

Bibliografía

1. Breen RAM, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. 2004;59:704-7.
2. Onwubalili J, Scott G, Smith H. Acute respiratory distress related to chemotherapy of advanced pulmonary tuberculosis: a study of two cases and review of the literature. *Quarterly Journal of Medicine*. 1986;230:599-610.
3. Cheng V, Ho P, Lee R, Chan KS, Chan KK, Woo P, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:803-9.
4. Cheng S, Wang H, Yang P. Paradoxical response during anti tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1290-5.

doi:10.1016/j.eimc.2008.04.003

Tipranavir: control de concentraciones plasmáticas en un paciente pediátrico con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Tipranavir: therapeutic drug monitoring in a pediatric patient with HIV infection

Sr. Editor:

Tipranavir (Aptivus[®], Boehringer Ingelheim) es un inhibidor de la proteasa usado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no aprobado en pediatría¹, que ha mostrado actividad in vitro contra cepas del VIH-1 resistentes a otros inhibidores de la proteasa (IP) de segunda generación. Comparado con otros IP, tipranavir ha demostrado una mayor eficacia en el descenso de la carga viral y el aumento de CD4 en adultos, especialmente si se administra conjuntamente con enfuvirtida subcutáneo, tal y como indican los estudios RESIST (Randomised Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir)^{2,3}. La dosis establecida en pacientes adultos es 500 mg de tipranavir potenciado con 200 mg de ritonavir dos veces al día vía oral, aunque se desconoce la dosis para la edad pediátrica. La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) pretende conseguir tanto la optimización del efecto terapéutico como la prevención de concentraciones plasmáticas tóxicas o infraterapéuticas.

El caso que se presenta muestra la utilidad de la MTF en un paciente de 12 años, afecto de sida con síndrome de caquexia en relación con el VIH, tratado con tipranavir, con el fin de optimizar la dosis de un fármaco en el que no se ha establecido el perfil farmacocinético (y por lo tanto las dosis adecuadas) en niños.

Varón de 12 años de edad, con infección por el VIH en estadio C3 (sida; CDC 1994), con antecedente de múltiples infecciones oportunistas y síndrome de emaciación en relación con el VIH, con un peso de 18 kg (-6 desviaciones estándar). Ha recibido múltiples regímenes antirretrovirales durante su evolución. El estudio genotípico de resistencias realizado 2 meses antes del inicio del tratamiento con tipranavir mostró resistencia a todos los antirretrovirales disponibles en ese momento, con 7 mutaciones al gen de la proteasa (L10I, L33V, M46I, L63P, A71V, V82F, L90M), ninguna de las cuales se halla en el score de mutaciones para tipranavir. Presentaba una carga viral de 29.000 copias/μl y CD4 totales de 14/μl (1%) y se inició tratamiento con didanosina, abacavir, tipranavir potenciado con bajas dosis de ritonavir por vía oral y enfuvirtida subcutáneo. El uso de tipranavir se realizó bajo modalidad de uso compasivo, previo consentimiento del paciente y su tutor legal. Tal y como refiere un reciente estudio pediátrico de farmacocinética de tipranavir⁴, su dosis se calculó en función de la superficie corporal (0,84 m²): 250 mg/12 h administrados a

Philip Erik Wikman^{a,*}, Francisco Jover^b, Jorge Peris^c y José María Cuadrado^c

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

^bServicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

^cServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Juan, Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pwjpwj@hotmail.com (P.E. Wikman).

las 9.00 y las 21.00. La dosis de ritonavir fue de 100 mg/24 h y se administraba a las 21.00. Tras 15 días con este nuevo régimen, se realizó MTF de tipranavir y ritonavir. Se obtuvo un total de 8 muestras: la primera a las 9.00 (antes de la administración de la primera dosis), y las 7 restantes, en un intervalo de 12 h; la última muestra se tomó a las 21.00 (antes de la administración de la última dosis). Se obtuvo una curva de valores para tipranavir (fig. 1) con las concentraciones valle diurna (12,34 μg/ml) y nocturna (7,18 μg/ml), así como el área bajo la curva (AUC_{0-12h} = 350,4 μg/h/ml) del intervalo de tiempo estudiado. Las concentraciones plasmáticas de ritonavir fueron bajas, como era de suponer; 0,08 μg/ml por la mañana y concentraciones indetectables a las 4 h de la toma. A pesar de que las concentraciones de tipranavir obtenidas fueron inferiores a los valores de referencia de adultos sanos, fueron suficientes para alcanzar una concentración inhibitoria del 90% (CI₉₀), por lo que se decidió mantener la misma dosis administrada en el momento del estudio. Se debe tener en cuenta que la concentración plasmática de tipranavir se ve alterada (aumento del 32% de la C_{máx} y disminución del 34% de la concentración a las 12 h) en caso de coadministrarse con didanosina⁵, por lo que no puede descartarse esta interacción que, junto con la diferente farmacocinética en niños y la diarrea crónica, podría justificar los bajos valores de tipranavir en nuestro paciente. De todos modos, la administración separada por un mínimo de 2 h minimizaría dicha interacción en este caso.

Con este régimen y a estas dosis se consiguió una mejoría clínica (aumento de 3 kg de peso) e inmunológica (115 CD4/μl [4%]) a los 6 meses de su inicio. Se consiguió un descenso de la carga viral mayor a 1 log, aunque no se alcanzó la indetectabilidad. No aparecieron efectos secundarios significativos. Es necesario señalar la combinación de enfuvirtida y tipranavir que, en pacientes adultos, ha demostrado mayor eficacia que en caso de utilizar tipranavir de forma aislada^{2,3}.

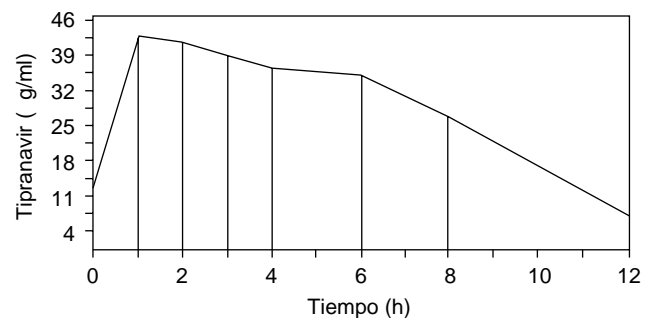


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de tipranavir en nuestro paciente en 12 horas.

La falta de una dosis establecida para un determinado fármaco es un hecho relativamente común en pediatría. Además, frecuentemente las dosis utilizadas en niños son fruto de extrapolaciones de datos de adultos ya que son escasos los estudios de farmacocinética y farmacodinamia en esta población, acercamiento que ha demostrado ser poco adecuado y peligroso en algunos casos⁶. La MTF permite controlar y ajustar la dosificación de fármacos mediante las repetidas determinaciones de las concentraciones plasmáticas para conseguir tanto la optimización del efecto terapéutico del fármaco como la prevención de cifras plasmáticas tóxicas o infraterapéuticas, a la vez que monitorizar el efecto de otros fármacos coadministrados con potencial riesgo de interacción con el fármaco estudiado⁷. La MTF es aplicable a los IP y a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN).

Así, la MTF adquiere una gran importancia en el manejo de la infección por el VIH en pediatría, hasta el punto que ciertos grupos la consideran básica para optimizar el tratamiento en este grupo de edad⁸. De todos modos, nos encontramos ante el problema de la ausencia de valores de referencia para la mayoría de los antirretrovirales en niños.

Nuestro paciente presenta unas concentraciones inferiores a los valores de referencia de adultos sanos a dosis de 500/200 mg/12 h TPV/RTV (23,16 µg/ml)⁹ y pacientes con VIH positivo (28,35-39,45 µg/ml)¹⁰, pero suficientes para alcanzar una concentración eficaz del 50 y el 90% (EC₅₀ y EC₉₀) (0,042 y 0,108 µg/ml, respectivamente) y una CI₉₀ para cepas de virus salvaje (0,096 µg/ml) y cepas de virus resistentes (0,372 µg/ml) y, por su elevada unión a proteínas plasmáticas, una CI₉₀ ajustada a proteínas (1,2 µg/ml)¹. Por ese motivo se decidió mantener la misma dosis administrada en el momento del estudio, tanto de tipranavir como de ritonavir, con buena respuesta clínica e inmunológica.

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

Bibliografía

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

doi:10.1016/j.jeimc.2007.11.001

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

Pere Soler-Palacín^{a,*}, Anna Fàbrega^a, Rosa María López^b y Concepción Figueras^a

^aUnidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

*Autor para correspondencia.

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

Nefrolitiasis inducida por atazanavir

Atazanavir-induced nephrolithiasis

Sr. Editor:

La nefrolitiasis secundaria a la administración de indinavir fue un problema importante en los inicios del tratamiento antirretroviral de gran actividad¹. Con la aparición de los nuevos inhibidores de la proteasa (IP) su uso disminuyó y la aparición de cólicos nefríticos dejó de ser un motivo de consulta urgente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta situación se ha mantenido estable y con una incidencia similar a la de la población general hasta fechas recientes en las que con el uso de atazanavir (ATV) se ha comenzado a describir nuevos casos^{2,3}. Chan-Tack et al⁴ publican en mayo de este año la revisión de 30 casos recogidos por la

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

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

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