.

7. El concepto de cociente inhibitorio integra datos de farmacocinética y de resistencia del virus. De esta manera puede evaluarse si la concentración plasmática del medicamento es la concentración apropiada para un virus con una determinada susceptibilidad. El cociente inhibitorio se relaciona con la eficacia del tratamiento en los pacientes con virus que presentan una disminución de la susceptibilidad y puede ser útil para la monitorización terapéutica; sin embargo, es necesaria una estandarización metodológica y una validación clínica antes de poder aplicarlo a la práctica clínica habitual.

8. La monitorización terapéutica será particularmente útil cuando el riesgo de presentar concentraciones subterapéuticas o tóxicas es muy elevado. Por ello, se recomiendan en los pacientes que presenten alguna o algunas de las siguientes características:

- a) Sospecha de interacciones farmacocinéticas de importancia clínica.
- b) Sospecha de malabsorción intestinal.
- c) Aparición de efectos adversos que puedan mejorar con la reducción de la concentración plasmática del medicamento, especialmente en pacientes con muy bajo peso, en mujeres y en pacientes con cirrosis hepática.
- d) Fracaso virológico sin una causa evidente.
- e) Mujeres embarazadas y niños, en los cuales la farmacocinética puede sufrir modificaciones.
- f) Pacientes que inician TAR con algunos medicamentos que proporcionen concentraciones relativamente bajas, como por ejemplo los IP no potenciados o los tratamientos administrados una vez al día con algunos IP potenciados.

9. La potenciación de los IP con ritonavir aumenta notablemente su concentración plasmática; sin embargo, esto no invalida la utilidad de la monitorización terapéutica, puesto que persiste una elevada variabilidad farmacocinética y los virus con disminución de la susceptibilidad pueden requerir concentraciones más elevadas del IP.

10. Es importante que cualquier programa de monitorización terapéutica se acompañe de medidas para monitorizar y mejorar la adherencia, facilitando de esta manera la interpretación de las concentraciones de los fármacos y una respuesta terapéutica adecuada.

11. En definitiva, existe un fundamento claro para pensar que la monitorización terapéutica puede ser una herramienta útil para optimizar el TAR en determinadas circunstancias. Antes de recomendar su amplia aplicación

como método de rutina en la práctica clínica habitual es preciso estandarizar los parámetros que deben utilizarse y realizar estudios con una metodología adecuada y que incluyan a un elevado número de pacientes para perfilar el papel de la monitorización terapéutica en diferentes situaciones clínicas. Probablemente también es necesario desarrollar programas educativos tanto para médicos, farmacéuticos y personal sanitario, como para pacientes, para que la información derivada de la monitorización se utilice adecuadamente.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Rosa M.³ López Galera su colaboración en la elaboración del manuscrito.

Bibliografía

1. Casado JL, Pérez-Eliás MJ, Antela A, Sabido R, Martí-Belda P, Drona F, et al. Predictors of long-term response to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS*. 1998;12:F131-F5.
2. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS*. 1999;13:F35-43.
3. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton SE, Van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure among HIV+ patients starting HAART in Europe: Results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med*. 2000;160:1123-32.
4. Mocroft A, Phillips AN, Miller V, Gatell JM, Van Lunzen J, Parkin JM, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2001;15:201-9.
5. Palella FJ, Chmiel JS, Moorman AC, Holmberg SD, and the HIV Outpatient Study Investigators. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16:1617-26.
6. Fletcher CV. Pharmacologic considerations for therapeutic success with antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*. 1999;33:989-95.
7. González de Requena D, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Therapeutic drug monitoring for antiretroviral therapy: usefulness and limitations. *AIDS Rev*. 2000;2:67-75.
8. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs? *Drugs*. 2003;63:741-53.
9. Gerber JG, Acosta EP. Therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV-infection. *J Clin Virol*. 2003;27:117-28.
10. Acosta EP, Gerber JG; Adult Pharmacology Committee of the AIDS Clinical Trials Group. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002;18:825-34.
11. Piscitelli SC. The Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of HIV-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2002;4:353-8.
12. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS*. 2002;16 Suppl 1:S5-37.
13. Van Heeswijk RP. Critical issues in therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs. *Ther Drug Monit*. 2002;24:323-31.
14. Droste JA, Verweij-Van Wissen CP, Burger DM. Simultaneous determination of the HIV drugs indinavir, amprenavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nelfinavir, the nelfinavir hydroxymetabolite M8, and nevirapine in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit*. 2003;25:393-9.
15. Villani P, Ferroggio M, Gianelli L, Bartoli A, Montagna M, Maserati R, et al. Antiretrovirals: simultaneous determination of five PIs and three nucleoside transcriptase inhibitors in human plasma by a rapid high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay. *Ther Drug Monit*. 2001;23:380-8.
16. López RM, Pou L, Gómez MR, Ruiz I, Monterde J. Simple and rapid determination of nevirapine in human serum by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2001;751:371-6.
17. Droste JAH, Aarnoutse RE, Koopmans PP, Hekster YA, Burger DM. Evaluation of antiretroviral drug measurements by an interlaboratory quality control program. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:287-91.
18. Holland DT, DiFrancesco R, Stone J, Hamzeh F, Connor JD, Morse GD. Quality assurance program for clinical measurement of antiretrovirals:

- AIDS clinical trials group proficiency testing program for pediatric and adult pharmacology laboratories. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:824-31.
19. Barry MG, Merry C, Lloyd J, Halifax K, Carey P, Mulcahy F, et al. Variability in trough plasma saquinavir concentrations in HIV patients: a case for therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* 1998;45:501-2.
 20. Regazzi MB, Villani P, Maserati R, Cocchi L, Giacchino R, Burroni D, et al. Pharmacokinetic variability and strategy for therapeutic drug monitoring of saquinavir (SQV) in HIV-1 infected individuals. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:379-82.
 21. Marzolini C, Buclin T, Decosterd LA, Biollaz J, Telenti A. Nelfinavir plasma levels under twice-daily and three-times-daily regimens: high interpatient variability and low inpatient variability. *Ther Drug Monit.* 2001;23:394-8.
 22. Burger D, Boyd M, Duncombe C, Felderhof M, Mahanontharit A, Ruxrungtham K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of indinavir with or without low-dose ritonavir in HIV-infected Thai patients. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51:1231-8.
 23. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001;15:71-5.
 24. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JMA, Montaner JS, Reiss P, Cooper DA, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2001;15:1089-95.
 25. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:893-905.
 26. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:20-30.
 27. Baede-van Dijk PA, Hugen PWH, Verweij-vanWissen CP, Koopmans PP, Burger DM, Hekster YA, et al. Analysis of variation in plasma concentrations of nelfinavir and its active metabolite M8 in HIVpositive patients. *AIDS.* 2001;15:991-8.
 28. Piscitelli SC, Gallicano K. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med.* 2001;344:984-96.
 29. Wrighton SA, Vanden Branden M, Ring BJ. The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1996;24:461-73.
 30. Hoffmeyer S, Burk O, Von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:3473-8.
 31. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002;359:30-6.
 32. Haas D, Ribaud H, Kim R, Tierney C, Wilkinson G, Gulick R, et al. A common CYP2B6 variant is associated with efavirenz pharmacokinetics and central nervous system side effects: AACTG study NWC214. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2004 [abstract 133].
 33. Van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, Beijnen JH, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antivir Ther.* 2002;6:201-29.
 34. Burger DM, Hugen PW, Aarnoutse RE, Hoetelmans RM, Jambroes M, Nieuwkerk PT, et al. A retrospective, cohort-based survey of patients using twice-daily indinavir/ritonavir combinations: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:218-24.
 35. Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Meynard JL, Bonnard P, Gbadoe AH, Amiel C, et al. High variability of plasma drug concentrations in dual protease inhibitor regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:986-90.
 36. Lubner AD, Gunawan S, Lee S. Serum and plasma levels of amprenavir display limited inter and inpatient variability. *AIDS.* 2000;14 Suppl 4:S92 [abstract P267].
 37. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, Anderson PL, Weller D, Bushman LR, et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationship in HIV-infected persons. *AIDS.* 2000;14:2137-44.
 38. John L, Marra F, Ensom MH. Role of therapeutic drug monitoring for protease inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001;35:745-54.
 39. Durant J, Clevenbergh P, Garaffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, et al. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradap Study. *AIDS.* 2000;14:1333-9.
 40. 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.
 41. Dumon C, Solas C, Thuret I, Chambost H, Lacarelle B, Michel G, et al. Relationship between efficacy, tolerance, and plasma drug concentration of ritonavir in children with advanced HIV infection. *Ther Drug Monit.* 2000;22:402-8.
 42. Mallon PW, Ray J, Cooper DA. Effect of therapeutic drug monitoring on outcome in antiretroviral experienced HIV-infected individuals. *J Clin Virol.* 2003;26:223-7.
 43. Vanhove GF, Gries JM, Verotta D, Sheiner LB, Coombs R, Collier AC, et al. Exposure-response relationships for saquinavir, zidovudine, and zalcitabine in combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:2433-8.
 44. Gieschke R, Fotteler B, Buss N, Steimer JL. Relationships between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:75-86.
 45. Grub S, Delora P, Ludin E, Duff F, Fletcher CV, Brundage RC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of saquinavir in pediatric patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:122-30.
 46. Lorenzi P, Yerly S, Abderrakim K, Fathi M, Rutschmann OT, Von Overbeck J, et al. Toxicity, efficacy, plasma drug concentrations and protease mutations in patients with advanced HIV infection treated with ritonavir plus saquinavir. *AIDS.* 1997;11:F95-9.
 47. Pellegrin I, Breilh D, Birac V, Deneyrolles M, Mercie P, Trylesinski A, et al. Pharmacokinetics and resistance mutations affect virologic response to ritonavir/saquinavir-containing regimens. *Ther Drug Monit.* 2001;23:332-40.
 48. 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-39 (indinavir). *AIDS.* 1996;10:485-92.
 49. 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. *Antivir Ther.* 1998;3:215-20.
 50. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis.* 1998;177:1514-20.
 51. Acosta EP, Henry K, Baken L, Page LM, Fletcher CV. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy.* 1999;19:708-12.
 52. Anderson PL, Brundage RC, Kakuda TN, Fletcher CV. CD4 response is correlated with peak plasma concentrations of indinavir in adults with undetectable human immunodeficiency virus ribonucleic acid. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:280-5.
 53. Langmann P, Zilly M, Weissbrich B, Desch S, Vath T, Klinker H. Therapeutic drug monitoring of indinavir in HIV-infected patients undergoing HAART. *Infection.* 2002;30:13-6.
 54. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F, Caumont A, Garrigue I, Morlat P, et al. Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetics and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS.* 2002;16:1331-40.
 55. Burger DM, Hugen PW, Aarnoutse RE, Hoetelmans RM, Jambroes M, Nieuwkerk PT, et al. Treatment failure of nelfinavir-containing triple therapy can largely be explained by low nelfinavir plasma concentrations. *Ther Drug Monit.* 2003;1:73-80.
 56. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:30-7.
 57. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS.* 1998;12:F111-5.
 58. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13:1873-80.
 59. Baxter JD, Merigan TC, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Hoetelmans RM, et al. Both baseline HIV-1 drug resistance and antiretroviral drug levels are associated with short-term virologic responses to salvage therapy. *AIDS.* 2002;16:1131-8.
 60. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, Cruciani M, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *AIDS.* 1999;13:2083-9.
 61. Dieleman JP, Gyssens IC, Ende van der ME, De Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS.* 1999;13:473-8.
 62. Padberg J, Fritsche L, Bergmann F, Schurmann D, Suttrop N. Nephropathy and renal colic in patients treated with indinavir, ritonavir + indinavir or ritonavir + saquinavir. *AIDS.* 1999;13:2173-4.
 63. Solas C, Basso S, Poizot-Martin I, Ravaux I, Gallais H, Gastaut JA, et al. High indinavir C_{min} is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:374-7.
 64. Aarnoutse RE, Wasmuth JC, Fatkenheuer G, Schneider K, Schmitz K, De Boo TM, et al. Administration of indinavir and low-dose ritonavir (800/

- 100 mg twice daily) with food reduces nephrotoxic peak plasma levels of indinavir. *Antivir Ther.* 2003;8:309-14.
65. Gatti G, Di Biagio A, De Pascalis CR, Guerra M, Bassetti M, Bassetti D. The relationship between systemic exposure to indinavir and response (virologic efficacy and renal toxicity). 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago (IL), 2001. Abstract 1732.
 66. Treluyer JM, Morini JP, Dimet J, Gorin I, Rey E, Deleuze J, et al. High concentrations of nelfinavir as an independent risk factor for lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:4009-12.
 67. Hsyu PH, Flexner C, Chu A, Petersen C. Correlation of efficacy, nelfinavir pharmacokinetics and diarrhea in treatment-naïve HIV positive patients receiving nelfinavir, zidovudine, and lamivudine. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago (IL), 2001 [abstract 1735].
 68. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:378-85.
 69. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Wit FW, Lange JM, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2000;14:F77-82.
 70. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Marín-Niebla A, Lucero-Muñoz MJ, Rodríguez-Díez M, Pascual-Carrasco R. Predictability of the systemic exposure and trough levels of efavirenz based on plasma determination at 12 or 16 hours. *Antimicrobial Agents Chemother.* En revisión 2005.
 71. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Mata R, Gómez-Vera J, Alarcón A, et al. Once-daily saquinavir-sgc plus low dose ritonavir (1200/100 mg) in combination with efavirenz. Pharmacokinetics and efficacy in HIV-pretreated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:240-2.
 72. Pfister M, Labbe L, Hammer SM, Mellors J, Bennett KK, Rosenkranz S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of efavirenz, nelfinavir, and indinavir: Adult AIDS Clinical Trial Group Study 398. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;1:130-7.
 73. Barrett JS, Joshi AS, Chai M, Ludden TM, Fiske WD, Pieniaszek HJ Jr. Population pharmacokinetic meta-analysis with efavirenz. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40:507-19.
 74. Langmann P, Weissbrich B, Desch S, Vath T, Schirmer D, Zilly M, et al. Efavirenz plasma levels for the prediction of treatment failure in heavily pretreated HIV-1 infected patients. *Eur J Med Res.* 2002;7:309-14.
 75. Núñez M, González de Requena D, Gallego L, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Sotriano V. Higher efavirenz plasma levels correlate with development of insomnia. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;28:399-400.
 76. Sabato S, Wesselingh S, Fuller A, Ray J, Mijch A. Efavirenz-induced catatonia. *AIDS.* 2002;16:1841-2.
 77. Fiske WD, Joshi AS, Labriola DF. An assessment of population Pharmacokinetic parameters of efavirenz on nervous system symptoms and suppression of HIV RNA [abstract]. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 14-18; Chicago. (IL), 1727.
 78. González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *AIDS.* 2002;16:290-1.
 79. De Maat MM, Ter Heine R, Mulder JW, Meenhorst PL, Mairuhu AT, Van Gorp EC, et al. Incidence and risk factors for nevirapine-associated rash. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:457-62.
 80. Alexander CS, Asselin JJ, Ting LSL, Montaner JSG, Hogg RS, Yip B, et al. Antiretroviral concentrations in untimed plasma samples predict therapy outcome in a population with advanced disease. *J Infect Dis.* 2003;188:541-8.
 81. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, Van Gorp EC, Mairuhu AT, et al. Subtherapeutic antiretroviral plasma concentrations in routine clinical outpatient HIV care. *Ther Drug Monit.* 2003;25:367-73.
 82. Acosta EP. Pharmacokinetic Enhancement of Protease Inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:S11-8.
 83. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, Rodrigues AD, Denissen JF, McDonald E, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the human immunodeficiency virus protease by coadministration with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:654-60.
 84. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med.* 2001;2:105-13.
 85. Plosker GL, Scott LJ. Saquinavir: a review of its use in boosted regimens for treating HIV infection. *Drugs.* 2003;63:1299-324.
 86. Conway B, Shafran SD. Pharmacology and clinical experience with amprenavir. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:371-82.
 87. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2003;63:769-802.
 88. Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18:27-39.
 89. Hugen PWH, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede PA, Nieuwkerk PT, Koopmans PP, et al. Therapeutic drug monitoring of HIV-protease inhibitors to assess non-compliance. *Ther Drug Monit.* 2002;24:579-87.
 90. Hugen PW, Langebeek N, Burger DM, Zomer B, Van Leusen R, Schuurman R, et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and Therapeutic Drug Monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;30:324-34.
 91. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M, et al. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis.* 2001;33:386-92.
 92. Murri R, Ammassari A, Galliciano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;24:123-8.
 93. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, De Jesús PR, Gallant JE, Uip DE, et al. Comparative studies of two-times-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. *AIDS.* 2000;14:1973-8.
 94. Ghosn J, Lamotte C, Ait-Mohand H, Wirdein M, Agher R, Schneider L, et al. Efficacy of a twice-daily antiretroviral regimen containing 100 mg ritonavir/400 mg indinavir in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:209-14.
 95. Ribera E, López RM, Díaz M, Pou L, Ruiz L, Falcó V, et al. Steady-state pharmacokinetics of a double boosting regimen of saquinavir soft-gel plus lopinavir plus minidose ritonavir in Human Immunodeficiency Virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:4256-62.
 96. Justesen US, Pedersen C. Diurnal variation of plasma protease inhibitor concentrations. *AIDS.* 2002;16:2487-9.
 97. Acosta EP, King JR. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2003;36:373-7.
 98. Anderson PL, Brundage RC, Bushman L, Kakuda TN, Rimmel RP, Fletcher CV. Indinavir plasma protein binding in HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2000;14:2293-7.
 99. Boffito M, Hoggard PG, Lindup WE, Bonora S, Sinicco A, Khoo SH, et al. Lopinavir protein binding in vivo through the 12-hour dosing interval. *Ther Drug Monit.* 2004;26:35-9.
 100. Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:123-32.
 101. Aarnoutse RE, Droste JA, Van Oosterhout JJ, Koopmans PP, Popescu M, Reiss P, et al. Pharmacokinetics, food intake requirements and tolerability of once daily combinations of nelfinavir and low-dose ritonavir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;2:115-25.
 102. Kakuda TN, Page LM, Anderson GD, Henry K, Schacker TW, Rhame FS, et al. Pharmacological basis for concentration-controlled therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:236-42.
 103. Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, Schacker TW, Henry K, Gross CR, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS.* 2002;16:551-60.
 104. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS.* 2003;17:1157-65.
 105. Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, Dellamonica P. PharmAdapt: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS.* 2002;16:2311-5.
 106. Clevenbergh P, Bozonnat MC, Kirstetter M, Durant J, Cua E, Del Giudice P, et al. Variable virological outcomes according to the center providing antiretroviral therapy within the PharmAdapt clinical trial. *HIV Clin Trials.* 2003;4:84-91.
 107. Bossi P, Peytavin G, Delaugerre C, David DJ, Ktorza N, Calvez V, et al. GENOPHAR: an open prospective study of plasmatic drug measurements (PDM) associated with genotypic resistance testing (GRT) in patients failing antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002, abstract WeOrB1264.
 108. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs.* 2002;62:2169-83.
 109. De Jong BC, Israelski DM, Corbett EL, Small PM. Clinical management of tuberculosis in the context of HIV infection. *Annu Rev Med.* 2004;55:283-301.
 110. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcón-González A, Gómez-Mateos J, León-Jiménez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41:681-90.
 111. Ribera E, Azuaje C, López RM, Domingo P, Soriano A, Pou L, et al. Once daily regimen with saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in HIV-infected patients with tuberculosis: pharmacokinetic interactions and efficacy. *AIDS.* En revisión 2005.

112. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:349-56.
113. 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.
114. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Hoetelmans RM, Cauda R. Deep Salvage With Amprenavir and Lopinavir/Ritonavir: Correlation of Pharmacokinetics and Drug Resistance With Pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:359-66.
115. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, Beijnen JH, et al. Once daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: A pharmacokinetic pilot study. *AIDS*. 2000;14:F103-10.
116. Cardiello PG, Van Heeswijk RP, Hassink EA, Srasuebku P, Mahanontharit A, Samor TM, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT 001.3 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:464-70.
117. Cardiello PG, Monhaphol T, Mahanontharit A, Van Heeswijk RP, Burger D, Hill A, et al. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:375-9.
118. Burger DM, Aarnoutse RE, Dieleman JP, Gyssens IC, Nouwen J, De Marie S, et al. A once-daily HAART regimen containing indinavir + ritonavir plus one or two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (PIPO study). *Antivir Ther*. 2003;8:455-61.
119. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004;189:265-72.
120. Blanco JL, Mallolas JM, Sarasa M, Martínez E, López-Pua Y, García-Viejo MA, et al. Intensification therapy with saquinavir soft gel/ritonavir QD in a patient failing on a saquinavir hard gel containing HAART. 2nd Workshop of HIV Therapy; Noordwijk, 2001 [abstract 6.2a].
121. Havlir D, Gallant J, Race E, Lam W, Shulman N, Zolopa A, et al. Ritonavir intensification in indinavir recipients: tolerance, antiviral effect and pharmacokinetics. XIII International Conference on AIDS; Durban, 2000 [abstract 4122].
122. Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:108-15.
123. Arribas JR, Pulido F, Peng JZ, Kemmis S, Li JL, Lorenzo A, et al. Evaluation of the multiple-dose pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV and HCV co-infected subjects with mild or moderate hepatic insufficiency. 9th European AIDS Conference; Warsaw, 2003 [abstract F2/6].
124. Veronese L, Rautureau J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pillegand B, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:821-6.
125. Malavaud B, Dinh B, Bonnet E, Izopet J, Payen JL, Marchou B. Increased incidence of indinavir nephrolithiasis in patients with hepatitis B or C virus infection. *Antivir Ther*. 2000;5:3-5.
126. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC, Acosta EP, Haubrich R, Katzenstein D, et al. Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS clinical trials group study 359. *J Infect Dis*. 2004;189:1176-84.
127. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, Van Der Horst C, Hamrick HJ Jr, Powderly WG, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis*. 2001;32:124-9.
128. Angel JB, Khaliq Y, Monpetit ML, Cameron DW, Gallicano K. An argument for routine therapeutic drug monitoring of HIV-1 protease inhibitors during pregnancy. *AIDS*. 2001;15:417-9.
129. Rakhmanina NY, Van den Anker JN, Soldin SJ. Safety and pharmacokinetics of antiretroviral therapy during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2004;26:110-5.
130. Mirochnick M, Clarke DF, Dorenbaum A. Nevirapine: pharmacokinetic considerations in children and pregnant women. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39:281-93.
131. Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, Homma M, Aweeka FT. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS*. 2003;17:1195-9.
132. Hayashi S, Beckerman K, Homma M, Kosel BW, Aweeka FT. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS*. 2000;14:1061-2.
133. Acosta EP, Zorrilla C, Van Dyke R, Bardeguet A, Smith E, Hughes M, et al. Pharmacokinetics of saquinavir-SGC in HIV-infected pregnant women. *HIV Clin Trials*. 2001;2:460-5.
134. Acosta EP, Bardeguet A, Zorrilla CD, Van Dyke R, Hughes MD, Huang S, et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:430-6.
135. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, De Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit*. 2004;26:122-6.
136. Van Rossum AM, Fraaij PL, De Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:93-102.
137. Van Heeswijk RP, Scherpbier HJ, De Koning LA, Heymans HS, Lange JM, Beijnen JH, et al. The pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected children. *Ther Drug Monit*. 2002;24:487-91.
138. Gatti G, Pontali E, Boni S, De Pascalis CR, Bassetti M, Bassetti D. The relationship between ritonavir plasma trough concentration and virological and immunological response in HIV-infected children. *HIV Med*. 2002;3:125-8.
139. Gatti G, Viganò A, Sala N, Vella S, Bassetti M, Bassetti D, et al. Indinavir pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:752-5.
140. Bergshoeff AS, Fraaij PL, Van Rossum AM, Wolfs TF, Geelen SP, De Groot R, et al. Pharmacokinetics of nelfinavir in children: influencing factors and dose implications. *Antivir Ther*. 2003;8:215-22.
141. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med*. 1999;341:1874-81.
142. Van Rossum AM, De Groot R, Hartwig NG, Weemaes CM, Head S, Burger DM. Pharmacokinetics of indinavir and low-dose ritonavir in children with HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14:2209-10.
143. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient: a method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *JAMA*. 1981;246:1575-8.
144. Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, Schleif WA, Shivaprakash M, Emimi EA. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis*. 2000;182:758-65.
145. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, Gulick RM, Eron JJ, Kessler HA, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis*. 2002;185:599-607.
146. Shulman N, Zolopa A, Havlir D, Hsu A, Renz C, Boller S, et al. Virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with ongoing viremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3907-16.
147. Valer L, De Mendoza C, González de Requena D, Labarga P, García-Henarejos A, Barreiro P, et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS*. 2002;16:1964-6.
148. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS*. 2002;16:2081-3.
149. Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2926-32.
150. Duval X, Lamotte C, Race E, Descamps D, Damond F, Clavel F, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in human immunodeficiency virus-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:570-4.
151. Casado JL, Moreno A, Sabido R, Martí-Belda P, Antela A, Dronda F, et al. Individualizing salvage regimens: the inhibitory quotient (C_{trough}/IC₅₀) as predictor of virological response. *AIDS*. 2003;17:262-4.
152. Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre C, Ktorza N, Ait Mohand H, Cacace R, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:594-600.
153. Hsu A, Isaacson J, Brun S, Bernstein B, Lam W, Bertz R, et al. Pharmacokinetic - pharmacodynamic analysis of lopinavir-ritonavir in combination with efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in extensively pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:350-9.
154. Kempf D, Hsu A, Jiang P, Rode R, Hertogs K, Larder B. Response to ritonavir intensification in indinavir recipients is highly correlated with virtual inhibitory quotient. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, 2001 [abstract 523].

155. Castagna A, Danise A, Hasson H, Boeri E, Lazzarin A, Peeters M. The normalized inhibitory quotient (NIQ) of lopinavir is predictive of viral load response over 48 weeks in a cohort of highly experienced HIV-1-infected individuals. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002 [abstract 128].
156. Fletcher CV, Cheng H, Fiscus SA, Swanstrom R, Hellmann NS, Haubrich R. The inhibitory quotient (IQ) for saquinavir predicts virologic response to salvage therapy. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002 [abstract 129].
157. Phillips E, Tseng A, Walker S, Loutfy M, Walmsley S, Taylor S. The use of virtual inhibitory quotient (VIQ) in antiretroviral-experienced patients taking amprenavir/lopinavir combinations. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Seattle, 2002 [abstract 130].
158. Bertz R, Li J, King M, Kempf D, Podzamczar D, Flexner C, et al. Lopinavir inhibitory quotient predicts virologic response in highly antiretroviral-experienced patients receiving high-dose lopinavir/ritonavir. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, 2004 [abstract 134].
159. 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.
160. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Hoetelmans RM, Cauda R. Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:359-66.
161. González de Requena D, Gallego O, Valer L, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004;20:275-8.
162. Hill A. Reliability of C_{min} : inhibitory concentration ratios. *J Infect Dis.* 2001;183:992-4.
163. Becker S, Fisher A, Flexner C, Gerber JG, Haubrich R, Kashuba AD, et al. Pharmacokinetic parameters of protease inhibitors and the C_{min}/IC_{50} ratio: call for consensus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:210-1.
164. Montaner J, Hill A, Acosta E. Practical implications for the interpretation of minimum plasma concentrations/inhibitory deconcentration ratios. *Lancet.* 2001;357:1438-9.
165. Piliero PJ. The utility of inhibitory quotients in determining the relative potency of protease inhibitors. *AIDS.* 2002;16:799-800.