

Interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en un grupo de pacientes VIH positivos

Juan Carlos Juárez Giménez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

FACULTAT DE FARMACIA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
MEDIADAS POR EL CITOCROMO P-450 EN
UN GRUPO DE PACIENTES VIH POSITIVOS**

Juan Carlos Juárez Giménez

2010



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMACIA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

**INTERACCIONES
FARMACOLÓGICAS MEDIADAS
POR EL CITOCROMO P-450 EN UN
GRUPO DE PACIENTES VIH
POSITIVOS**

**Juan Carlos Juárez Giménez
2010**

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

Programa de Doctorat Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica
Bienni 2006-2008

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MEDIADAS
POR EL CITOCROMO P-450 EN UN GRUPO DE
PACIENTES VIH POSITIVOS

Memoria presentada por Juan Carlos Juárez Giménez, para optar al título
de doctor por la Universidad de Barcelona

Directores de la Tesis:

Dra. Rosa María López Galera

Dr. Josep Maria Suñé Negre

Doctorando:

Juan Carlos Juárez Giménez

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

Dra Rosa María López Galera, facultativo especialista del Servicio de Bioquímica y Biología Molecular (CDB) del *Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*.

Dr Josep M. Suñé Negre, Pofesor Titular del *Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica. Falcultat de Farmàcia. Barcelona*

HACEN CONSTAR Que la Memoria titulada “**Interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en un grupo de pacientes VIH positivos**” elaborada por el Licenciado en Farmacia Juan Carlos Juárez Giménez para optar al título de Doctor en Farmacia, se ha realizado bajo su dirección y, una vez acabada autorizan su presentación para que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Barcelona, diciembre, 2009.

Dra. Rosa Maria López Galera

Prof. Dr. Joseph M Suñé Negre

Agradecimientos

Ante todo quiero agradecer a los Directores de esta tesis; Dr Josep M^a Suñé y a la Dra Rosa M^a López. Ambos me han animado, apoyado, y depositado su confianza, para que esta tesis pudiera cristalizar.

Además debo mostrar mi agradecimiento a mis compañeras y compañeros más cercanos, con los que he compartido el camino durante estos últimos años. Mencionar individualmente a cada uno de ellos, por los que he tenido una mayor afinidad o vínculos más sólidos, me obligaría a excluir injustamente a otros no tan cercanos pero que de una manera u otra también han contribuido a enriquecerme como profesional y como persona. A todos ellos sinceramente gracias.

Si quiero dar mi agradecimiento, y citar especialmente, a Concepción Barroso. Su confianza y estímulo han sido fundamentales para mi ejercicio y desarrollo profesional.

Por último, agradecer a todo el personal del Servicio de Enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron, por las facilidades que me han dado para llevar a cabo esta tesis.

A Rosa, Carlos y Elena

A mis padres; Juan y Dolores,

ÍNDICE

OBJETIVOS.....	21
PARTE BIBLIOGRÁFICA.....	25
CAPITULO 1; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS MEDIADAS POR EL CITOCROMO P-450.....	27
1.1 INTRODUCCIÓN.....	27
1.1.1 Ciclo vital del Virus de la Inmunodeficiencia Humana y estrategias de tratamiento antivírico.....	27
1.1.2 Principios básicos del tratamiento antirretroviral actual	31
1.2 INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES MEDIADAS POR EL CITOCROMO P-450.....	34
1.2.1 Citocromo P-450	34
1.2.2 Inducción e inhibición del citocromo P-450 causada por fármacos antirretrovirales.....	36
1.2.3 Importancia de las interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en el resultado del TARV	45
CAPITULO 2; UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS PARA LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	47
2.1 INTRODUCCIÓN.....	47
2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS ANTIRRETROVIRALES.....	49
2.2.1 Parámetros farmacocinéticos para la MT de los ARV	49
2.2.2 Concentraciones mínimas eficaces.....	50
2.2.3 Cociente inhibitorio	51
2.2.4 Valores de concentraciones mínimas eficaces y concentraciones máximas tóxicas de IP y NN.....	53
2.2.5 Utilidad de la Monitorización Terapéutica de las concentraciones plasmáticas en la evolución de la infección del VIH.....	54
2.3 TÉCNICAS ANALÍTICAS UTILIZADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES	56
2.3.1 Inmunoensayos	56
2.3.2 Cromatografía Líquida de alta eficacia con detección de ultravioleta visible (HPLC-UV)	56
2.3.3 Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a espectrometría de masas	62
PARTE EXPERIMENTAL.....	63
CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS	65
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	65
3.2 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	66
3.2.1 Determinación de IP y NN en plasma	66
3.2.1.1 Reactivos	66
3.2.1.2 Reactivos preparados en el laboratorio.....	66
3.2.1.3 Fluido o producto biológico en el que se realiza la determinación analítica.....	67
3.2.1.4 Analitos y patrón interno	67

3.2.1.5 Equipos, instrumentos y materiales.....	67
3.2.1.5.1 Equipos.....	67
3.2.1.5.2 Instrumentos auxiliares.....	68
3.2.1.5.3 Materiales.....	68
3.2.2 Descripción de la Técnica.....	69
3.2.2.1 Preparación de soluciones patrón, calibradores y controles de calidad.....	69
3.2.2.1.1 Preparación de soluciones patrón para calibradores y control de calidad.....	69
3.2.2.1.2 Preparación de calibradores.....	70
3.2.2.1.3 Preparación de Controles de Calidad.....	71
3.2.2.2 Método de extracción del fármaco en plasma.....	72
3.2.2.3 Condiciones del sistema cromatográfico.....	74
3.2.3 Validación de las prestaciones analíticas.....	75
3.2.3.1 Introducción.....	75
3.2.3.2 Parámetros estudiados para la validación del método analítico.....	75
3.2.3.2.1 Especificidad.....	75
3.2.3.2.2 Linealidad.....	76
3.2.3.2.3 Precisión.....	76
3.2.3.2.4 Exactitud.....	77
3.2.3.2.5 Recuperación.....	78
3.2.3.2.6 Sensibilidad.....	78
3.2.3.2.6.1 Límite de detección.....	78
3.2.3.2.6.2 Límite de Cuantificación.....	78
3.2.3.2.7 Estabilidad.....	79
3.2.3.3 Preparación de las muestras de control de calidad y calibradores.....	79
3.2.3.3.1 Calibradores.....	79
3.2.3.3.2 Muestras de control de calidad.....	79
3.2.3.4 Criterios de aceptación de las series analíticas.....	80
3.2.3.4.1 Aceptación de las rectas de calibrado.....	80
3.2.3.4.2 Aceptación de las series analíticas.....	80
3.2.4 Resultado de la validación de las prestaciones analíticas.....	80
3.2.4.1 Especificidad.....	80
3.2.4.1.1 Especificidad de matriz biológica.....	80
3.2.4.2 Selectividad.....	83
3.2.4.3 Linealidad.....	84
3.2.4.4 Precisión.....	89
3.2.4.5 Exactitud.....	92
3.2.4.6 Recuperación.....	95
3.2.4.7 Sensibilidad.....	98
3.2.4.7.1 Límite de detección.....	98
3.2.4.7.2 Límite de cuantificación.....	98
3.2.4.8 Estabilidad.....	100
3.2.4.9 Trazabilidad de los resultados.....	100
3.3 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	101
3.3.1 Introducción.....	101
3.3.2 Estrategias de búsqueda y fuentes de información específicas utilizadas.....	103

3.4 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA PROBABILIDAD DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	106
3.4.1 Introducción.....	106
3.4.1 Escala de probabilidad de Interacciones Farmacológicas de Horn para determinar la probabilidad.....	107
3.5 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS IINTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	111
3.5.1 Introducción.....	111
3.5.2. Clasificación de la relevancia clínica	111
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	113
4.1 RESULTADOS GLOBALES	113
4.2 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS.....	115
4.2.1 Caso Clínico I	115
4.2.1.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	115
4.2.1.2 Evolución.....	115
4.2.1.3 Discusión	117
4.2.1.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	122
4.2.1.4.1 Probabilidad.....	122
4.2.1.4.2 Relevancia Clínica.....	126
4. 2.2 Caso Clínico II.....	127
4.2.2.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	127
4.2.2.2 Evolución.....	128
4.2.2.3 Discusión	132
4.2.2.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	136
4.2.2.4.1 Probabilidad.....	136
4.2.2.4.2 Relevancia Clínica.....	148
4.2.3 Caso Clínico III	149
4.2.3.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	149
4.2.3.2 Evolución.....	151
4.2.3.3 Discusión	155
4.2.3.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	159
4.2.3.4.1 Probabilidad.....	159
4.2.3.4.2 Relevancia Clínica.....	166
4.2.4 Caso Clínico IV	167
4.2.4.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	167
4.2.4.2 Evolución.....	168
4.2.4.3 Discusión	169
4.2.4.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	172
4.2.4.4.1 Probabilidad.....	172
4.2.4.4.2 Relevancia Clínica.....	175
4.2.5 Caso Clínico V	177
4.2.5.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	177
4.2.5.2 Evolución.....	178
4.2.5.3 Discusión	181
4.2.5.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	183
4.2.5.4.1 Probabilidad.....	183
4.2.5.4.2 Relevancia Clínica.....	186
4.2.6 Caso Clínico VI	187
4.2.6.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos	187
4.2.6.2 Evolución.....	188

4.2.6.3	Discusión	191
4.2.6.4	Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada.....	196
4.2.6.4.1	Probabilidad.....	196
4.2.6.4.2	Relevancia Clínica.....	199
4.3	DISCUSIÓN GLOBAL.....	201
	CONCLUSIONES.....	207
	BIBLIOGRAFÍA.....	213

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ABC	Abacavir
ACN	Acetonitrilo
Ag	Antígeno
ALT	Alanina Aminotransferasa
AN	Análogo de Nucleósido
APV	Amprenavir
ARNm	ARN mensajero
ARV	Fármacos Antirretrovirales
AST	Aspartato Aminotransferasa
ATV	Atazanavir
AUC	Área Bajo la Curva
AZT, ZDV	Zidovudina
CBZ	Carbamazepina
CE	Concentración Eficaz
CE ₅₀	Concentración Eficaz 50%
CI ₅₀	Concentración inhibitoria 50%
CI ₉₀	Concentración inhibitoria 90%
CI ₉₅	Concentración inhibitoria 95%
CK	Creatin Kinasa
C _{max}	Concentración plasmática máxima
C _{min}	Concentración plasmática mínima
CMV	Citomegalovirus
C _p	Concentración plasmática
CV	Carga Viral
CV (%)	Coefficiente de Variación
C _{valle}	Concentración plasmática pre-dosis o valle
d4T	Estavudina
ddC	Zalcitavina
ddi	Didanosina
Desc	Desconocido
DRV	Darunavir

EFV	Efavirenz
ENF/T20	Enfuvirtida
EPIF	Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas
ETC	Emtricitabina
ETR	Etravirina
FDA	Food and Drug Administration
FO	Fármaco objeto
FP	Fármaco precipitante
FPV	Fosamprenavir
GESIDA	Grupo de Estudio del SIDA
GIQ	Cociente inhibitorio genotípico
Hb	Hemoglobina
HPLC-UV	Cromatografía Líquida de Alta Eficacia-Ultravioleta Visible
HTc	Hematocrito
IDV	Indinavir
IF	Interacción Farmacológica
INR	Ratio Internacional Normalizado
IP	Inhibidor de la Proteasa
IQ	Cociente inhibitorio
IQ	Cociente inhibitorio normalizado
IQv	Cociente inhibitorio virtual
IT	Inhibidores de la Transcripción
LC	Límite de Cuantificación
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LD	Límite de detección
LPV	Lopinavir
MeOH	Metanol
MT	Monitorización Terapéutica
MVC	Maraviroc
NA	No Aplicable
ND	No detectado

NFV	Nelfinavir
NN	No Análogo de Nucleósido
NVP	Nevirapina
OXCBZ	Oxcarbazepina
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PIV	Perfusión Intravenosa
PL	Punción Lumbar
RMN	Resonancia Magnético Nuclear
RTG	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SE	Seguimiento estándar
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SQV	Saquinavir
TAC	Tomografía Axial Computerizada
TARV	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TBP	Tuberculosis Pulmonar
TI	Trascriptasa Inversa
TNF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Activado
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-1	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
VIH-2	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2
γ GT	Gamma Glutamil Transferasa
3TC	Lamividuna

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Detectar y determinar el grado de probabilidad, evidencia y relevancia clínica de las interacciones farmacológicas (IF) mediadas por el citocromo P-450 en una población de pacientes positivos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo I (VIH-1) a los que se les ha realizado monitorización terapéutica (MT) de las concentraciones plasmáticas (CP) de los inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NN) en un Hospital de Nivel III.

Este objetivo principal presupone la consecución de un objetivo secundario como es la investigación y puesta a punto de una metodología analítica específica y validada para la cuantificación de los analitos necesarios que permita la investigación del objetivo principal.

PARTE BIBLIOGRÁFICA

CAPITULO 1; INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

MEDIADAS POR EL CITOCROMO P-450

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 Ciclo vital del Virus de la Inmunodeficiencia Humana y estrategias de tratamiento antivírico

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo I (VIH-1) es un lentivirus de la familia de los retrovirus que contiene 2 copias de ARN en su genoma¹. Este ARN de 9 kb codifica al menos 9 proteínas: Gag, Pol, Env, Tat; Rev, Nef; Vif, Vpu and Vpr, de las cuales sólo 5 son esenciales para la replicación in vitro del virus, siendo utilizadas como dianas farmacológicas.

Cabe destacar que se han identificado dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana: el VIH-1 y el VIH-2. El VIH-1 es el principal causante de la pandemia actual del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El VIH-2 se diferencia del VIH-1 en que la evolución del SIDA es menos agresiva, la transmisión vertical (madre-hijo) parece que es menos probable y existe variación en la regulación del virus genéticamente; los genomas del VIH-1 y VIH-2 tienen una similitud de sólo el 40-50% y el VIH-2 presenta una homología del 75% con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV). Ambos virus provocan una enfermedad clínicamente indistinguible.

El ciclo vital del VIH-1 incluye 7 fases que se muestran en la figura 1²:

1- Fusión: se produce la unión entre la subunidad de superficie gp120 a los receptores del linfocito T CD4 como el CCR5 o el CXCR4 que permiten que ambas superficies se fusionen. Después de la fusión, el VIH-1 libera el ARN dentro de la célula diana. Los fármacos antirretrovirales (ARV) llamados inhibidores de la entrada (*inhibidores de la fusión* o *inhibidores de los correceptores*) bloquean la fusión.

2.-Transcripción inversa: la enzima vírica denominada transcriptasa inversa (TI) tiene la función de convertir la cadena simple de ARN en una cadena doble de ADN, denominado ADN proviral o provirus. Los fármacos ARV inhibidores de la TI bloquean el proceso de transcripción inversa. Existen dos tipos: los análogos de nucleósido (AN) (con su subtipo análogo de nucleótido) y los NN.

3.- Integración: el ADN proviral es conducido al núcleo de la célula ocupada, donde la enzima denominada integrasa lo incorpora al ADN de la célula huésped. A partir de este momento es cuando la célula produce nuevas proteínas y también produce nuevas copias del VIH-1. El provirus puede permanecer inactivo durante años sin producir nuevas copias, o produciendo muy pocas; son las llamadas células quiescentes con virus latente. Los fármacos ARV inhibidores de la integrasa, recientemente introducidos en la práctica clínica, bloquean la integración.

4. Transcripción: cuando la célula huésped recibe una señal, el provirus utiliza una enzima celular llamada polimerasa para crear copias del material genético del VIH, mediante un ARN mensajero (ARNm), que atraviesa las paredes del núcleo celular. El ARNm se utiliza como patrón para la formación de cadenas largas de proteínas del VIH-1. Este proceso se bloquea por los fármacos ARV antisentido o inhibidores de la transcripción (IT). Actualmente se encuentra en fases iniciales de la investigación. .

5. Traducción: las copias de ARNm se traducen en proteínas víricas de cadenas largas precursoras de estructuras y enzimas del VIH-1.

6. Ensamblaje: una enzima del VIH denominada proteasa divide las cadenas largas proteicas en pequeñas proteínas individuales, con funciones variadas; algunas se transforman en enzimas del VIH tales como TI, mientras que otras se unen a las copias del material genético del virus, ensamblándose así nuevas partículas del VIH-1. Los IP están diseñados para bloquear la división de proteínas virales e impedir así el ensamblaje de las nuevas copias de VIH-1.

7. Gemación: el nuevo virus ensamblado surge de la célula y mientras se desprende se adhiere parte de la envoltura exterior de ésta. En esta envoltura que actúa como recubrimiento, se generan glucoproteínas necesarias para que el VIH-1 se una de nuevo

y se acople a los receptores y correceptores del linfocito T CD4. Las nuevas copias del VIH-1 pueden infectar a otras células. Existen algunos fármacos en fase experimental, denominados inhibidores de la maduración, que actuarían para impedir el ensamblaje y gemación finales del ciclo del virus.

El VIH-1 infecta inicialmente a los linfocitos T CD4, monocitos y macrófagos, incluyendo también los astrocitos y células del sistema nervioso central. La infección se extiende a los tejidos linfáticos en cuyas células foliculares dendríticas, se genera un almacenamiento latente de los virus. La replicación del virus es lenta y progresiva con la destrucción gradual del sistema inmune¹.

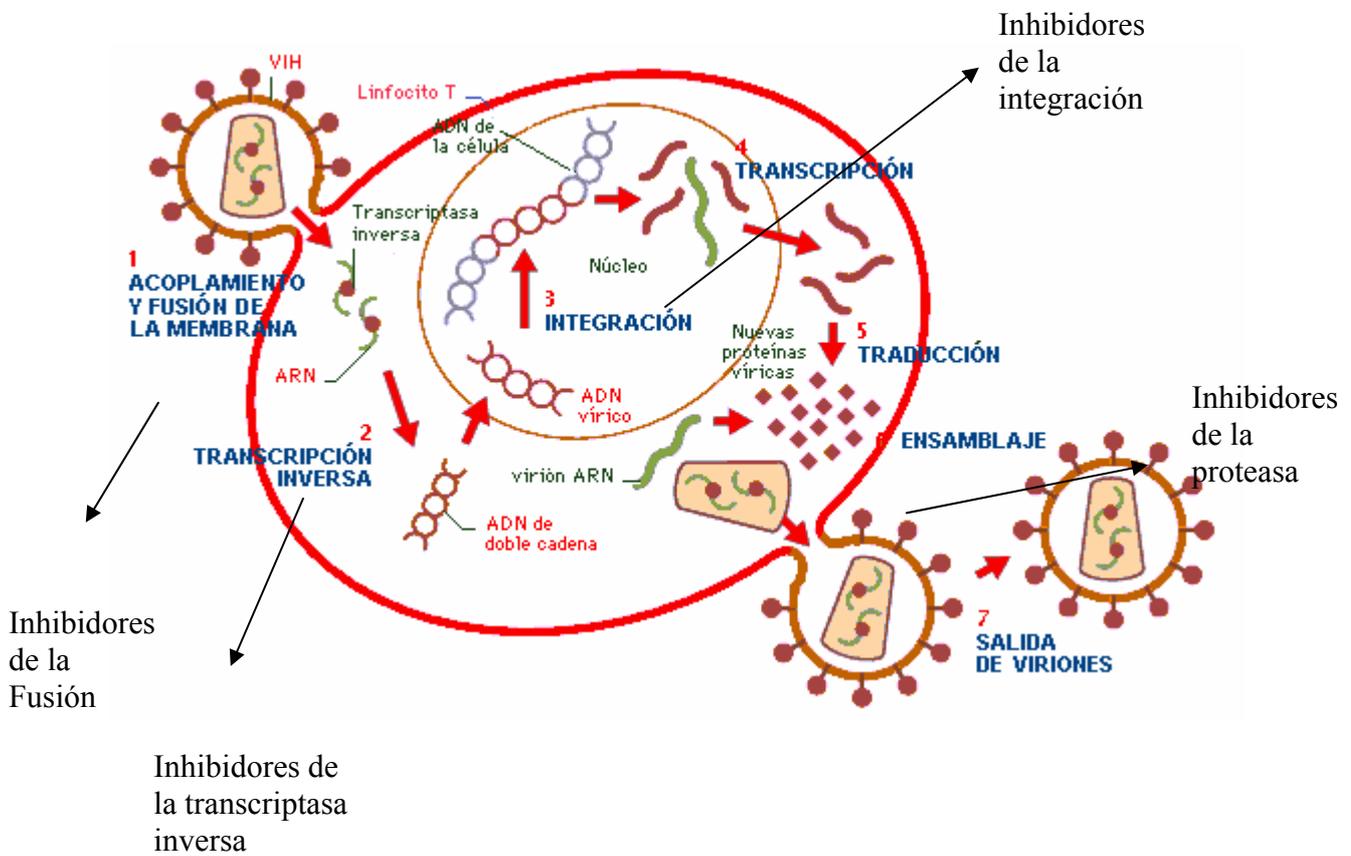


Figura 1: Ciclo vital del VIH-1 y dianas de los grupos de fármacos ARV comercializados actualmente

Actualmente se dispone de 24 principios activos pertenecientes a 5 familias de fármacos ARV diferentes, clasificados en función de su estructura química y según el lugar de acción en el ciclo del VIH (tabla I).

Grupo	Principio activo	Abeviatura	Nombre comercial
Análogos de Nucleósidos/Nucleótidos (AN)	Abacavir	ABC	Ziagen®
	Didanosina	ddi	Videx®
	Emtricitabina	ETC	Emtriva®
	Estavudina	d4T	Zerit®
	Lamividuna	3TC	Epivir®
	Tenofovir	TNF	Viread®
	Zalcitavina	ddC	Hivid®
	Zidovudina	AZT, ZDV	Retrovir®, Zidovudina®
No Análogos de Nucleósidos (NN)	Efavirenz	EFV	Sustiva®
	Nevirapina	NVP	Viramune®
	Etravirina	ETR	Intelence®
Inhibidores de la Proteasa (IP)	Amprenavir	APV	Agenerase®
	Atazanavir	ATV	Reyataz®
	Darunavir	DRV	Prezista®
	Fosamprenavir	FPV	Telzir®
	Indinavir	IDV	Crixivan®
	Lopinavir	LPV	Kaletra®
	Ritonavir	RTV	Norvir®
	Saquinavir	SQV	Invirase®, Fortovase®
	Tipranavir	TPV	Aptivus®
	Nelfinavir	NFV	Viracept®
Inhibidores de la Entrada: Inhibidores de la Fusión Antagonistas de los Correceptores -CCR5	Enfuvirtida	ENF, T20	Fuzeon®
	Maraviroc	MVC	Celsentri®
Inhibidores de la Integrasa	Raltegravir	RTG	Isentress®

Tabla I. Fármacos ARV comercializados actualmente³

1.1.2 Principios básicos del tratamiento antirretroviral actual

Desde la utilización en la práctica clínica en la década de los años 90 de los primeros fármacos ARV se han producido avances importantes en el conocimiento de los diferentes aspectos relacionados con la infección por el VIH-1 y con su tratamiento. Destaca la introducción a partir de 1996 de una nueva familia de fármacos ARV, los IP, que administrados en combinación con dos fármacos del grupo de los AN constituyen el denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARV)⁴. El TARV ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad generando una disminución de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas, lo que ha provocado que la infección por VIH-1 se considere una enfermedad crónica y no necesariamente progresiva, irreversible y mortal, como era hasta antes de esa fecha.

La posterior aparición del grupo farmacológico de los antivíricos no análogos de nucleósidos NN ha permitido mejorar algunas características del TARV. Así mismo, se han desarrollado recientemente dos nuevos grupos de fármacos uno que actúa a nivel de inhibición de la entrada del virus en la célula huésped por mecanismos de inhibición de la fusión en la membrana como es el caso de la enfuvirtida (T-20) y por mecanismos de bloqueo de los correceptores CCR5 como es el maraviroc (MVC) y otro que actúa a nivel de inhibición de la enzima integrasa del virus como es el raltegravir (RTG), siendo éstos dos últimos de aparición muy reciente en el panorama del TARV y que han mejorado las perspectivas de tratamiento en los pacientes en los que era difícil poder diseñar un tratamiento eficaz debido a la resistencia del VIH adquirida por fracasos virológicos previos. Actualmente se encuentran nuevos fármacos en diversas fases de investigación básica y clínica a fin de ampliar las perspectivas terapéuticas de los pacientes VIH positivos.

Básicamente, el TARV se basa en combinaciones de al menos tres fármacos ya que retrasa la progresión clínica (morbilidad e ingresos hospitalarios), reduce los costes y aumenta la supervivencia^{5,6}. Así, actualmente el tratamiento de elección consiste en una combinación de al menos tres fármacos que específicamente incluyan dos AN y un IP potenciado con RTV o un NN⁷. Con la mayoría de estas combinaciones se puede conseguir que la carga viral plasmática (CV) sea <50 copias/mL en más del 70% de los

pacientes tratados a las 48 semanas⁸. Puede utilizarse la combinación de 2 AN + EFV ó 2 AN + 1 IP potenciado con RTV como tratamiento de inicio. Una alternativa válida cuando no se pueden tomar IP ó NN es combinar 3 AN (ZDV+3TC+ABC) o 2 AN+ MVC. El nivel de evidencia establecido es el máximo, o nivel A. En la tabla II se muestran las combinaciones de los ARV en pacientes sin terapia previa.

La decisión de iniciar el tratamiento con el TARV se basará principalmente en la sintomatología, la comorbilidad con otras patologías y en el valor de los marcadores analíticos: cifra de linfocitos T CD4 (cel/mm³) (suele iniciarse cuando es inferior a 350 cel/mm³) y la CV determinada por PCR (cuantificación del ARN del VIH expresado en número de copias/mL⁷). El objetivo final es conseguir una CV indetectable o inferior a 50 copias/mL (límite de sensibilidad de la mayoría de las técnicas disponibles para cuantificar), gracias a la exposición continuada de los fármacos al VIH, considerando que el principal factor determinante del fracaso terapéutico es la aparición de resistencias, que pueden ser cruzadas para los fármacos de un mismo grupo. Debido a ello, se hace imprescindible una buena adherencia al TARV⁷.

COMBINACIONES POSIBLES	PAUTAS		
Pautas preferentes	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	A	B	C
	TNF ABC	ETC 3TC	EFV LPV/RTV dos administraciones día FPV/RTV dos administraciones día ATV/RTV una administración día SQV/RTV dos administraciones día
Pautas alternativas	AZT ddI d4T	ETC 3TC	NVP LPV/RTV una administración día FPV/RTV una administración día ATV FPV dos administraciones día
Pautas en caso de no poder utilizar un IP o NN	ABC + 3TC + AZT con o sin TNF MVC + 3TC + AZT		
Pautas Contraindicadas	Pautas con algunas combinaciones con AN ABC + 3TC + TNF ddI + 3TC + TNF d4T + ddI + ABC		

Tabla II. Combinaciones de TARV en pacientes sin terapia previa⁷

El TARV de rescate puede ser necesario cuando existe un fracaso previo del mismo. Éste puede producirse por falta de adherencia al tratamiento, falta de Cmin eficaces de los ARV causadas por malabsorción, IF y/o resistencias que se producen por la interacción de la capacidad replicativa y diversidad del virus y la presión farmacológica causada. ⁷ Así, se recomienda que el nuevo TARV, ha de tener como objetivo, conseguir CV indetectable (<50 copias/mL) incluyendo 3 fármacos ARV

totalmente activos. Para asegurar la terapia de rescate, se recomienda realizar un estudio de resistencias y una prueba de tropismo para generar el mejor régimen alternativo. Esta prueba de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz posible tras la suspensión del mismo. Si no es posible diseñar un TARV de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes. Cabe destacar, que el cambio del TARV por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. El nuevo TARV debe ser cómodo, bien tolerado por el paciente y lo menos tóxico posible. Siempre debe insistirse en la adherencia antes de iniciar un tratamiento de rescate sin realizar interrupciones del TARV⁷.

Como conclusión, la TARV constituye una combinación de ARV compleja, que incluye diversas familias de fármacos. Sin embargo, debe considerarse, que los diferentes fármacos de un mismo grupo suelen compartir una serie de características comunes, en cuanto a toxicidad, resistencias y posibilidades de generar IF⁷.

1.2 INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES MEDIADAS POR EL CITOCROMO P-450

1.2.1 Citocromo P-450

El citocromo P-450 interviene en las denominadas reacciones de Fase I, en el que los fármacos se transforman mediante diferentes reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis en compuestos más polares. Este complejo enzimático engloba una familia de hemoproteínas, todas ellas monooxigenasas de función mixta que se caracterizan por su versatilidad e inducibilidad por los propios fármacos. Son enzimas asociadas a membranas que al combinarse el átomo de hierro del grupo *hemo* con monóxido de carbono forman un complejo que presenta un pico máximo de absorbancia a 450 nm. Su clasificación se basa siguiendo un criterio común según la homología de la secuencia de ADN que los codifica: la raíz CYP-seguida de un número arábigo que indica la familia, una letra mayúscula que designa la subfamilia y un segundo número arábigo que identifica al enzima individual; además puede existir variantes alélicas en las que algunas bases del ADN se encuentran modificadas, originándose variaciones en la

secuencia de aminoácidos y se nombran con un asterisco (*) seguido de un número. La presencia de estas variantes alélicas en determinados individuos es responsable, junto a otros factores, de la variabilidad en la respuesta farmacológica o la diferente susceptibilidad a la acción de productos tóxicos⁹.

Se han identificado 57 isoenzimas del citocromo en humanos que se localizan principalmente a nivel hepático, aunque también se expresan a nivel intestinal y otros tejidos del organismo. Las familias 1, 2 y 3 son las que catalizan la mayor parte de las reacciones de biotransformación de fármacos siendo los principales isoenzimas: CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. Los dos más importantes son CYP2D6 y CYP3A4^{10,11}. El CYP2D6 presenta un elevado polimorfismo genético responsable de la variabilidad de respuesta que para un mismo fármaco pueden experimentar individuos distintos. Se han establecido 3 fenotipos del enzima que se conocen como metabolizadores lentos (alelos defectivos), metabolizadores rápidos (forma nativa o variantes alélicas sin consecuencias funcionales) y metabolizadores ultrarrápidos (con múltiples copias del gen). En los metabolizadores ultrarrápidos existe una sobreexpresión del isoenzima implicado en el metabolismo del fármaco. Esto explica por qué en algunos pacientes no se alcanza las Cp deseadas o bien en algunas ocasiones se pueda producir efectos tóxicos. En los metabolizadores lentos se produce una disminución de la expresión del isoenzima que puede dar lugar a un aumento de la concentración de fármacos que sean metabolizados por dicho isoenzima con los efectos tóxicos correspondientes¹².

Se han descrito 4 genes distintos en humanos para el CYP3A: 3A4, 3A5, 3A7 y A4*3. El CYP3A7 es una proteína fetal, y el CYP3A4 y CYP3A5 son isoenzimas activos en adultos¹³. El CYP3A4 representa el 30-40% de todos los isoenzimas, expresándose en el hígado y también a nivel de mucosa de intestino delgado, siendo uno de los enzimas implicados en el denominado *efecto del primer paso*. Metaboliza casi un 50% de todos los fármacos utilizados en la actualidad y es el principal responsable del metabolismo de la mayoría de los IP y NN pero en cambio no interviene en el metabolismo de los AN, que son eliminados mayoritariamente por vía renal, con o sin metabolismo previo vía reacciones fase II. En lo que se refiere a los otros ARV, el T-20 es un aminoácido, cuyo metabolismo es independiente del CYP3A4, el MVC sólo es sustrato de este isoenzima y el RTG se metaboliza básicamente por glucoronidación.

La coadministración de otros fármacos o sustancias farmacológicamente activas como son, compuestos orgánicos incluidos en las plantas medicinales, que también se metabolizan (sustratos) o sean inductores o inhibidores de este sistema enzimático puede dar lugar a interacciones de importancia, disminuyendo (inducción del metabolismo) o aumentando (inhibición del metabolismo) las Cp de los fármacos¹⁴.

1.2.2 Inducción e inhibición del citocromo P-450 causada por fármacos antirretrovirales

La inducción enzimática es el resultado de una mayor síntesis de enzimas del citocromo P450 tras la exposición duradera a un agente inductor, incrementando así la tasa de biotransformación y disminuyendo la disponibilidad y actividad del fármaco original, o bien aumentando la toxicidad del fármaco en el caso de que su biotransformación produzca metabolitos activos o tóxicos. Se ha demostrado que la inducción requiere una síntesis de novo de proteínas que dependerá de la concentración de los ARN mensajeros que la codifican. Así mismo, en la mayoría de los casos, la inducción de los isoenzimas lleva consigo un aumento de la velocidad de transcripción del gen y en algunos también están involucrados mecanismos no transcripcionales, como pueden ser cambios en la velocidad de traducción de los ARN mensajeros ya existentes o en la estabilización de la proteína por el propio agente inductor. Algunos pacientes desarrollan “tolerancia” frente a algunos fármacos que son autoinductores de su metabolismo como puede ser el caso del efavirenz (EFV). Si un fármaco inductor u otra sustancia farmacológicamente activa con este efecto se administran conjuntamente con fármacos ARV, debería monitorizarse las Cp de los ARV para evitar el fracaso de la TARV y la aparición de resistencias virales. Las rifamicinas, fenitoína, fenobarbital y carbamazepina (CBZ), son fármacos considerados como ejemplo de inductores enzimáticos^{14,15}.

La inhibición enzimática consiste en una reducción de la actividad de los enzimas microsómicos tras la administración de un agente inhibidor causando un aumento de la Cp del fármaco original, una prolongación del efecto y una mayor incidencia y/o gravedad de efectos adversos. La inhibición es un proceso más rápido que la inducción y sus efectos pueden aparecer a los 2-3 días de la administración conjunta. Puede ser de tres tipos: a) inhibición competitiva, en la que algunos fármacos o sustancias compiten por el sitio activo del enzima pero no son sustratos por sí mismos;

b) inhibición no competitiva reversible en la que se produce una oxidación del fármaco o sustancia inhibidora por un enzima P450, siendo el caso del RTV que es un potente inhibidor del isoenzima CYP3A4, frecuentemente utilizado a dosis bajas para potenciar la inhibición del metabolismo de los otros IP y aumentar las Cp, y c) inhibición suicida en la que se forma un enlace covalente con el enzima que posteriormente se destruye. La importancia clínica de muchas interacciones por inhibición, dependerá en gran medida del margen terapéutico del fármaco inhibido^{14,16}.

Dentro de los ARV, los principales grupos que pueden producir o sufrir IF mediadas por el citocromo P-450 son los IP, los NN y los inhibidores del correceptor CCR5⁷.

Dentro del grupo de los IP, cabe destacar al RTV, un potente inhibidor del isoenzima CYP3A4 y moderado del CYP2D6 pero también tiene capacidad de inducción del isoenzima CYP1A2, e in vitro puede inhibir al CYP2B6. Otros IP como IDV, NFV, APV, FPV, LPV y ATV son inhibidores moderados del CYP3A4, siendo el SQV el que menos inhibición produce en este isoenzima. La combinación de LPV/RTV se basa precisamente en el efecto inhibidor del RTV sobre el isoenzima CYP3A4 para conseguir Cp óptimas de LPV en el TARV¹⁷. En la actualidad, la mayoría de IP se administran asociados a dosis bajas de RTV, el cual se administra como potenciador de las concentraciones del otro IP, gracias a su potente efecto inhibidor del isoenzima CYP3A4. Otros IP pueden, así mismo, actuar como inductores del isoenzima CYP3A4 cuando se combinan con algunos fármacos de su mismo grupo u otras sustancias que se metabolizan por esta vía, tal es el caso del APV y su profármaco FPV que pueden inducir el metabolismo del RTV, IDV, SQV y LPV/RTV cuando se administran conjuntamente^{18,19}. El LPV/RTV incrementa la actividad del isoenzima CYP2C19 y en menor medida también la del isoenzima CYP2C9, demostrando una reducción significativa de áreas bajo la curva o exposición del fármaco (AUC) durante el intervalo de administración, de diversos fármacos que son metabolizados principalmente por estos isoenzimas como es el omeprazol (sustrato de CYP2C19) y la warfarina (sustrato de CYP2C9) y que pueden requerir de aumento de dosis cuando se administran conjuntamente con este IP²⁰. El NFV es el único IP que tiene un metabolito con actividad antiviral (M8) y que contribuye relativamente al efecto ARV; el nelfinavir también es metabolizado de forma moderada por los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 e

in vitro puede inhibir al isoenzima CYP2B6, en cambio su metabolito M8 es biotransformado vía isoenzima CYP3A4²¹. En adición a los efectos que tienen los IP sobre los isoenzimas del citocromo P-450, el RTV y el NFV también pueden inducir la actividad de la glucuronosiltransferasa, y como resultado disminuyen de forma sustancial Cp de otros fármacos que se eliminan por esta vía de conjugación^{19,21}. El tipranavir (TPV) es sustrato, inductor potente e inhibidor del isoenzima CYP3A4 aunque el efecto neto cuando se asocia a RTV (única administración aprobada para su uso) es el de inductor; diversos estudios en microsomas hepáticos humanos indican que también es inhibidor de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. No se dispone de datos que indiquen si inhibe o induce las glucuronosiltransferasas, ni si induce los isoenzimas CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19¹⁵. El DRV es sustrato e inhibidor del isoenzima CYP3A4 por lo que puede verse afectado por otros inductores e inhibidores de este isoenzima y también puede aumentar las Cp de otros fármacos que se metabolizan por este vía^{18,19}.

En cuanto a los NN, destacan la NVP y el EFV. La principal vía de metabolización de la NVP es a través del isoenzima CYP3A4, siendo además un potente inductor de este isoenzima, mientras que el EFV se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP2B6 y parcialmente por el isoenzima CYP3A4, con el que presenta un efecto mixto de inhibición/inducción de efectos impredecibles cuando se coadministra con otros fármacos^{14,22}. El EFV también puede inhibir in vitro al isoenzima CYP2B6. La ETR actúa como sustrato e inductor del CYP3A4 y como inhibidor del CYP2C9 y 2C19⁷.

También destaca el MVC, un nuevo ARV que se comporta como sustrato del isoenzima CYP3A4, por lo que será susceptible tanto a inhibidores como inductores de este isoenzima, debiéndose ajustar la dosis según recomendaciones de su ficha técnica²³.

Se han realizado diversos estudios in vitro en los cuales algunas plantas medicinales pueden ser sustratos de un isoenzima del citocromo P-450 o inhibir o inducir la producción de ese isoenzima (o incluso ambas acciones sobre distintos isoenzimas), estando entre las más conocidas la hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*). El isoenzima mayormente afectado es el CYP3A4, de forma que una administración conjunta con fármacos ARV como los IP o NN puede dar lugar a IF con consecuencias clínicas^{24,25}.

En la tabla III se presenta un listado de fármacos indicando si actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los distintos isoenzimas del citocromo P- 450. En la tabla IV se muestran específicamente los ARV que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los distintos isoenzimas del citocromo P- 450.

FAMILIA	SUBFAMILIA	ENZIMAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
CYP1	A	2	Antidepresivos tricíclicos: <i>(Amitriptilina Clomipramina Desimipramina Imipramina Fluvoxamina Nortriptilina)</i> Cafeína Clozapina Diazepam Haloperido Isotretionina Metadona Mexiletina Mirtazapina Naproxeno Olanzapina Ondansetron Paracetamol Propafenazona Propanolol Riluzol Ropivacaina Tacrina Tamoxifeno Testosterona Teofilina Verapamilo R-Warfarina Ziprasidona Zolpidem	Fenitoína Fenobarbital Omeprazol Rifampicina Tabaco Ahumados	Ciprofloxacino Citalopram Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Mexiletina Mirtazapina Norfloxacin Propranolol Sildenafil Tacrina Ticlopidina Zumo de pomelo

Tabla III Fármacos que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los distintos isoenzimas del citocromo P- 450^{26,27, 28,29}

FAMILIA	SUBFAMILIA	ENZIMAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
CYP2	A	6	Tamoxifeno	-----	Ketoconazol Miconazol Pilocarpina
	B	6	Bupropión Ciclofosfamida Ifosfamida Tamoxifeno	Fenobarbital Fenitoína Primidona Rifampicina	Tiotepa
	C	8/9	Acenocumarol (C9) Amitriptilina (C9) Barbituratos: <i>Hexobarbital</i> (C9) AINEs (<i>Diclofenaco</i> (C8-9) <i>Ibuprofeno</i> (C9) <i>Meloxicam</i> (C9) <i>Naproxeno</i> (C9) <i>Piroxicam</i> (C9) <i>Celecoxib</i>) Carvedilol (C9) Dapsona (C9) Diazepam (C8) Fenitoína (C9) Fluoxetina (C9) Fluvastatina (C9) Glimepirida (C9) Gliburida, Glipizida Imipramina (C9) Losartan (C9) Irbesartan Indometacina (C9) Mirtazapina (C9) Montelukast (C9) Omeprazol (C8) Placitaxel (C8) Retinoico ácido (C8) Rosiglitazona (C8) Sertralina (C9) Sildenafil (C9) Tamoxifeno Terbinafina (C9) Tolbutamida (C8-C9) Torasemida (C9) Voriconazol (C9) S-Warfarina (C9)	Carbamazepina (C9) Etanol (C9) Fenitoína (C9) Fenobarbital (C8) Rifampicina (C9)	Amiodarona (C9) Atovaquona Cotrimoxazol (C9) Diclofenaco (C9) Disulfiram (C9) Fluconazol (C9) Fluoxetina (C9) Fenilbutazona (C9) Fluvastatina (C9) Fluvoxamina (C9) Omeprazol (C8) Isoniazida Metronidazol (C9) Sildenafil (C9) Ticlopidina (C9) Voriconazol (C9) Zafirlukast (C9)

TABLA III (Continuación)

FAMILIA	SUBFAMILIA	ENZIMAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES	
CYP2	C	18/19	<p>Acenocumarol (C19)</p> <p>Antidepresivos: (<i>Amitriptilina</i> (C19), <i>Citalopram</i> (C19), <i>Clomipramin</i> (C19), <i>Imipramina</i> (C19))</p> <p>Ciclofosfamida</p> <p>Diazepam (C19)</p> <p>Hexobarbital (C19)</p> <p>Lansoprazol (C19)</p> <p>Naproxeno (C18)</p> <p>Metadona</p> <p>Omeprazol(C19)</p> <p>Pantoprazol (C19)</p> <p>Piroxicam (C19)</p> <p>Proguanil (C19)</p> <p>Propranolol (C19)</p> <p>Sertralina (C19)</p> <p>Tolbutamida (C19)</p> <p>Voriconazol (C19, mayoritario)</p> <p>Valproato (C19)</p>	<p>Carbamazepina (C19)</p> <p>Rifampicina(C19)</p>	<p>Citalopram (C19)</p> <p>Fluconazol (C19)</p> <p>Fluoxetina (C19)</p> <p>Ketoconazol C19)</p> <p>Fluvoxamina(C19)</p> <p>Modafinilo (C19)</p> <p>Omeprazol (C19)</p> <p>Sildenafil (C19)</p> <p>Telmisartan (C19)</p> <p>Tuclopidina (C19)</p> <p>Tranilcipromina (C19)</p> <p>Voriconazol (C19)</p>	
	D	6	<p>Antidepresivos tricíclicos; (<i>Amitriptilina</i>, <i>Clomipramina</i>, <i>Desipramina</i>, <i>Imipramina</i>, <i>Nortriptilina</i>)</p> <p>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina; (<i>Fluoxetina</i>, <i>Fluvoxamina</i>, <i>Paroxetina</i>, <i>Sertralina</i>, <i>Venlafaxina</i>)</p> <p>Antiarrítmicos clase I; (<i>Encainida</i>, <i>Flecainida</i>, <i>Mexiletina</i>, <i>Propafenona</i>)</p>	<p>B-bloqueantes; (<i>Carvedilol</i>, <i>Metoprolol</i>, <i>Propranolol</i>, <i>Labetalol</i>, <i>Timolol</i>)</p> <p>Neurolepticos; (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina)</p> <p>Opiáceos; (Codeína, Dextrometorfano, Tramadol)</p> <p>Citalopram</p> <p>Donezepilo</p> <p>Fenformina</p> <p>Metoxianfetamina</p> <p>Mirtazapina,</p> <p>Morfina</p> <p>Olanzapina</p> <p>Ondansetron</p> <p>Oxicodona</p> <p>Penatazocina</p> <p>Ropivacaina</p> <p>Selegilina</p> <p>Tamoxifeno</p> <p>Ziprasidona</p> <p>Zolpidem</p>	<p>Dexametasona</p> <p>Rifampicina (dudoso)</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Cloroquina</p> <p>Citalopram</p> <p>Codeína</p> <p>Dextrpropoxifeno</p> <p>Doxorubicina</p> <p>Bupropión</p> <p>Fluoxetina</p> <p>Flufenazina</p> <p>Fluvoxamina</p> <p>Haloperidol</p> <p>Lomustina</p> <p>Metadona</p> <p>Mirtazapina</p> <p>Nefazodona</p> <p>Norfluoxetina</p> <p>Paroxetina</p> <p>Primaquina</p> <p>Propafenona</p> <p>Propranolol</p> <p>Quinidina</p> <p>Ranitidina</p> <p>Sertralina</p> <p>Sildenafil</p> <p>Tioridazina</p> <p>Ticlopidina</p> <p>Venlafaxina</p> <p>Vinblastina</p> <p>Vinorelbina</p>
	E	1	<p>Anestésicos (<i>Enflurane</i>, <i>Halotano</i>, <i>Isoflurane</i>, <i>Sevoflurane</i>)</p> <p>Dapsona</p> <p>Etanol (menor)</p> <p>Isoniazida</p> <p>Ondansetron</p> <p>Paracetamol</p> <p>Teofilina</p>	<p>Etanol</p> <p>Isoniazida</p>	<p>Disulfiram</p> <p>Isoniazida</p> <p>Ketoconazol</p> <p>Sildenafil</p>	

TABLA III (Continuación)

FAMILIA	SUBFAMILIA	ENZIMAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES	
CYP3	A	4	Alfentanilo, Astemizol Antagonistas del calcio; (<i>AmLodipino, Diltiazem, Felodipino, Isradipino, Nifedipina, Nicardipino Nimodipino, Nisoldipin, Nitrendipino, Verapamilo</i>) Antiarrítmicos; (<i>Amiodarona, Lidocaina, Quinidina</i>) Anticonceptivos; (<i>Etinilestradiol</i>) Antifúngicos imidazólicos; (<i>itraconazol, ketoconazol, miconazol</i>) Antihistamínicos; (<i>Astemizol, Loratadina, Terfenadina</i>) Antidepresivos tricíclicos; (<i>Amitriptilina, Clomipramina, Imipramina,</i>) Benzodiacepinas; (<i>Alprazolam, Diazepam, Clonazepam, Midazolam, Triazolam</i>) Bromocriptina Busulfan Carbamazepina Cisaprida Citalopran Citostáticos; (<i>Ciclofosfamida, Doxorubicina, Ifosfamida, Alcaloides de la vinca (Navelbina, Vinblastina, Vincristina) Tamoxifeno, Paclitaxol, Taxol, Teniposido</i>) Clindamicina Cocaína Dapsona Dexametasona Dextrometorfano Donezepilo Eplerenona	Hormonas esteroideas; (<i>Cortisol, Hidrocortisona, Progesterona, Testosterona</i>) Inmunosupresores; (<i>Ciclosporina A, Tacrolimus</i>) Estatinas (<i>Atorvastatina, Lovastatina, Simvastatina excepto Pravastatina</i>) Lansoprazol Macrólidos (<i>Claritromicina, Eritromicina</i>) Mifepristona Mirtazapina Montelukast Nefazodona Nateglinida Omeprazol Ondansetron Pimozida Posaconazol Propafenona Quetiapina Opiáceos; (<i>Codeína, Dextrometorfano, Metadona</i>) Ropivacaina Salmeterol Sertralina Sildenafil Silbutramina Tamoxifeno Terfenadina Temsirolimus Testosterona Teofilina Tolterodina Tretinoína Troglitazona Venlafaxina Voriconazol R-Warfarina Zolpidem Zonisamida	Carbamazepina Dexametasona Prednisona Antibióticos macrólidos Fenitoína Fenobarbital Hipérico Rifabutina Rifampicina	Amiodarona Antifúngicos imidazólicos: (<i>Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Voriconazol</i>) Ciprofloxacino Danazol Diltiazem Fluoxetina Fluvoxamina Isoniazida Macrólidos (<i>Claritromicina, Eritromicina, excepto Azitromicina</i>) Nefazodona Norfloxacina Paroxetina Propranolol Quinina Quinidina Ranitidina (A3) Sertralina Sildenafil Troglitazona Verapamil Zafirlukast Zumo de pomelo
		5-7	Etinil-estradiol (3A5) Lovastatina (3A5) Midazolam (3A5) Nifedipina(3A5) Quinidina (3A5)	Terfenadina(3A5) Testosterona(3A5) Triazolam(3A5) Vinblastina(3A5) Vincristina(3A5)	Fenobarbital Fenitoína Primidona Rifampicina	Clotrimazol Ketoconazol Metronidazol

TABLA III (Continuación)

ENZIMAS	SUSTRATO	INDUCTOR	INHIBIDOR
CYP1A2	-----	Ritonavir	Tipranavir
CYP2B6	Efavirenz Nevirapina	Nevirapina ²	Efavirenz Nelfinavir Ritonavir
CYP2C8	-----	Ritonavir	Atazanavir
CYP2C9	Nelfinavir Etravirina	Darunavir ¹ Lopinavir Ritonavir	Efavirenz Etravirina Ritonavir Tipranavir
CYP2C19	Nelfinavir Etravirina	Darunavir ¹ Lopinavir Ritonavir	Efavirenz Etravirina Ritonavir Tipranavir
CYP2D6	Nelfinavir Ritonavir	-----	Ritonavir Tipranavir Darunavir ¹ Maraviroc ⁴
CYP3A4	Amprenavir Atazanavir Efavirenz Etravirina Indinavir Lopinavir Nelfinavir M8 (metabolito activo) Nevirapina Ritonavir Saquinavir Tipranavir Darunavir Maraviroc	Amprenavir Efavirenz Etravirina Nevirapina Ritonavir Tipranavir	Amprenavir Atazanavir Efavirenz Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Tipranavir ³ Darunavir

Tabla IV ARV que actúan como sustratos, inductores e inhibidores de los diferentes isoenzimas ^{26,27,28,29}

¹ Asociado a RTV ². Potencialmente ³. Efecto neto inductor cuando se administra con ritonavir. ⁴ A dosis altas.

Cabe destacar, que algunos fármacos que inhiben o inducen a la glicoproteína P (proteína transportadora dependiente de ATP) también son inhibidores o inductores del CYP3A4. Así, si inducen a ambos complejos, prolongan la exposición del sustrato en el lumen intestinal e incrementan el metabolismo mediado por el CYP3A4 limitando la absorción. Al contrario, los inhibidores de estos sistemas enzimáticos disminuyen generalmente flujo y metabolismo del sustrato al lumen, incrementando la absorción sistémica. La co-modulación de la glicoproteína P y del CYP3A4 también puede alterar el metabolismo de los fármacos y flujos a nivel hepático^{30,31}. Concretamente, el RTV es un potente inhibidor de la glicoproteína P y del CYP3A4, de forma que cuando se co-administra con otros IP aumenta la exposición de éstos. Estudios recientes demuestran que el ATV también es inhibidor de la glicoproteína P y de la proteína asociada a múltiple resistencia de fármacos (MDRP), además de que el efecto inhibitorio es mayor cuando se combina con RTV que cuando se utiliza solo^{32,33}. El TPV es un sustrato de la glicoproteína P, inhibidor débil y un potente inductor de esta proteína; el efecto neto variará dependiendo de la afinidad relativa al CYP3A4 y glicoproteína cuando se asocie a otros fármacos o sustancias, además del grado de metabolismo de primer paso y del flujo de salida intestinal. Algunos IP son sustratos de la glicoproteína P a nivel cerebral y otros espacios anatómicos de difícil acceso, de manera que la inhibición de esta proteína puede incrementar la exposición de los ARV en los santuarios y células linfocíticas^{34,35}.

1.2.3 Importancia de las interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P-450 en el resultado del TARV

La gravedad de las IF entre fármacos u otros compuestos farmacológicamente activos puede ser muy variable. Puede producirse IF sin significación clínica y otras que presentan un riesgo de reacción adversa grave o que generan un fracaso terapéutico con aparición de resistencias que a su vez pueden comprometer tratamientos futuros.

En términos generales, se ha estimado que si un paciente está tomando cinco medicamentos de forma concomitante, existe una probabilidad del 50% de que se produzca una IF clínicamente relevante³⁶. Si el número de medicamentos se eleva a

siete, la posibilidad se incrementa al 100%, y el 20% podrían generar reacciones adversas graves³⁷. Los fármacos utilizados en el TARV son grandes candidatos a cumplir algunos de los factores implicados en la aparición de IF de relevancia clínica, no solo por el elevado número de fármacos utilizados para tratar la infección por el VIH, si no también por las patologías asociadas a la inmunodeficiencia, que requieren otros fármacos y aumenta aún más la complejidad terapéutica. Así la probabilidad de que el TARV se afecte por las IF es muy elevada, mostrándose que hasta un 96 % de los pacientes tratados, presentan como mínimo una situación clínica no deseada o un efecto adverso generado por una IF. En esta situación, se debe valorar la posibilidad de no asociar ciertos fármacos al TARV para evitar la IF, aunque, si la combinación es muy importante o inevitable, es conveniente realizar un estricto seguimiento clínico del paciente para determinar la aparición de efectos adversos o de fracaso virológico. Este escenario de complejidad terapéutica obliga a la identificación, prevención y manejo de las IF clínicamente relevantes, para la consecución de los objetivos terapéuticos en la terapia farmacológica de esta población de pacientes³⁸.

Actualmente, el Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA), establece que la IF de los ARV entre sí o con otros medicamentos constituye un problema de primera magnitud en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH ya que sus consecuencias pueden tener una importante repercusión clínica. Se consideran como más relevantes las IF mediadas por el citocromo P-450. Los principales fármacos candidatos son los IP, NN y otros fármacos administrados conjuntamente en esta población de pacientes para el tratamiento de las enfermedades oportunistas asociadas al SIDA. La prevención de estas IF, será fundamental para asegurar el TARV, disminuir efectos adversos, no solo de los ARV si no también de otros fármacos (antituberculosos, antifúngicos y otros), asegurando la respuesta al tratamiento global del SIDA⁷.

CAPITULO 2; UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS PARA LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

2.1 INTRODUCCIÓN

La Monitorización Terapéutica (MT) consiste en una estrategia mediante la cual la dosis de un fármaco se modifica en función de su Cp, para mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, con objeto de mejorar la eficacia terapéutica y/o evitar la toxicidad. Así, la MT de las Cp es una herramienta que puede ayudar a evitar, corregir o controlar las IF entre fármacos u otras sustancias farmacológicamente activas. El uso adecuado de los fármacos y la monitorización estrecha de éstos son esenciales en la prevención de las reacciones adversas producidas o favorecidas por las IF. Frecuentemente, son dosis dependiente y ajustando las dosis se puede controlar los efectos adversos. En estos casos estaría justificada la MT de las Cp para evaluar la sobredosificación (toxicidad) o la disminución de las concentraciones (fracaso virológico) y poder efectuar las intervenciones terapéuticas adecuadas^{39, 40}. El metabolismo es el factor que más influye en la farmacocinética de los fármacos ARV, particularmente de los IP y de los NN, que se metabolizan principalmente por el citocromo P450. Prevenir las IF a nivel metabólico puede ser esencial para que el tratamiento sea seguro y eficaz⁴⁰. Cabe destacar que no está recomendada la MT de los AN, debido a que las Cp son poco útiles ya que se trata de profármacos que necesitan ser trifosforilados en el interior del linfocito para actuar, mostrando sólo una débil relación entre las Cp y las intracelulares; además de que no se metabolizan por el Citocromo P450 y las IF no son de importancia clínica⁷.

La MT será particularmente útil cuando el riesgo de presentar concentraciones subterapéuticas o tóxicas sea muy elevado. Por ello se ha establecido que con un nivel de evidencia C sea aconsejable dicha MT en los pacientes que presenten alguna o más de las siguientes características^{7,41,42}:

- Sospecha de IF de importancia clínica.
- Sospecha de malabsorción intestinal.
- Aparición de efectos adversos que puedan reducirse o desaparecer con la disminución de la Cp del fármaco, especialmente en pacientes con bajo peso, coinfecciones, insuficiencia hepática y renal.
- Fracaso virológico sin causa evidente, como podría ser una mala adherencia al tratamiento.
- Mujeres embarazadas y niños, en los cuales la farmacocinética puede sufrir modificaciones.
- Pacientes que inician el TARV con algunos fármacos que proporcionan Cp relativamente bajas, como por ejemplo los IP no potenciados o los tratamientos administrados una vez al día con algunos IP potenciados con RTV.
- Potenciación de los IP con RTV que aunque aumenta notablemente la Cp, no invalida su utilidad, dado que persiste la elevada variabilidad farmacocinética y los virus con disminución de la susceptibilidad pueden requerir concentraciones elevadas del IP, además del riesgo existente de toxicidad.
- Tratamiento con antagonistas de los co-receptores CCR5 como MVC, ya que es sustrato del citocromo P450 y en combinación con inhibidores (como IP) o inductores del citocromo P450 como los NN pueden verse aumentadas o disminuidas sus Cp respectivamente.

Para realizar la MT habitualmente se determinarán C_{min} o concentraciones valle antes de la toma de la dosis, utilizándose principalmente como técnica de referencia la cromatografía líquida de alta eficacia con detección ultravioleta-visible (HPLC-UV).

2.2 INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS ANTIRRETROVIRALES

2.2.1 Parámetros farmacocinéticos para la MT de los ARV

Los principales parámetros farmacocinéticos que pueden utilizarse para la MT son: el AUC, la Cmax y la Cmin. El AUC, que informa sobre la exposición total al fármaco, se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad teniendo como inconveniente el elevado número de extracciones de sangre a lo largo del intervalo de dosificación (cada 8, 12 o 24 h), obligando al paciente a permanecer un periodo largo de tiempo en el centro sanitario ⁴⁰.

La Cmax, se ha asociado fundamentalmente con la toxicidad, aunque también con la eficacia virológica. Así en el caso del indinavir, fue el único parámetro que se asoció con el incremento de linfocitos T CD4 en pacientes con CV indetectable. El principal problema en determinar la Cmax es que el tiempo en que se alcanza tras la administración del fármaco es muy variable de un paciente a otro, de manera que para detectarla correctamente se necesitan realizar varias extracciones de sangre en las primeras horas tras la toma del fármaco ⁴⁰.

La Cmin, que indica la Cp más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco, presenta como principal ventaja el que se pueda determinar con una única extracción, antes de la administración de la siguiente dosis. Esta Cmin debe ser superior a la concentración eficaz (CE) para inhibir la replicación del virus. La Cmin es el parámetro farmacocinético que presenta mayor evidencia en cuanto a su relación con la eficacia sobre el virus, aunque también se ha relacionado con la toxicidad ^{40,41,42}. Constituye hasta el momento el parámetro farmacocinético más óptimo en relación coste-eficiencia que se puede utilizar en la MT de los ARV. Presenta algunas limitaciones, como cierta dificultad para determinarla exactamente, utilizándose la concentración predosis o valle (Cvalle). Su valor puede depender del ritmo circadiano y se determina 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 ó 24 h después de la ingesta, según el intervalo de dosificación), ya sea debido a que el

paciente se adelanta o se retrasa en la toma del fármaco, por que llega tarde a la visita o por el volumen de trabajo del profesional que realiza la extracción⁴⁰. 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 NN, sobre todo EFV, tienen una vida media prolongada, de manera que las imprecisiones en el tiempo de toma de la muestra tienen menos influencia en los resultados.

Cabe destacar, que se debe conocer que lo que se determina es la concentración total de fármaco y no la fracción libre, que es la que difunde a los tejidos e inhibe la replicación del virus. Tanto para los IP como para los NN 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 circunstancias, como es el caso de las infecciones intercurrentes⁴⁰. Este hecho obliga en cierta forma a determinar la C_p del fármaco en una situación clínica estable. La presencia de metabolitos activos también debe considerarse, por lo que puede ser necesario determinar sus C_p , como es el caso del NFV y su metabolito activo M8. Finalmente, debe considerarse que la C_{min} determinada debe interpretarse en función del contexto individual del paciente. Así, 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 C_{min} eficaces más elevadas de los mismos^{40,41,43}.

2.2.2 Concentraciones mínimas eficaces

Se ha establecido que para que un ARV suprima la replicación vírica, la C_{min} ha de ser superior a la concentración inhibitoria al 50% (CI_{50}), 90% (CI_{90}) ó 95% (CI_{95}), concentración del fármaco *in vitro* (en cepa de virus salvaje) necesaria para inhibir un 50%, 90% ó 95% la replicación viral respectivamente. Estas concentraciones varían dependiendo de diversos factores: cepa vírica, tipo de célula, análisis utilizado, y unión a las proteínas plasmáticas del fármaco. Las cepas víricas resistentes suelen tener unos valores de concentraciones inhibitorias más altos en comparación con las cepas víricas de tipo salvaje⁴³.

En la práctica clínica, las concentraciones eficaces (CE) *in vivo* suelen reflejar con mayor precisión las Cp del fármaco ARV necesarias para lograr la supresión vírica. La CE₅₀ (CE para inhibir *in vivo* el 50% de la replicación vírica) es una medida directa *in vivo* de la potencia de un fármaco y no es necesario ajustar este valor según la unión a proteínas plasmáticas⁴⁴. Las CE₅₀ se determinan basándose en estudios clínicos realizados^{45,46}.

2.2.3 Cociente inhibitorio

En pacientes que han presentado uno o varios fracasos virológicos con IP, la aparición de mutaciones disminuyen la susceptibilidad del virus de manera que la CE₅₀ no será igual de efectiva que para virus sensibles⁴⁷. Para resolver este problema ha surgido el concepto de cociente inhibitorio (IQ, del inglés *inhibitory quotient*) que relaciona la concentración del fármaco con la susceptibilidad del virus y diferentes fórmulas para calcularlo:

$$IQ = C_{\min} / CI_{50} \text{ "o"} CE_{50}$$

El numerador corresponde a la exposición del fármaco, normalmente la C_{min} o C_{valle} y el denominador a la resistencia fenotípica representado por la CI₅₀ corregida por la unión a proteínas plasmáticas o bien si se dispone en la bibliografía del valor de la CE₅₀. El IQ indica 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 teóricamente sería un buen parámetro para valorar si un ARV sería efectivo frente al virus con una determinada susceptibilidad⁴⁸.

Para utilizar el IQ como parámetro de referencia de la MT se requiere el denominado fenotipado del virus, técnica muy compleja y cara y que sólo se realiza en muy pocos laboratorios; para solucionarlo se ha desarrollado el denominado cociente inhibitorio virtual (IQv), que en lugar de utilizar un fenotipo real, utiliza un fenotipo virtual obtenido a partir de la interpretación de una base de datos de genotipos reales de pacientes con un programa informático. El IQv se calcula como:

$$IQv = C_{\min} / CI_{50} \text{ o } CE_{50} \times \text{fenotipo virtual}$$

Tanto en el IQ como en el IQv interviene el parámetro CI_{50} que ha de corregirse por la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas, método que no está estandarizado y que puede calcularse de distintas maneras con resultados diferentes. Para solucionarlo ha surgido el concepto de cociente inhibitorio normalizado (IQn):

$$IQn = \frac{IQv \text{ del paciente}}{IQv \text{ referencia en la población}} = \frac{C_{min} / CI_{50} \times \text{fenotipo virtual en paciente}}{C_{min} / CI_{50} \times \text{fenotipo virtual referencia población}}$$

$$= \frac{C_{min} \times \text{fenotipo virtual en paciente}}{C_{min} \times \text{fenotipo virtual referencia población}}$$

La CI_{50} corregida es la misma y puede eliminarse, de forma que en el numerador queda la C_{min} por el fenotipo virtual (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 virtual por debajo del cual el fármaco conserva su eficacia clínica⁴⁹.

Se ha definido otro IQ que utiliza el genotipo como medida de resistencia del virus, evitando la necesidad de disponer del fenotipo real o virtual. Es el IQ genotípico (GIQ) que se define como el cociente entre la C_{min} y el número de mutaciones que confieren disminución de la susceptibilidad al fármaco^{50,51,52, 53,54}.

$$GIQ = C_{min} / n^{\circ} \text{ mutaciones}$$

Diversos estudios han demostrado que se pueden calcular AUCs por estrategia de muestreo limitado (2 a 3 muestras tiempo concentración) con una fiabilidad del 95%. Ello podría permitir reducir costes y una mejor aplicabilidad en la monitorización terapéutica en la práctica clínica para aquellos pacientes que por sospecha de interacciones o malabsorción intestinal requieran una monitorización durante todo el intervalo de dosificación^{55, 56, 57,58}.

La interpretación de resultados de las C_p de los IP y NN es compleja y dificulta su implantación como dato objetivo en la práctica clínica habitual. Actualmente, el parámetro farmacocinético de elección a determinar es la C_{valle} o C_{min} ya que los

estudios realizados con los distintos IQ demuestran que éstos se relacionan mucho mejor con la respuesta terapéutica a los diferentes IP en los pacientes con fracasos virológicos. Para consensuar e interpretar los resultados, se han publicado guías en las cuales se indica las situaciones en las que se debería de realizar MT, proponiéndose un intervalo terapéutico para los IP y NN basado en estudios clínicos ⁴¹.

2.2.4 Valores de concentraciones mínimas eficaces y concentraciones máximas tóxicas de IP y NN.

En la tabla V se muestran las Cmin eficaces y Cmax tóxicas para los IP y NN, en los cuales actualmente se realiza la MT.

FÁRMACO	CI ₅₀ * / CI ₉₀ ** / CI ₉₅ *** (µg/mL)	PORCENTAJE DE UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	INTERVALO TERAPÉUTICO (µg/mL)	
			C. EFECTIVA min	C. EFECTIVA max
Amprenavir	0.006*	90	0.4/1.2 ^A	ND
Atazanavir	0.002-0.004*	86	0.23	ND
Atazanavir/ ritonavir	0.007-0.012**		0.50/0.85	
Darunavir	0.007-0.05*	95	3,57 ± 1,15	ND
Indinavir	< 0.07**	60	0.1	ND
			0.15	10
Lopinavir/ ritonavir	0.062*	98-99	1.0/4.0 ^A	ND
			4.0/5.7	
Nelfinavir	0.0046-0.13***	> 98	0.8	ND
			1.0	
Ritonavir	< 0.1**	97	2.1 ^B	22
Saquinavir	0.05**	97	0.1	ND
Efavirenz	0.00014-0.0021 ^{**,***}	> 99	1.0	4.0
Nevirapina	0.0026-0.026*	60	3.0	ND
Tipranavir	0,018- 0,042 * 0, 042 -0,108**	>99	20.5 ^A	ND

Tabla V. Concentraciones Inhibitorias, unión a proteínas e intervalo terapéutico propuesto por la bibliografía y fichas técnica de los diferentes ARV^{41, 42,59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,68, 69, 70, 71, 72}

^A En pacientes tratados previamente, ^B Ritonavir como único IP. ND= no determinado

La determinación de la C_{min} es el parámetro más utilizado para realizar la MT de los ARV. Cabe destacar, que la introducción en la práctica clínica de nuevos fármacos ARV con un metabolismo mediado por el citocromo P450, no excluye que en un futuro próximo incluya otros principios activos en la MT, como el caso del MVC²³.

2.2.5 Utilidad de la Monitorización Terapéutica de las concentraciones plasmáticas en la evolución de la infección del VIH

Algunos autores, han realizado estudios prospectivos para valorar el aumento de la eficacia clínica de los IP utilizando la MT. Así, Fletcher et al⁷³ realizaron un estudio en donde se incluyeron 40 pacientes sin tratamiento previo que iniciaron tratamiento con ZDV, 3TC e IDV y fueron aleatorizados para recibir las dosis estándar sin MT o para recibir dosis estándar modificada mediante MT. En el grupo de pacientes con MT (n=16) las dosis se ajustaron a la semana 4 a partir de la C_p de la semana 2. Se modificó la dosis de ZDV, 3TC e IDV en un 44, 31 y 81% de los pacientes respectivamente. Se alcanzaron las concentraciones terapéuticas en 14 pacientes del grupo MT vs solo 3 de los 17 sin MT. Tras un seguimiento de un año, los 15 pacientes del grupo con MT mostraron $CV < 50$ copias/mL frente a 9 del grupo sin MT. Aunque el número de pacientes estudiados es pequeño, las diferencias son significativas a favor del grupo con MT.

El estudio realizado en el año 2002 por Clevenbergh et al⁷⁴ de 12 semanas de duración, comparó dos grupos de pacientes VIH positivos, uno de ellos ajustando la dosis de los IP mediante MT y pruebas de resistencia genotípica y en el otro, un grupo control sin MT utilizando solo pruebas de resistencia genotípica. Los resultados mostraron que el 23,5% del grupo con MT necesitó ajustes de dosis de los IP, y sólo en un 7% del grupo control se realizó cambios de tratamiento. Al final del estudio no hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia expresadas en CV. Este estudio incluía limitaciones metodológicas; una muestra pequeña de pacientes y el tiempo de seguimiento fue relativamente corto. Además, en aquel momento se disponía de menos IP y se desconocían las C_{max} tóxicas de algunos de los fármacos. Los autores indicaron

que la MT podría ser útil en tratamientos con ARV en donde se utilizara el RTV a bajas dosis como potenciador farmacocinético.

El estudio ATHENA⁷⁵ incluyó 147 pacientes no tratados previamente que iniciaron una pauta con NFV (n = 92) o IDV (n = 55) y se aleatorizaron para ajustar dosis por MT o no ajuste de dosis por MT (grupo control). En ambos grupos se determinó la concentración del IP y en el grupo de MT se comunicó el resultado para el ajuste de dosis, mientras que en el grupo control no se comunicó. Al año de seguimiento, la CV fue inferior en el grupo sometido a MT, (78,2 vs 55,1%), además de producirse un menor número de interrupciones de tratamiento en este grupo. En los pacientes tratados con NFV, la mejor evolución del grupo de MT se debió principalmente a un menor número de fracasos virológicos (2,4 vs 17,6%) y en los pacientes tratados con IDV fue debida a menos cambios de tratamiento por toxicidad (14,3 vs 29,6%). Los autores concluyen indicando que la MT mejora la respuesta al tratamiento.

Muy recientemente se ha publicado otro ensayo clínico con un mayor número de pacientes a los que se realiza un seguimiento clínico de más larga duración. Remeter et al⁷⁶ realizan un estudio aleatorizado prospectivo y abierto en 183 pacientes VIH positivos con una CV ≥ 1000 copias/mL y un IQn ≤ 1 , en los cuales se había comprobado mediante un test de resistencia del fenotipo virtual el fallo de uno o más IP. Se introdujo un nuevo IP en el regimen terapéutico y 4 semanas más tarde se aleatorizaron los pacientes a un seguimiento clínico mediante MT o a un seguimiento estándar (SE), en el que se administraban dosis fijas de los fármacos. La variable principal fue la disminución de un \log_{10} de la concentración del ARN del VIH, determinada veinte semanas después de la aleatorización. Se incluyeron 91 pacientes en el grupo SE y 92 en el grupo MT. Los resultados mostraron un incremento del IQn en el grupo MT respecto al SE (69% vs 25% p= 0.01). A pesar de ello, no hubieron diferencias en la variable principal; +0,09 vs + 0,02 \log_{10} (p= 0,17) para los grupos MT y SE respectivamente. El análisis de subgrupos mostró diferencias significativas en pacientes del grupo MT tratados con IP con una menor proporción de resistencias en pacientes de raza negra e hispana.

Los resultados de ambos estudios muestran resultados controvertidos sobre la posibilidad de que la MT influya o no en el resultado de la CV en poblaciones de pacientes VIH positivos. Aunque, según los resultados de los estudios más recientes, si pueden beneficiarse algunas subpoblaciones. Como conclusión, cabe destacar que se hace necesario el aportar evidencia en esta área de conocimiento con más estudios prospectivos que permitan seleccionar específicamente los subgrupos que más se pueden beneficiar.

2.3 TÉCNICAS ANALÍTICAS UTILIZADAS PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

2.3.1 Inmunoensayos

Se han publicado técnicas mediante inmunoensayo para determinar NFV y su metabolito M8^{77, 78,79} LPV⁸⁰ y SQV⁸¹ en plasma o suero por métodos de aglutinación de micropartícula automatizado, RTV por ELISA⁸² y finalmente LPV⁸³, NVP⁸⁴ y ATV⁸⁵ por EIA. La correlación con el método cromatográfico de referencia con detector de ultravioleta visible (HPLC-UV), demuestra que son suficientemente específicos y sensibles para su aplicación. Estas técnicas podrían ser en el futuro una alternativa para aquellos centros que no puedan disponer de la tecnología e infraestructura que incluye la cromatografía líquida de alta resolución. Los inconvenientes principales de estos inmunoensayos, consisten en que sólo se puede determinar un fármaco cada vez y que existe cierto grado de especificidad cruzada con otros fármacos de su mismo grupo.

2.3.2 Cromatografía Líquida de alta eficacia con detección de ultravioleta visible (HPLC-UV)

Se trata del método analítico de referencia para este grupo de fármacos. Para realizarse, las muestras biológicas (suero o plasma), requieren diferentes procesos de extracción con la finalidad de eliminar compuestos que puedan interferir. Permite determinar con gran precisión la Cp o sérica de todos los IP y los NN disponibles en la actualidad, habiéndose publicado en la bibliografía, diversas técnicas en las cuales se

analizan uno o varios fármacos simultáneamente. Las técnicas simultáneas ofrecen ventajas considerables frente a la determinación individual de un ARV; ahorran tiempo y disminuyen costes. Se ha establecido, que una técnica simultánea para que sea eficiente debe cumplir las siguientes condiciones:

- 1- Analizar el máximo de fármacos ARV a la vez.
- 2- Sensibilidad suficiente como para detectar y cuantificar concentraciones mínimas.
- 3- Altamente selectiva, para discriminar de otros fármacos que puedan ser administrados.
- 4- Rápida, con tiempos de cromatogramas cortos.
- 5- Reproducible y exacta.

Diferentes autores han publicado múltiples métodos de determinación. En la Tabla VI se incluyen las técnicas por HPLC-UV para la determinación simultánea de ARV publicadas en los últimos 8 años que incluyen IP y NN utilizados en la práctica clínica.

Tabla VI Resumen de la evidencia de las técnicas HPLC-UV de determinación simultánea de inhibidores de IP y NN

Referencia	IP + NNRTI	Matriz	Extracción	EI	Columna	Fase móvil	Tiempo (minutos)	Calibración (ng/mL)	LQ (ng/mL)	Detección UV (nm)
Elens et al ⁸⁶	APV, ATV, EFV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, TPV	plasma	EFS	A-86903	C ₈ (100 mm) T ^o = 60 °C	Gradiente: A=AcM+AcF, B= ACN	14	NVP, SQV, ATZ, EFV, RT, LPV, IDV, APV, NFV: 25-10000 TPV: 187.5- 75000	NVP, IDV, NFV, APV, RTV: 50 SQV, ATV, EFV: 25 LPV: 250 TPV: 235	NVP, SQV, ATZ, EFV, RTV :240 LPV: 215 IDV, APV, NFV, TPV: 260
Checa et al ⁸⁷	IDV, SQV, RTV, LPV, NFV, NVP	plasma	EFS	No	RP-C ₁₈ (150 mm) T ^o ambiente	Gradiente: A=AcM+AcA (pH=4.5), B= ACN	19	NFV, NVP: 50- 10000 IDV, SQV, RTV: 100- 10000 LPV: 200- 10000	NFV, NVP: 50 IDV, SQV, RTV: 100 LPV: 200 NVP: 280	SQV, RTV: 240 IDV, LPV, NFV: 260 NVP: 280
D'Avolio A et al ⁸⁸	ATV, APV, EFV, DRV, IDV, LPV, NFV, NVP, SQV, RTV, TPV	plasma	EFS	Quinoxalina	C ₁₈ (150 mm) T ^o =45 °C	Gradiente: A= TF (pH=3.23), B=ACN	28	NVP, IDV, NFV, EFV: 62.5 – 8000 SQV: 54.7 -7000 APV, DRV: 78.1- 10000 ATV: 46.8- 6000 RTV: 19.5 - 2500 LPV: 117.1- 15000 TPV: 351.5- 45000	NVP, IDV, NFV, EFV: 62.5 SQV: 54.7 APV, DRV: 78.1 ATV: 46.8 RTV: 19.5 LPV: 117.1 TPV: 351.5	NVP, APV, DRV, ATV: 284 IDV, LPV, TPV: 260 SQV, RTV: 240 NFV: 253 EFV: 294
Choi SO et al ⁸⁹	ATV, IDV, APV, NFV, EFV, RTV, SQV, LPV, NVP, TPV	plasma	ELL	Clozapina	C ₁₈ (150 mm) T ^o ambiente	Gradiente: A=TF (pH=4.5), B= ACN	30	NVP, IDV, EFV, SQV: 25-1000 APV, ATV, RTV, LPV, NFV: 25- 10000 TPV: 80- 80000	NVP, IDV, EFV, SQV: 25 APV, ATV, RTV, LPV, NFV: 25 TPV: 80	210
Weller DR et al ⁹⁰	NVP, IDV, APV, SQV, ATV, RTV, LPV, EFV, NFV	plasma	ELL	Delavirdina	C ₈ (150 mm) T ^o = 35 °C	Isocrático: A=TF (pH=9), B= ACN (48%)	20	NVP, IDV, APV, SQV, ATV, RTV, LPV, EFV, NFV: 50-10000	NVP, IDV, APV, SQV, ATV, RTV, LPV, EFV, NFV: 50	212

Referencia	IP + NNRTI	Matriz	Extracción	EI	Columna	Fase móvil	Tiempo (minutos)	Calibración (ng/mL)	LQ (ng/mL)	Detección UV (nm)
Verbesselt et al ⁹¹	APV, IDV, ATV, RTV, LPV, SQV, NFV, M8	plasma	ELL	A-86903	C ₁₈ (150 mm) T ^a ambiente	Isocrático : A= ACN+MeOH B= TF (pH=4.5)	30	APV, IDV, ATV, RTV, LPV, SQV, NFV, M8: 25-10000	APV, IDV, ATV, RTV, LPV, SQV, NFV, M8: 25	215
Rezk NL et al ⁹²	ATV, NVP, IDV, NFV, EFV, RTV, SQV, LPV, APV	plasma	ELL	Midazolam	C ₁₈ (150 mm) T ^a = 30 °C	Gradiente : A=TF + MeOH (pH= 4.5) B= TF + ACN+ MeOH (pH= 4.5)	30	ATV, NVP, IDV, NFV, EFV, RTV, SQV, LPV, APV: 25-10000	ATV, NVP, IDV, NFV, EFV, RTV, SQV, LPV, APV: 25	210
Hirabayashi Y et al ⁹³	IDV, NFV, M8, EFV, RTV, SQV, LPV, APV	plasma	ELL	No	Phenyl (150 mm) T ^a = 40 °C	Gradiente : A=TF+ACN (pH=5.1) B=TF+ACN (pH=5.3)	35	SQV : 25-15000 IDV, NFV, M8, EFV, RTV, LPV, APV : 50-15000	SQV : 25 IDV, NFV, M8, EFV, RTV, LPV, APV : 50	IDV, NFV, M8, EFV, RTV, LPV. 212 APV : 266 SQV : 239
Notari S et al ⁹⁴	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, EFV, NVP	plasma	EFS	No	C ₁₈ (250 mm) T ^a = 24 °C	Gradiente : A=TF(pH=4.5) B=ACN	40	APV, ATV, LPV, NVP, SQV, RTV : 5-10000 IDV : 25- 10000 EFV, NFV : 100-10000	APV, ATV, LPV, NVP, SQV, RTV : 5 IDV : 25 EFV, NFV : 100	240/260 simultaneamente
Poirier JM et al ⁹⁵	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, M8, EFV, NVP	plasma	ELL	BIRH-414-BS	RP ₁₈ (150 mm) T ^a = 18 °C	Gradiente : A=TF (pH=4.2) B=ACN	50	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, M8, EFV, NVP : 50- 10000	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, M8, EFV, NVP : 50	210
Takahashi M et al ⁹⁶	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, RTV, SQV, EFV	plasma	ELL	5-tiazolmetil ester	C ₁₈ (100 mm) T ^a = 30 °C	Isocrático: A= TF (pH=5.9) B= MeOH C= ACN	30	APV: 50-12200 ATV: 90- 12050 IDV: 50-12010 LPV: 120- 12360 NFV: 180-12200 RTV: 120- 12330 SQV: 120- 12060 EFV: 50- 12170	APV, IDV, EFV: 50 ATV: 90 LPV, RTV, SQV: 120 NFV: 180	205

Referencia	IP + NNRTI	Matriz	Extracción	EI	Columna	Fase móvil	Tiempo (minutos)	Calibración (ng/mL)	LQ (ng/mL)	Detección UV (nm)
Tribut O et al ⁹⁷	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, M8 RTV, SQV, EFV, NVP	plasma	ELL	A-86903	RP ₁₈ (100 mm) T ^a = 22 °C	Isocrático : A= H2O B= ACN	30	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, M8 RTV, SQV, EFV, NVP: 25 260 LPV: 222	APV, ATV, IDV, LPV, NFV, M8 RTV, SQV, EFV, ATV: 259 LPV: 205 NVP: 320	ATV, RTV, SQV: 240 APV, IDV, NFV, M8, EFV, NVP: 260 LPV: 222
Dailly E et al ⁹⁸	APV, IDV, ATV, LPV, NFV, M8 RTV, SQV, EFV, NVP	plasma	ELL	A-86903	C ₁₈ (250 mm) T ^a ambiente	Gradiente : A= ACN + TMAP B= MeOH+ TMAP	40	IDV, NFV, RTV, SQV, EFV, APV: 250- 10000 NVP, LPV, EFV: 500-20000 M8: 125-5000	IDV, NFV, M8 RTV, SQV, EFV, ATV: 100 NVP: 400 LPV: 200 APV: 50	IDV, IDV, NFV, M8, RTV, SQV, EFF, ATV: 259 LPV: 205 NVP: 320
Rezk NL et al ⁹⁹	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, NVP, EFV, DLV	plasma	EFS	No	C ₁₈ (150 mm) T ^a = 30 °C	Gradiente : A=TF + MeOH (pH= 4.5) B= TF + ACN+ MeOH (pH= 4.5)	30	NVP, IDV, SQV: 10-10000 EFV, APV: 10- 5000 NFV, RTV, LPV, DLV: 25-5000	NVP, IDV, SQV, EFV, APV: 10 NFV, RTV, LPV, DLV: 25	210-220 simultaneamente
Droste JAH et al ¹⁰⁰	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, NVP	plasma	ELL	A-86903	C ₁₈ (150 mm) T ^a = 30 °C	Gradiente : A=TF(pH=5.75) B=ACN	25	IDV, NFV, RTV, SQV: 50- 30000 LPV, APV: 70- 30000 NVP, M8: 50- 15000	IDV, NFV, RTV, SQV, NVP, M8: 50 LPV, APV: 70	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV: 215 NVP: 280
Keil K et al ¹⁰¹	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV	plasma	ELL	Si	RP ₈ (150 mm) T ^a = 22 °C	Isocrático : A= ACN+TAcF	25	IDV, NFV, M8, SQV, APV, EFV: 100- 20000 LPV, RTV: 200- 20000	IDV, NFV, M8, SQV, APV, EFV: 100 LPV, RTV: 200	IDV, RTV, LPV, NFV, M8: 215 SQV: 235 EFV: 248 APV: 265
Turner ML et al ¹⁰²	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, DLV	plasma	ELL	A-86903	C ₈ (250 mm) T ^a = 27 °C	Gradiente : A=TF(pH=3.1) B=ACN C= MeOH	40	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, DLV : 50- 10000	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, DLV : 50	210

Referencia	IP + NNRTI	Matriz	Extracción	EI	Columna	Fase móvil	Tiempo (minutos)	Calibración (ng/mL)	LQ (ng/mL)	Detección UV (nm)
Justesen US et al ¹⁰³	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV	plasma	ELL	No	C ₁₈ (150 mm) T ^a ambiente	Isocrático : A=TF(pH=6) B=ACN	30	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV: 25	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV: 25	IDV, NFV, M8, RTV, LPV, APV : 210 SQV : 239
Tribut O et al ¹⁰⁴	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP	plasma	ELL	A-86903	RP ₁₈ (150 mm) T ^a = 22 °C	Isocrático : A= H2O B= ACN	30	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP : 25- 9000	IDV, NFV, M8, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP : 25	RTV, SQV: 240 APV, IDV, NFV, M8, EFV, NVP: 260 LPV: 222
Titier K et al ¹⁰⁵	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP	plasma	ELL	JR051012	RP ₁₈ (150 mm) T ^a = 25 °C	Gradiente : A=TF(pH=5.65) B=ACN	45	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP: 100- 10000	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, EFV, NVP: 100	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, EFV: 215 NVP: 240 EI: 260
Poirier JM et al ¹⁰⁶	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, M8, EFV	plasma	EFS	Metil-Indinavir	C ₁₈ (150 mm) T ^a = 18 °C	Gradiente : A=TF(pH=5) B=ACN C= MeOH	60	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, M8, EFV : 25- 10000	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV, M8, EFV : 25	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, EFV, M8: 210 APV: 265
Leibenguth P et al ¹⁰⁷	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV	plasma	ELL	Carbamazepina	C ₁₈ (250 mm) T ^a = 20 °C	Gradiente : A=TF(pH=3.4) B=ACN	35	RTV, NFV : 100- 10000 IDV, APV: 50- 2000 SQV : 25- 1000 LPV: 250- 10000	RTV, NFV : 100 IDV, APV: 50 SQV : 25 LPV: 250	IDV, NFV, RTV, SQV, LPV, APV: 211 - 240 simultaneamente

AcM: acetato amónico, AcF: ácido fórmico, AcA: ácido acético, ACN: acetonitril, TF: Solución reguladora fosfato, APV: amprenavir, ATV: atazanavir, EFV: efavirenz, IDV: indinavir, NFV: nelfinavir, NVP: nevirapina, RTV: ritonavir, SQV: saquinavir, LPV: lopinavir, TPV: tipranavir, MeOH: metanol, H2O: agua, TmpA: tetrametilamonio perclorato, TAcF: Solución reguladora ácido fórmico. EFS: extracción en fase sólida. ELL: extracción líquido-líquido. EI: estándar interno, LQ: límite de cuantificación, UV: ultravioleta visible.

Cabe destacar, que las técnicas de extracción con disolvente orgánico han sido las más utilizadas por los distintos autores. Los métodos de separación cromatográfica más utilizados son mediante columnas de fase reversa y condiciones de elución en gradiente de fase móvil. La mayoría de los métodos cromatográficos publicados emplearon detección UV a longitudes de onda bajas.

2.3.3 Cromatografía Líquida de Alta Resolución acoplada a espectrometría de masas

La Cromatografía Líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LC/MS/MS) es una técnica que se ha incorporado más recientemente y que ofrece grandes posibilidades. Sin embargo el equipo cromatográfico es costoso y su disponibilidad sólo está al alcance de algunos laboratorios clínicos. Básicamente, las ventajas que ofrece respecto a la HPLC-UV son: mayor sensibilidad y menor tiempo de análisis gracias a que la preparación de la muestra es menos compleja. En la bibliografía hay múltiples referencias que utilizan esta técnica para la determinación de ARV en plasma y otros fluidos biológicos^{108,109,110,111}, destacando métodos de determinación simultánea de hasta 17 ARV, incluyendo IP, NN y AN con esta tecnología¹¹².

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional, transversal, de 15 meses de duración en una población de pacientes VIH positivos controlados en un Hospital de Nivel III, en los cuales se ha realizado MT para IP y NN por sospecha de IF y en cuyos resultados mostraban alguna alteración significativa, según los valores de referencia establecidos (tabla V).

Las IF evidenciadas se han descrito como casos clínicos, realizándose la siguiente metodología:

1° Determinación de los parámetros farmacocinéticos utilizados en la MT: C_{min} de los IP, NN, AUC y las C_p de otros fármacos administrados concomitantemente si fuera necesario.

2° Descripción de la evolución clínica del paciente, destacando sobre todo los parámetros de evolución de la infección por VIH: CV y recuento de linfocitos T CD4.

3° Descripción del tratamiento farmacológico global: ARV y otros fármacos concomitantes relacionados con el tratamiento e implicados en la IF.

4° Análisis de la evidencia de la IF.

5° Análisis de la probabilidad de la IF.

6° Análisis de la relevancia clínica de la IF según niveles de riesgo establecidos.

5° Presentación y discusión del caso clínico de IF

3.2 MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

3.2.1 Determinación de IP y NN en plasma

La determinación de los IP y NN en plasma humano, se realizó mediante HPLC-UV, y el método fue desarrollado y validado en la Unidad de Monitorización de Fármacos de los laboratorios Clínicos del Hospital Universitario Vall d'Hebron, siendo totalmente original y novedoso.

La técnica cromatográfica utilizada es una modificación del método de Titier el tal ¹⁰⁵, adaptado al equipo cromatográfico disponible, donde en un menor tiempo de cromatografía por muestra se han analizado más fármacos ARV simultáneamente.

3.2.1.1 Reactivos

Los reactivos utilizados fueron:

- Acetonitrilo (ACN) grado HPLC (Merck).
- Metanol (MeOH), grado HPLC (Merck).
- Dihidrógeno sodio fosfato ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{N}_a$), grado análisis (Panreac).
- Éter dietílico, grado análisis (Merck).
- Hexano, grado análisis (Merck).
- Hidróxido sódico en perlas (NaOH), grado análisis (Panreac).
- Agua MilliQ (H_2O)(Millipore).

3.2.1.2 Reactivos preparados en el laboratorio

- Solución de NaOH 100 mM.
- Solución reguladora fosfato sódico 10 mM preparada a partir de dihidrógeno sodio fosfato ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{N}_a$) en H_2O , se ajusta a pH=5. Se prepara cada vez que se procesa una serie analítica.
- Solución MeOH: H_2O (50:50, v/v).

3.2.1.3 Fluido o producto biológico en el que se realiza la determinación analítica

Para la cuantificación de los IP y NN se utilizó plasma obtenido por centrifugación de las muestras de sangre venosa recogidas en tubos con anticoagulante (EDTA).

Los calibradores y los controles se elaboran a partir de un pool de plasma, obtenido de los Laboratorios Clínicos del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

3.2.1.4 Analitos y patrón interno

Analitos:

- Amprenavir, producto puro (suministrado por Glaxo SmithKline).
- Atazanavir, producto puro como atazanavir sulfato (suministrado por Bristol Meyers).
- Efavirenz, producto puro (suministrado por Bristol Meyers).
- Indinavir, producto puro como indinavir sulfato (suministrado por Merck Sharp & Dohme).
- Lopinavir, producto puro (suministrado por Abbott Laboratories).
- Nelfinavir, producto puro como nelfinavir mesilato (suministrado por Roche).
- Ritonavir, producto puro (suministrado por Abbott Laboratories).
- Saquinavir, producto puro como saquinavir mesilato (suministrado por Roche).
- Tipranavir, producto puro (suministrado por Boehringer Ingelheim).

Patrones Internos:

- Estándar interno: A-86903, producto puro (suministrado por Abbott Laboratories).

3.2.1.5 Equipos, instrumentos y materiales

3.2.1.5.1 Equipos

Los equipos utilizados fueron los siguientes:

- Cromatógrafo líquido modelo Waters ALLIANCE 2695, con bomba cuaternaria, inyector automático con capacidad en cámara para 120 muestras, con sistema de refrigeración y horno de temperatura para columna.
- Detector ultravioleta λ dual modelo Waters 2487
- Sistema informático Millennium versión 3.2, con el se procesan los datos obtenidos.

3.2.1.5.2 Instrumentos auxiliares

Los instrumentos fueron los siguientes:

- Balanza de precisión (Sartorius)
- Agitador Vortex (HEIDOLP: Reax 2000)
- Agitador de brazos (Vibromatic)
- Centrífuga (BECKMANN)
- pHmetro (Crisol GLP 21)
- Nevera de 4-8 °C (Liebher)
- Congelador de -20 °C (Liebher)
- Congelador de -70 °C (Nirco)

3.2.1.5.3 Materiales

Los materiales utilizados fueron los siguientes:

- Columnas X-Terra^{RP} C₁₈, 3.5 μ m 4.6 x 150 mm (Waters).
- Precolumnas X-Terra^{RP} C₁₈, 3.5 μ m 3.9 x 20 mm (Waters).
- Holder para incorporar la precolumna (Waters).
- Equipo de filtración de fase móvil para realizar vacío (Tecnokroma).
- Filtros de fase móvil de 0.22 μ m y 0.45 μ m de tamaño de poro (Millipore)
- Tubos eppendorf de plástico con tapón y fondo cónico con capacidad de volumen de 1.5 mL.
- Tubos de vidrio de 10 mL con tapón de rosca (Pyrex).
- Tubos de vidrio de 12 mL con fondo cónico (Afora).
- Pipetas Pasteur de vidrio
- Pipetas Pasteur de plástico

- Botellas de vidrio para fase móvil en cromatografía de 1000 mL (Pyrex)
- Matraces aforados de vidrio de 10 mL, 25 mL, 500 mL y 1000 mL (Vidrafoc).
- Vasos de precipitados de vidrio de 10 mL, 25 mL, 100 mL, 500 mL y 1000 mL (Vidrafoc).
- Viales de vidrio fondo cónico con tapón de rosca y septum incorporado en el tapón de volumen muerto 20 μ L (Waters).
- Pipetas de 20 μ L, 200 μ L, 1000 μ L y 5000 μ L (NIRCO)

3.2.2 Descripción de la Técnica

3.2.2.1 Preparación de soluciones patrón, calibradores y controles de calidad

3.2.2.1.1 Preparación de soluciones patrón para calibradores y control de calidad

La preparación de las soluciones patrón se realizó por doble pesada, una para calibradores y otra para controles, mediante el siguiente procedimiento:

- Se pesó 20 mg correspondiente a la forma de base libre de cada uno de los ARV: atazanavir, amprenavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, lopinavir, efavirenz y tipranavir y se enrasó hasta 10 mL con MeOH, cada uno por separado utilizando un matraz aforado de 10 mL (solución de 2000 μ g/mL como base libre). Se realizaron alícuotas en tubos eppendorf de plástico y se guardaron en congelador de -70°C .
- Para la preparación de la solución de estándar interno se pesó 10 mg del producto A-86903 y se enrasó en matraz aforado hasta 10 mL con MeOH (solución de 1000 μ g/mL). Se realizaron alícuotas en tubos eppendorf de plástico y se guardaron en congelador de -70°C .

- Se preparó una solución de trabajo **A** a la concentración de 200 µg/mL con todos los fármacos excepto tipranavir a partir de la solución de 2000 µg/mL de cada uno de ellos con la solución de MeOH:H₂O (50:50).
- Se preparó una solución de trabajo **B** a la concentración de 100 µg/mL con todos los fármacos + 1000 µg/mL de tipranavir a partir de la solución **A** (200 µg/mL de todos los fármacos) y la solución de 2000 µg/mL de tipranavir. La solución **A** y **B** se prepararon cada vez que se prepararon los calibradores plasmáticos.
- La solución final de estándar interno de 100 µg/mL, se preparó a partir de la solución stock (1000 µg/mL) con la solución de MeOH:H₂O (50:50) y cada vez que se procesaron calibradores y muestras.

3.2.2.1.2 Preparación de calibradores

La preparación de los calibradores se realizó del siguiente modo:

- A partir de un pool de plasma (aproximadamente 100 mL).
- Agitación y homogenización de este pool en un vaso de precipitados al menos durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- A partir de la solución de trabajo **B** (100 µg/mL de todos los fármacos +1000 µg/mL de tipranavir), los calibradores se prepararon de la siguiente manera:
 - 10 µg/mL+100 µg/mL:** 1000 µL de solución **B** + 9.0 mL pool plasma.
 - 5 µg/mL+ 50 µg/mL:** 500 µL de solución **B** + 9.5 mL pool plasma.
 - 2,5 µg/mL+ 25 µg/mL:** 250 µL de solución **B** + 9.75 mL pool plasma.
 - 1 µg/mL+ 10 µg/mL:** 100 µL de solución **B** + 9.9 mL pool plasma.
 - 0,5 µg/mL+ 5 µg/mL:** 50 µL de solución **B** + 9.95 mL pool plasma.
 - 0,25 µg/mL+ 2.5 µg/mL:** 25 µL de solución **B** + 9.975 mL pool plasma.
 - 0,1µg/mL+ 1 µg/mL:** 10 µL de solución **B** + 9.99 mL pool plasma.
- La preparación de las curvas de ajuste se realizó en tubos de vidrio de 10 mL con tapón de rosca y se agitaron en vortex para su completa homogeneización.
- Se hicieron alícuotas en tubos eppendorf de plástico y se congelaron a

-70 °C para su conservación hasta el momento del análisis.

3.2.2.1.3 Preparación de Controles de Calidad

La preparación de los controles de calidad se realizó:

- A partir de un pool de plasma (aproximadamente 100 mL).
- Agitación y homogenización de este pool en un vaso de precipitados al menos durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se preparó una solución de trabajo **C** a la concentración de 200 µg/mL con todos los fármacos excepto tipranavir a partir de la solución de 2000 µg/mL de cada uno de ellos con la solución de MeOH:H₂O (50:50).
- Se preparó una solución de trabajo **D** a la concentración de 100 µg/mL con todos los fármacos + 1000 µg/mL de tipranavir a partir de la solución **C** (200 µg/mL de todos los fármacos) y la solución de 2000 µg/mL de tipranavir. La solución **C** y **D** se prepararon cada vez que se prepararon los controles plasmáticos.
- A partir de la solución de trabajo **D** (100 µg/mL de todos los fármacos +1000 µg/mL de tipranavir), los controles de calidad se prepararon de la siguiente manera:

7.5 µg/mL+75 µg/mL: 750 µL de solución **D** + 9.0 mL pool plasma.

3 µg/mL+ 30 µg/mL: 300 µL de solución **D** + 9.75 mL pool plasma.

0.3 µg/mL+ 3 µg/mL: 30 µL de solución **D** + 9.95 mL pool plasma.

- La preparación de los controles de calidad se realizó en tubos de vidrio de 10 mL con tapa de rosca y se agitaron en vortex para su completa homogeneización.
- Se hicieron alícuotas en tubos eppendorf de plástico y se congelaron a -70 °C para su conservación hasta el momento del análisis.

3.2.2.2 Método de extracción del fármaco en plasma

Los fármacos ARV se extraen del plasma mediante un proceso de extracción líquido-líquido, utilizando un disolvente orgánico, método que se describe a continuación (figura 2):

- Pipetear 1 mL de calibradores, controles y muestras en tubos de vidrio de 10 mL con tapón de rosca.
- Añadir 50 µL del estándar interno (solución 100 µg/mL) a todos los tubos.
- Añadir 400 µL de la solución de NaOH 100 mM. Agitar en vortex unos segundos.
- Añadir 5 mL de éter dietílico a cada tubo. Agitar 10 minutos en agitador de brazos.
- Centrifugar 10 minutos a 3000 rpm a T^a ambiente.
- Transferir la fase orgánica superior utilizando pipetas de vidrio Pasteur a tubos de vidrio de 12 mL de fondo cónico.
- Evaporar a sequedad en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.
- Reconstituir con 200 µL de MeOH/H₂O (50:50) y agitar suavemente unos segundos.
- Añadir 1 mL de hexano y agitar suavemente 30 segundos aproximadamente.
- Centrifugar 10 minutos a 3000 rpm a T^a ambiente.
- Eliminar la fase orgánica superior.
- Introducir la fase acuosa en viales de fondo cónico para realizar el análisis cromatográfico.

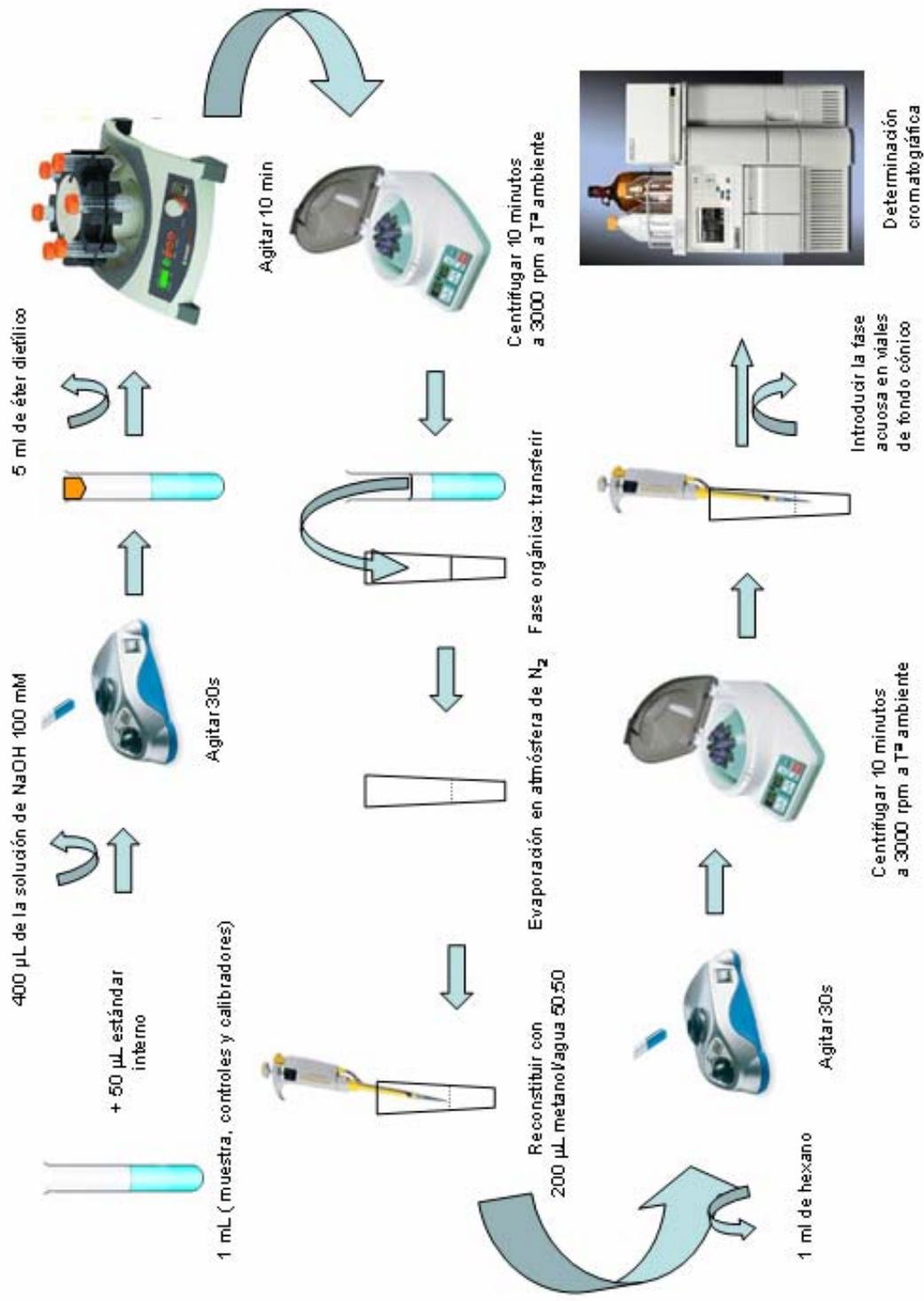


Figura 2. Proceso de preparación y extracción de la muestra de plasma para la determinación del fármaco ARV por HPLC.

3.2.2.3 Condiciones del sistema cromatográfico

Siempre y antes del inicio de cada proceso cromatográfico, se realizó filtración al vacío de la fase móvil (solución reguladora fosfato sódico 10mM, pH= 5) con filtros de 0,22 μ m. El ACN se filtró una vez semanalmente. El H₂O MilliQ se renovó cada vez que se realizó un proceso cromatográfico.

Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

- Columna X-Terra^{RP} C₁₈, 3.9 μ m 4.6 x 150 mm (Waters).
- Precolumna X-Terra^{RP} C₁₈, 3.5 μ m 3.9 x 20 mm (Waters).
- Fase móvil: A- Solución reguladora fosfato sódico 10mM (pH 5)
B- ACN
- En gradiente lineal de fase móvil:

<u>Tiempo (min)</u>	<u>Flujo (mL/min)</u>	<u>%A</u>	<u>%B</u>
0	1	65	35
20	1	40	60
25	1	65	35

- Temperatura: 25 °C
- Flujo: 1 mL/min
- Detector:
 - IDV, APV, ATV, LPV, NFV y TPV a 220 nm
 - SQV, RTV y EFV a 240 nm
- Volumen de inyección: 100 μ L
- Tiempo de cromatograma: 30 min

En estas condiciones cromatográficas los tiempos de retención en minutos para cada uno de los fármacos ART analizados y estándar interno (SI) fueron: 6.9 (IDV), 9.8 (APV), 12.3 (SQV), 13.5 (ATV), 14.1 (RTV), 15.3 (LPV), 16.2 (SI), 17.0 (EFV), 18.6 (NFV) y 23.3 (TPV).

3.2.3 Validación de las prestaciones analíticas

3.2.3.1 Introducción

Los criterios de validación de los métodos analíticos cromatográficos se han realizado según los requerimientos establecidos en la guías de la FDA para validar métodos analíticos¹¹³.

El cálculo de la concentración de los fármacos ARV se realizó mediante una función de calibrado apropiada que relaciona la concentración de los fármacos con la relación de áreas del estándar interno utilizado.

3.2.3.2 Parámetros estudiados para la validación del método analítico

3.2.3.2.1 Especificidad

Se define como la capacidad del método de medir lo que pretende analizar. La especificidad se estudió con seis blancos de matrices biológicas diferentes.

Para la evaluación de la especificidad se procedió a:

1º) Identificar el analito mediante la comparación de una muestra de los fármacos en disolución y establecer el tiempo de retención.

Se observaron los cromatogramas de los seis blancos (una vez procesada la muestra) para que no hubiera interferencias procedentes de la matriz biológica que pudieran interferir en la cuantificación de los analitos.

2º) Determinación de la Selectividad; para ello se procedió a comprobar posibles interferencias de la administración de fármacos concomitantes con los analitos a determinar, mediante disoluciones de concentración conocida. Se descartan todas las sustancias que no aparezcan en el cromatograma a los tiempos de retención de los analitos y el patrón interno.

3.2.3.2.2 Linealidad

Se define como el intervalo en el cual el método tiene una respuesta lineal y se ajusta a una línea de regresión. Se estudia la linealidad en muestras de calibradores a diferentes niveles de concentración, siguiendo el método de extracción propuesto.

Se aceptan las líneas de regresión con un coeficiente de correlación $r^2 \geq 0,98$. Los valores del intervalo estudiado estarán comprendidos entre el valor del límite de cuantificación (LC) hasta un 120% de la concentración máxima encontrada en la bibliografía según las dosis administradas. Se estudiará para 7 concentraciones diferentes.

Se procesará una recta de calibrado diaria. Para evaluar las posibles interferencias se procesará en la serie analítica con los calibradores, un blanco con patrón interno y un blanco sin patrón interno cada vez que se utilicen nuevos calibradores preparados.

3.2.3.2.3 Precisión

Se evalúa la repetibilidad del método. La precisión se expresa como el coeficiente de variación (CV %) y se divide en precisión intra-día y precisión inter-día. La precisión del método debe estar entre el $\pm 15\%$ del valor teórico.

Para evaluar la precisión se procesará un mínimo de tres concentraciones diferentes que se encuentren dentro del intervalo establecido obtenidos al añadir cantidades conocidas a un pool de plasma que serán las muestras de control de calidad analítica.

$$CV = (DE / X) \times 100$$

Donde:

DE: desviación estándar

X: valor medio

Para la serie de validación inter-día: se efectuarán un mínimo de 5 determinaciones analíticas de cada uno de los tres niveles de concentración de las muestras de control de calidad analítica. Esta operación se repetirá en un mínimo de cinco días.

Para la serie de la validación intra-día: se cogerán los resultados obtenidos de un día de los correspondientes a las series inter-día (5 determinaciones analíticas por nivel de concentración).

3.2.3.2.4 Exactitud

Se expresa como el error relativo medio (e%) y se calcula intradía e interdía. La exactitud debe estar entre el $\pm 15\%$ con respecto al valor teórico.

$$e\% = [(X_i - X_t) / X_t] \times 100$$

Donde:

X_i = resultado analítico obtenido experimentalmente

X_t = valor teórico del nivel de concentración

Para evaluar la exactitud se procesará un mínimo de tres concentraciones diferentes que se encuentren dentro del intervalo establecido obtenidos al añadir cantidades conocidas a un pool de plasma que serán las muestras de control de calidad analíticos.

Para la serie de validación inter-día: se efectuarán un mínimo de 5 determinaciones analíticas de cada uno de los tres niveles de concentración diariamente. Esta operación se repetirá en un mínimo de cinco días, así se obtendrá 25 resultados analíticos de cada nivel de concentración en este período de tiempo.

Para la serie de la validación intra-día: se cogerán los resultados obtenidos de un día de los correspondientes a las series inter-día (5 determinaciones analíticas por nivel de concentración).

3.2.3.2.5 Recuperación

Se trata de una medida de la pérdida del analito durante el tratamiento de las muestras. Se aceptan recuperaciones del orden del 80%, aunque es posible aceptar recuperaciones inferiores siempre que sean reproducibles (no inferiores al 50%). El cálculo de la recuperación se realizó en todo el intervalo de linealidad. Se analizaron los calibradores y a la vez se procesaron patrones con el analito puro en solución acuosa equivalentes a las cantidades de analito existentes en los calibradores.

Se obtuvieron dos rectas: una correspondiente a los patrones de disolución y otra correspondiente a la extracción del analito de la matriz biológica.

3.2.3.2.6 Sensibilidad

Se establece mediante los parámetros: límite de detección (LD) y límite de cuantificación (LC)

3.2.3.2.6.1 Límite de detección

El LD es la menor concentración de analito que se puede diferenciar de la línea de base. Se estableció por el método basado en la relación señal-ruido, que consiste en la comparación de las señales de muestras de concentración conocida del analito con extracciones de blancos de plasma, y estableciendo la mínima concentración de analito que puede ser realmente diferenciado de la línea de base. Se considera aceptable en una relación señal-ruido de 3:1.

3.2.3.2.6.2 Límite de Cuantificación

El LC es la menor concentración del analito que se puede cuantificar con exactitud y precisión inferior al $\pm 20\%$. Se estableció por el método basado en evaluación visual, mediante el análisis de muestras de concentración conocida del analito y por el establecimiento del mínimo nivel al cual el analito puede ser cuantificado con una precisión y exactitud aceptables. Se calcula la precisión y

exactitud y estos valores han de estar dentro del intervalo de desviación establecido del $\pm 20\%$.

3.2.3.2.7 Estabilidad

La estabilidad del analito se estudió en la matriz biológica durante tres ciclos de congelación/descongelación en los tres niveles de concentración equivalentes a los preparados de controles de calidad y 5 replicados para cada nivel de concentración.

Se estudió la estabilidad en el carro de muestras, volviendo a analizar muestras que habían permanecido 24 horas en el carro del analizador automático. Se realizó un primer análisis tras la preparación de las muestras y un segundo transcurridas las 24 horas. Se evaluó a tres niveles de concentración con 5 determinaciones en cada caso correspondientes a los controles de calidad.

3.2.3.3 Preparación de las muestras de control de calidad y calibradores

3.2.3.3.1 Calibradores

Los calibradores se prepararon según punto 3.2.2.1.2.

3.2.3.3.2 Muestras de control de calidad

Se prepararán a tres niveles de concentración. Siempre y cuando sea posible debe cumplirse lo siguiente:

-El nivel más bajo de 2 a 3 veces al valor del límite de cuantificación: 0,3 $\mu\text{g/mL}$

-El nivel medio de un 30 a un 60% del valor más alto establecido en la curva de calibrado: 3 $\mu\text{g/mL}$

-El nivel más alto entre un 70% y un 90% del valor más alto de los calibradores pero superior al segundo valor más alto de los mismos: 7,5 $\mu\text{g/mL}$.

En cada serie analítica deberán estar presentes los controles a los tres niveles de concentración.

3.2.3.4 Criterios de aceptación de las series analíticas

3.2.3.4.1 Aceptación de las rectas de calibrado

Para aceptar una recta de calibrado se deberá cumplir lo siguiente:

- Al menos dos tercios de los calibradores han de ser aceptables (de los 7 calibradores, se permitirá eliminar dos).
- La recta ha de presentar un coeficiente de correlación $r^2 \geq 0.98$
- La concentración de los calibradores deben estar dentro del $\pm 15\%$ respecto a su valor nominal, excepto el primer punto de la recta que se aceptará hasta un $\pm 20\%$.

3.2.3.4.2 Aceptación de las series analíticas

La aceptación de las series analíticas irá en función de los resultados que presenten las muestras de control de calidad:

- Al menos dos tercios de las muestras de control de calidad han de cumplir las especificaciones de estar dentro del $\pm 15\%$ respecto de su valor nominal (de los 3 controles, 2 controles han de cumplirlas).

3.2.4 Resultado de la validación de las prestaciones analíticas

3.2.4.1 Especificidad

3.2.4.1.1 Especificidad de matriz biológica

No se encontraron interferencias entre los fármacos ARV analizados y compuestos endógenos de matriz biológica. Las figuras 3 y 4 representan el cromatograma de un blanco de plasma con estándar interno a 220 y a 240 nm y las

figuras 5 y 6, representan los cromatogramas del estándar plasmático preparado a la concentración de 1 $\mu\text{g/mL}$ de los ARV analizados a 220 y a 240 nm respectivamente.

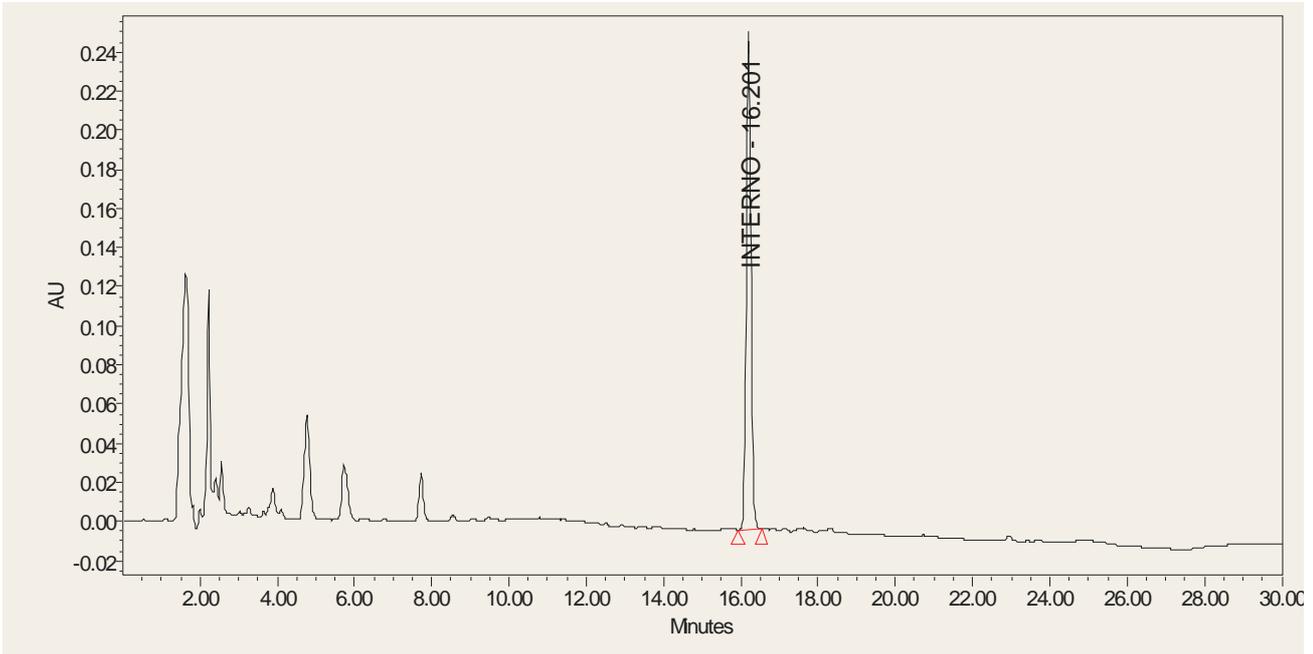


Figura 3. Blanco de plasma con estándar interno $\lambda = 220 \text{ nm}$

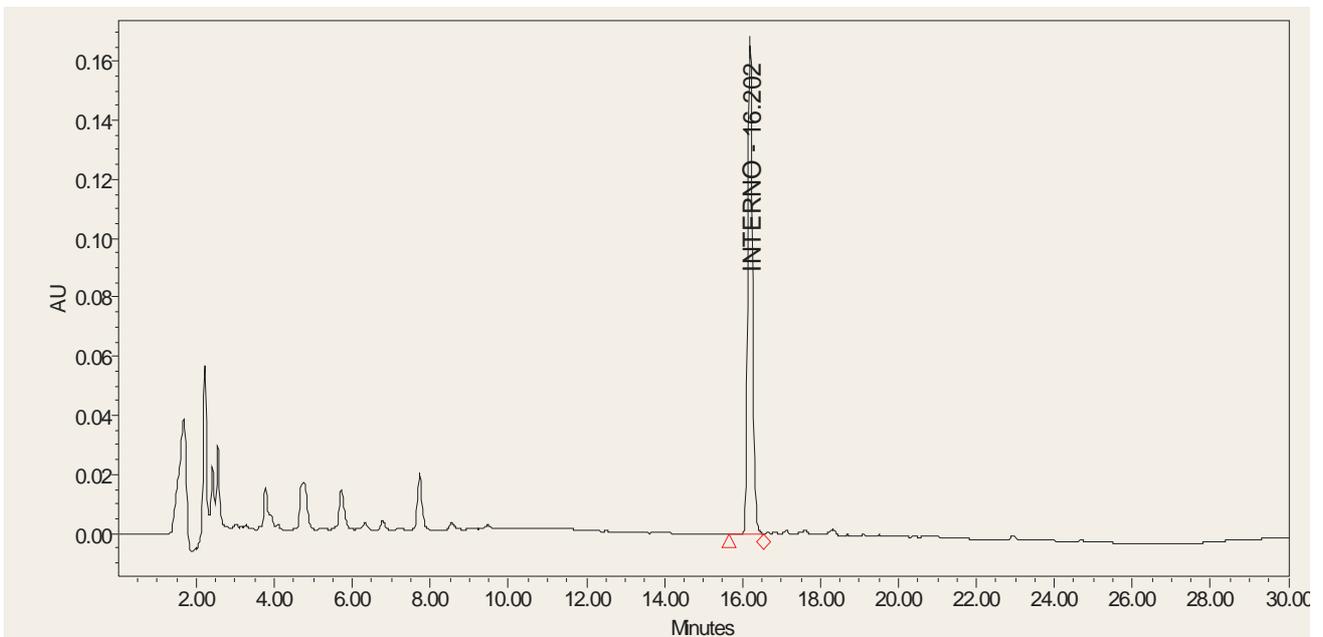


Figura 4. Blanco de plasma con estándar interno $\lambda = 240 \text{ nm}$.

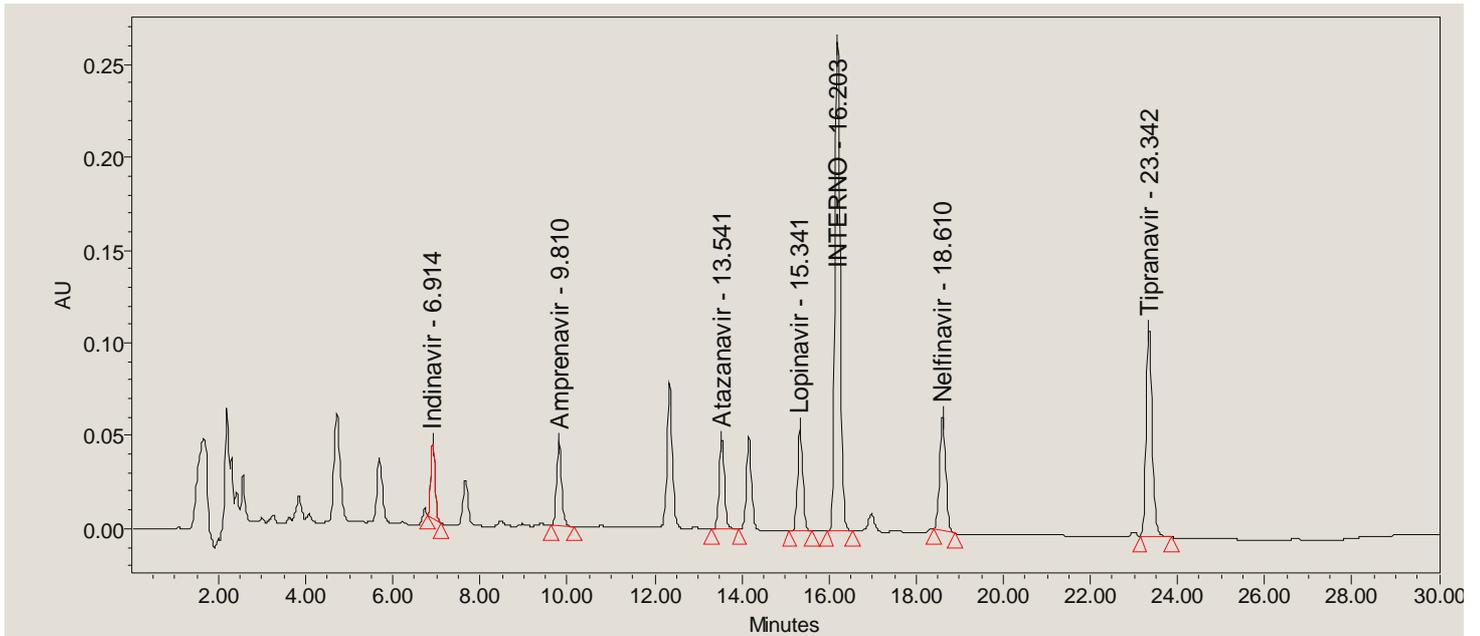


Figura 5. Estándar plasmático $1 \mu\text{g/mL}$ con estándar interno a $\lambda = 220 \text{ nm}$

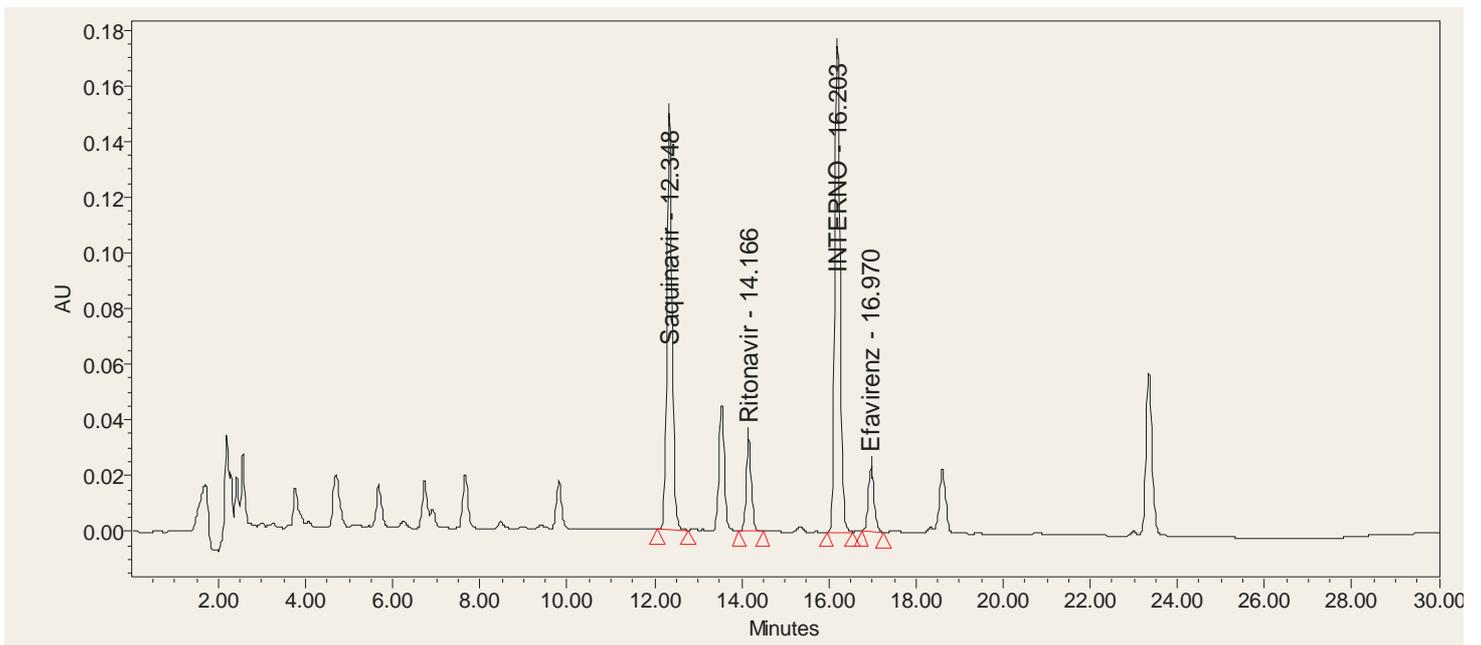


Figura 6. Estándar plasmático $1 \mu\text{g/mL}$ con estándar interno a $\lambda = 240 \text{ nm}$

3.2.4.2 Selectividad

No se encontraron interferencias entre los fármacos ARV analizados y otros fármacos que pueden ser administrados como comedicación en el TARV. En la tabla VII se muestran los fármacos concomitantes analizados en la técnica que se valida. Para ello se seleccionaron aquellos principios activos que más frecuentemente pueden ser pautados en un paciente VIH positivo, como antibióticos, antifúngicos, tuberculostáticos e inmunosupresores.

Fármacos	Tiempo de retención (min)
Abacavir	ND
Didanosina	ND
Lamivudina	ND
Estavudina	ND
Tenofovir	ND
Zidovudina	ND
Voriconazol	ND
Fluconazol	ND
Lamotrigina	ND
Ganciclovir	ND
Rifampicina	ND
Isoniazida	ND
Trimetoprim	ND
Sulfametoxazol	ND
Anfotericina B	ND
Ciclosporina	ND
Tacrolimus	ND
Ac micofenólico	ND
Rapamicina	ND

Tabla VII. Fármacos concomitantes analizados en la técnica validada ND= no detectado

3.2.4.3 Linealidad

La respuesta obtenida para cada cromatograma es la relación de las áreas de los picos cromatográficos correspondientes a cada uno de los fármacos ARV respecto al estándar interno que relaciona directamente la concentración de cada uno de los ARV en $\mu\text{g/mL}$ mediante una recta de calibrado para cada fármaco como las que se muestran en las figuras 7 - 15.

Las respuestas de las muestras analizadas se interpolan en la recta de calibrado para obtener la concentración de cada ARV.

La curva de calibración fue lineal en el intervalo de 0.1 a 10 $\mu\text{g/mL}$. Los coeficientes de correlación (r^2) fueron $\geq 0,98$ en todas las curvas procesadas para cada serie analítica.

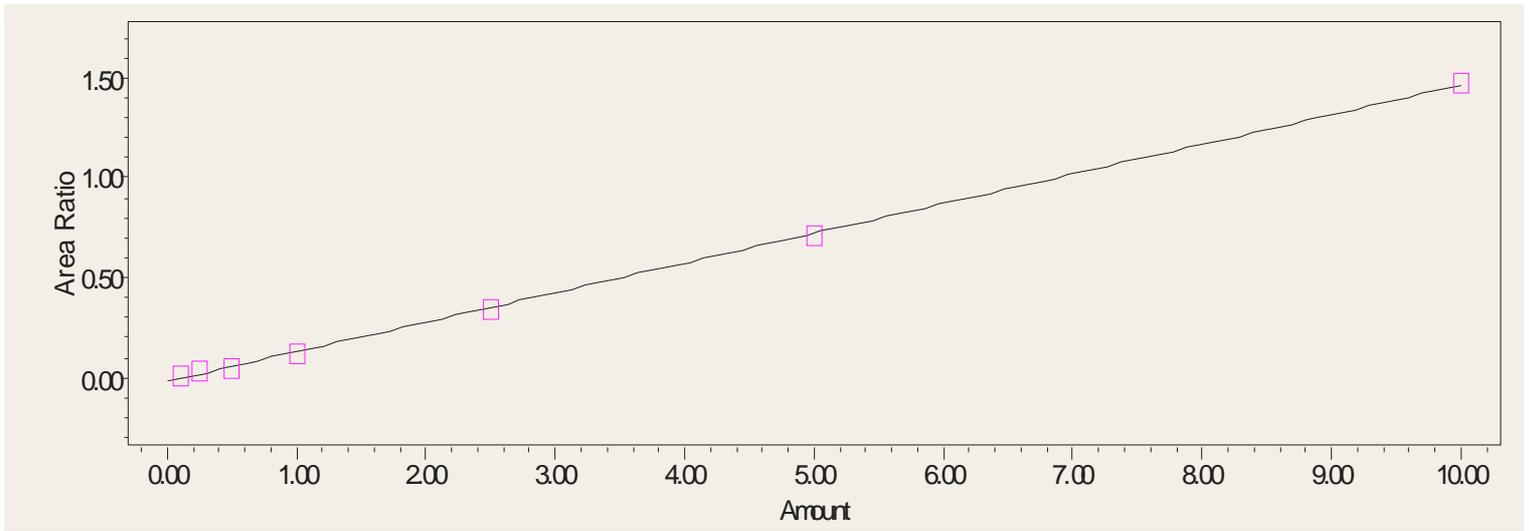


Figura 7. Recta de calibrado de indinavir (IDV) $Y= 1,48 e-1. X - 1,84 e-2$
 $r^2 = 0,9996$

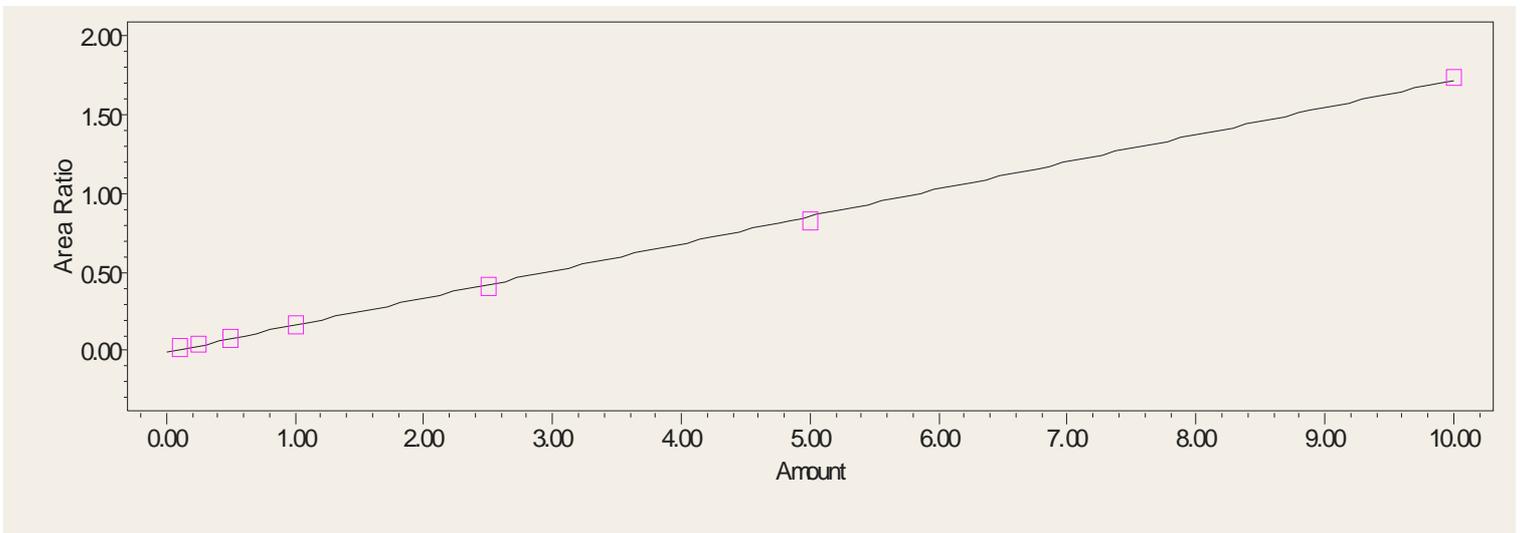


Figura 8. Recta de calibrado de amprenavir (APV) $Y= 1,73 e-1. X - 1,09 e-2$
 $r^2 = 0,9994$

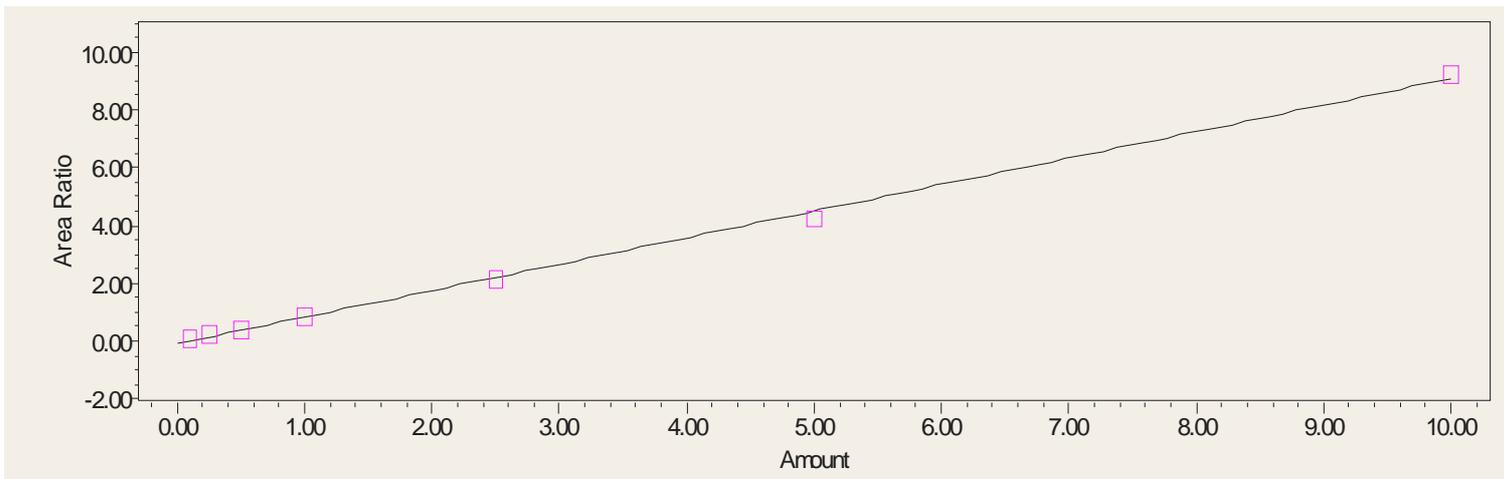


Figura 9. Recta de calibrado de saquinavir (SQV) $Y = 9,17 e^{-1} \cdot X - 8,93 e^{-2}$
 $r^2 = 0,9983$

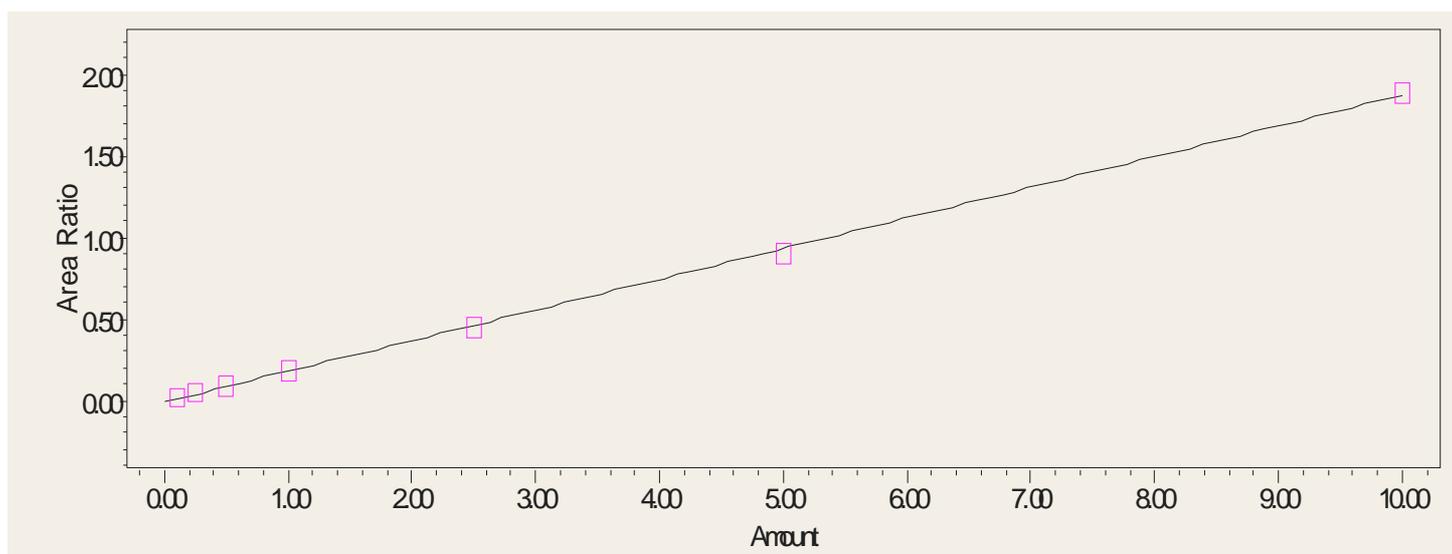


Figura 10. Recta de calibrado de atazanavir (ATV) $Y = 1,88 e^{-1} \cdot X - 9,74 e^{-3}$
 $r^2 = 0,9995$

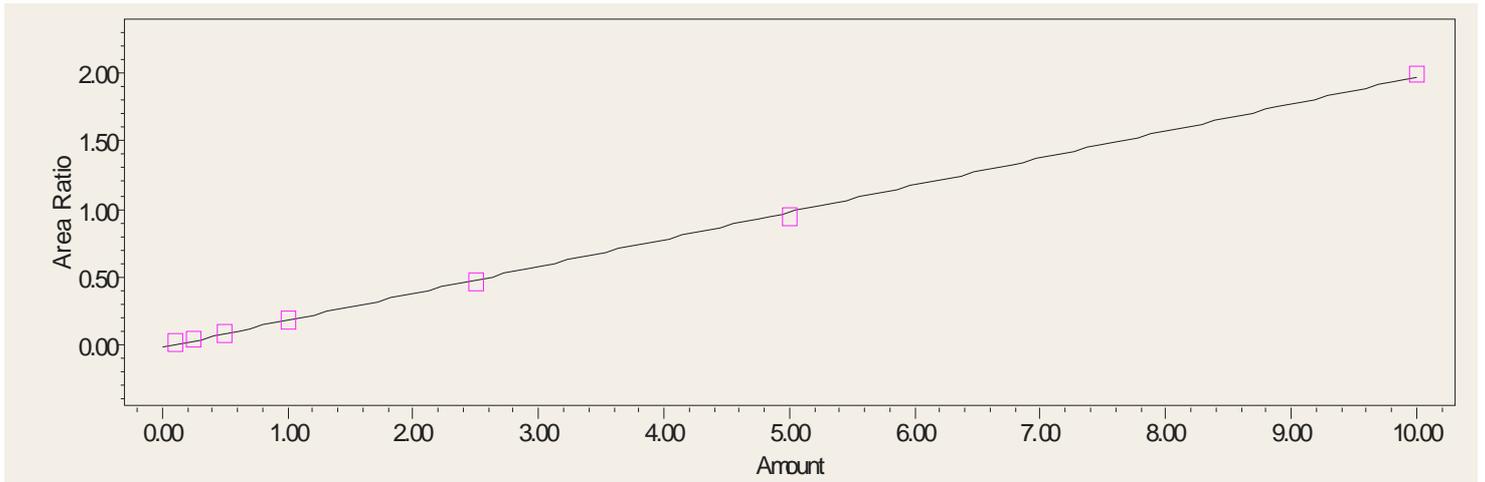


Figura 11. Recta de calibrado de ritonavir (RTV) $Y=1,99 e^{-1} \cdot X - 1,65 e^{-2}$
 $r^2 = 0,9992$

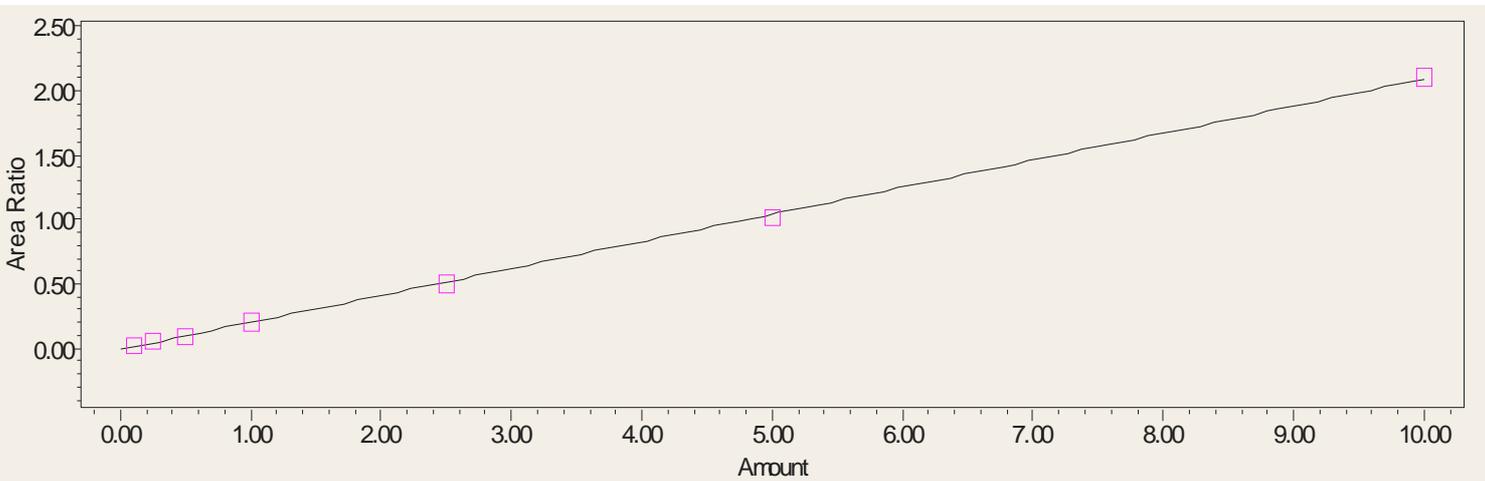


Figura 12. Recta de calibrado de lopinavir (LPV). $Y= 2,10 e^{-1} \cdot X - 9,29 e^{-3}$
 $r^2 = 0,9996$

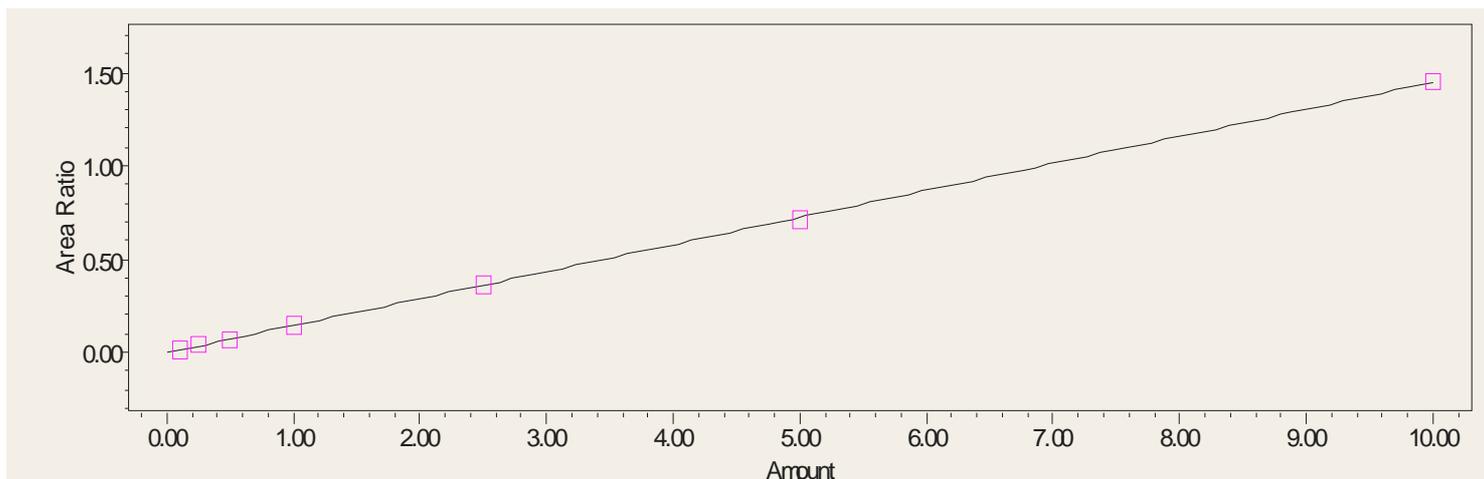


Figura 13. Recta de calibrado de efavirenz (EFV) $Y = 1,45 e^{-1} \cdot X - 2,74 e^{-3}$
 $r^2 = 0,9998$

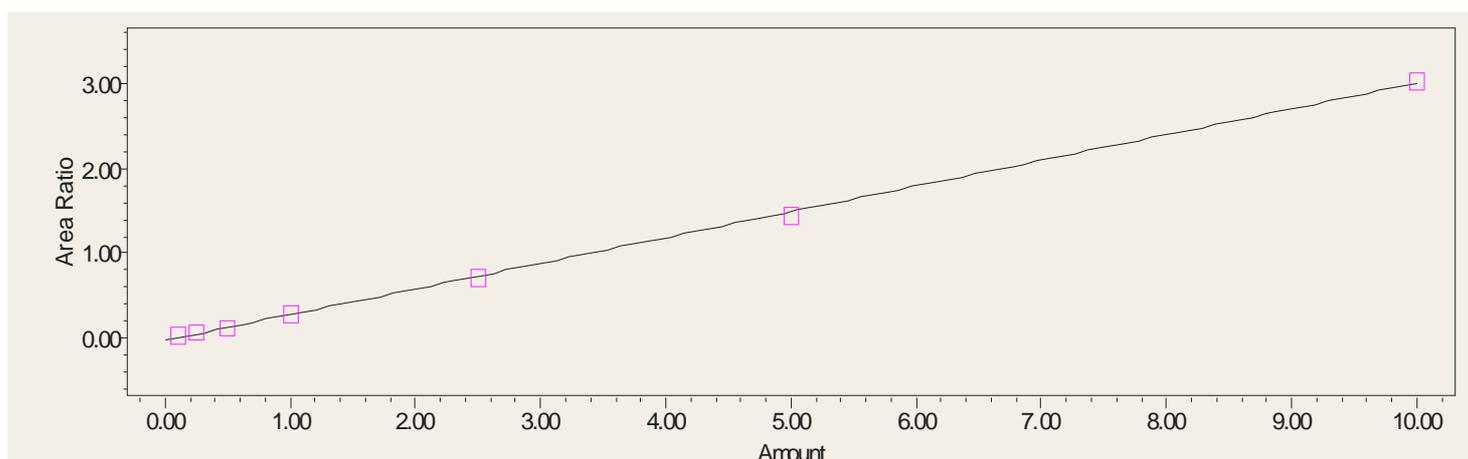


Figura 14. Recta de calibrado de nelfinavir (NFV) $Y = 3,03 e^{-1} \cdot X - 2,69 e^{-2}$
 $r^2 = 0,9994$

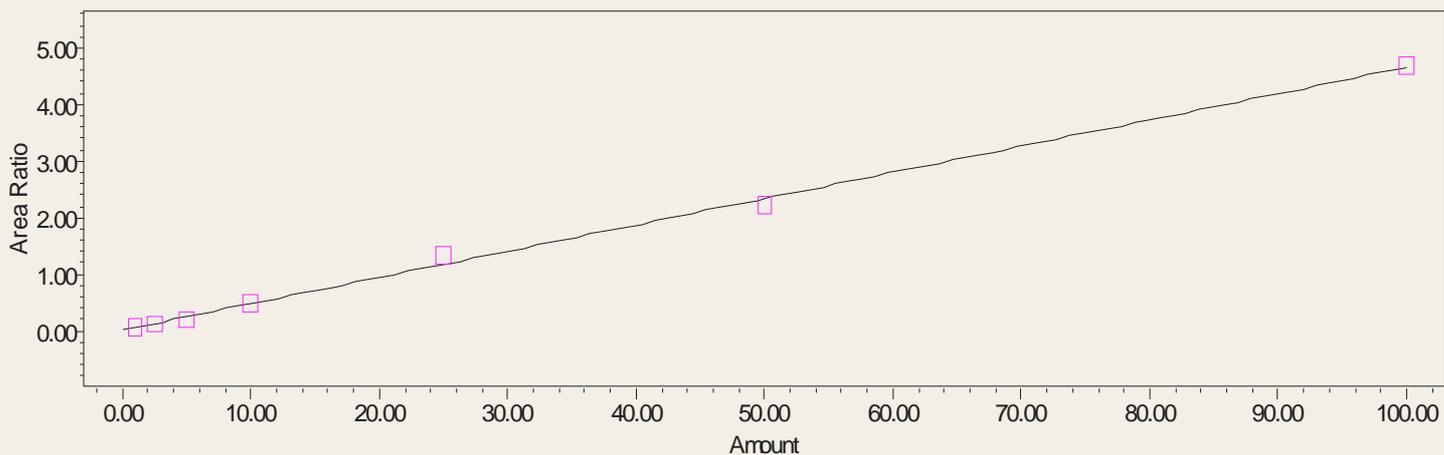


Figura 15. Recta de calibrado de Tipranavir (TPV) $Y = 4,64 e^{-2} \cdot X + 1,39 e^{-2}$
 $r^2 = 0,9974$

3.2.4.4 Precision

Los resultados obtenidos de la precisión intra e inter-día para todos los fármacos ARV analizados se detallan en las tablas VIII y IX respectivamente. Se expresan como CV (%). Las figuras 16 - 21 muestran los cromatogramas de las muestras de control de calidad analizadas de los fármacos ARV para los tres niveles de concentración estudiados y a las longitudes de onda 220 y 240 nm.

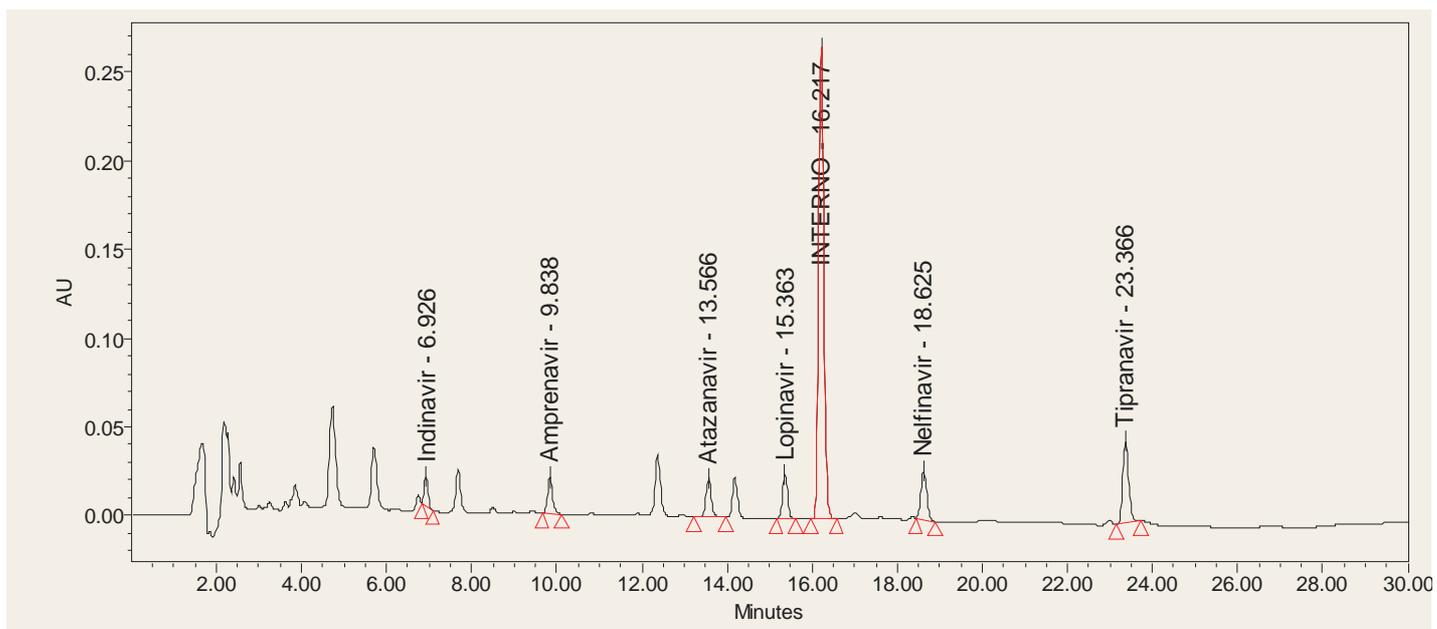


Figura 16. Control de calidad 0,3 µg/mL $\lambda = 220 \text{ nm}$

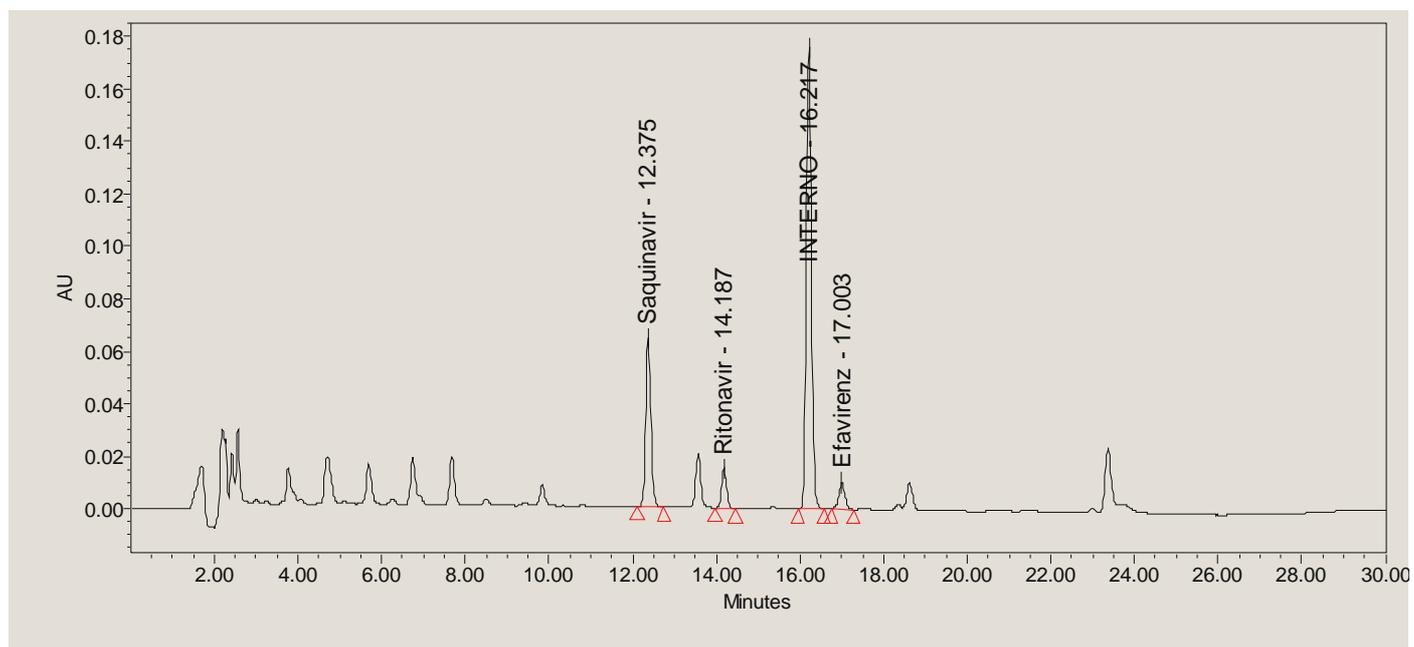


Figura 17. Control de calidad 0,3 µg/mL $\lambda = 240 \text{ nm}$

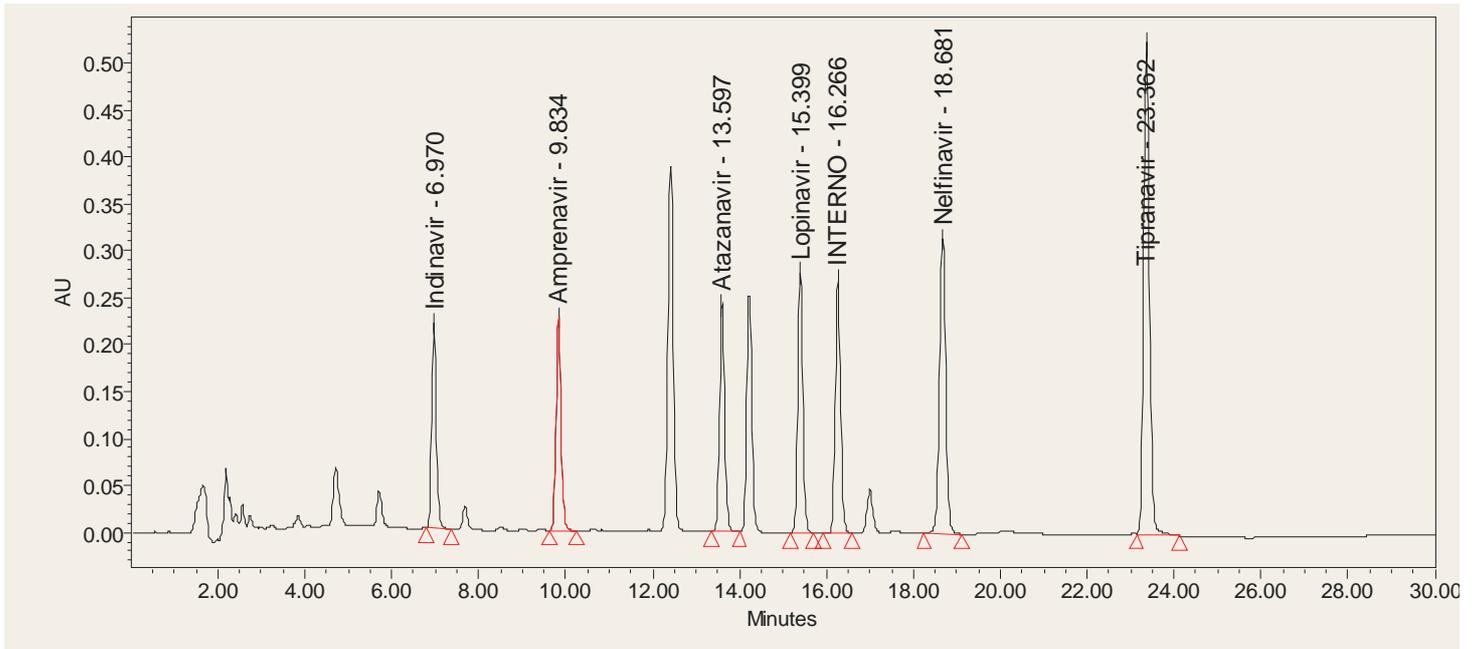


Figura 18. Control de calidad 3 µg/mL $\lambda = 220$ nm

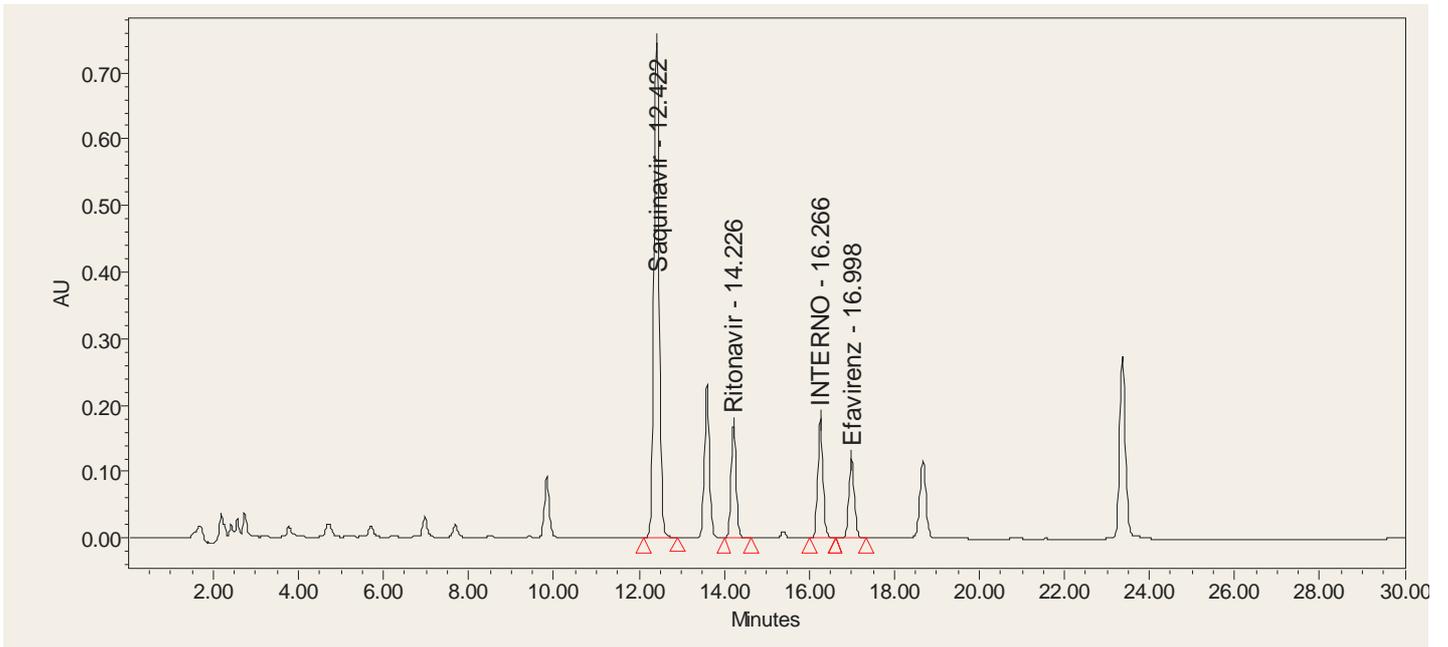


Figura 19. Control de calidad 3 µg/mL $\lambda = 240$ nm

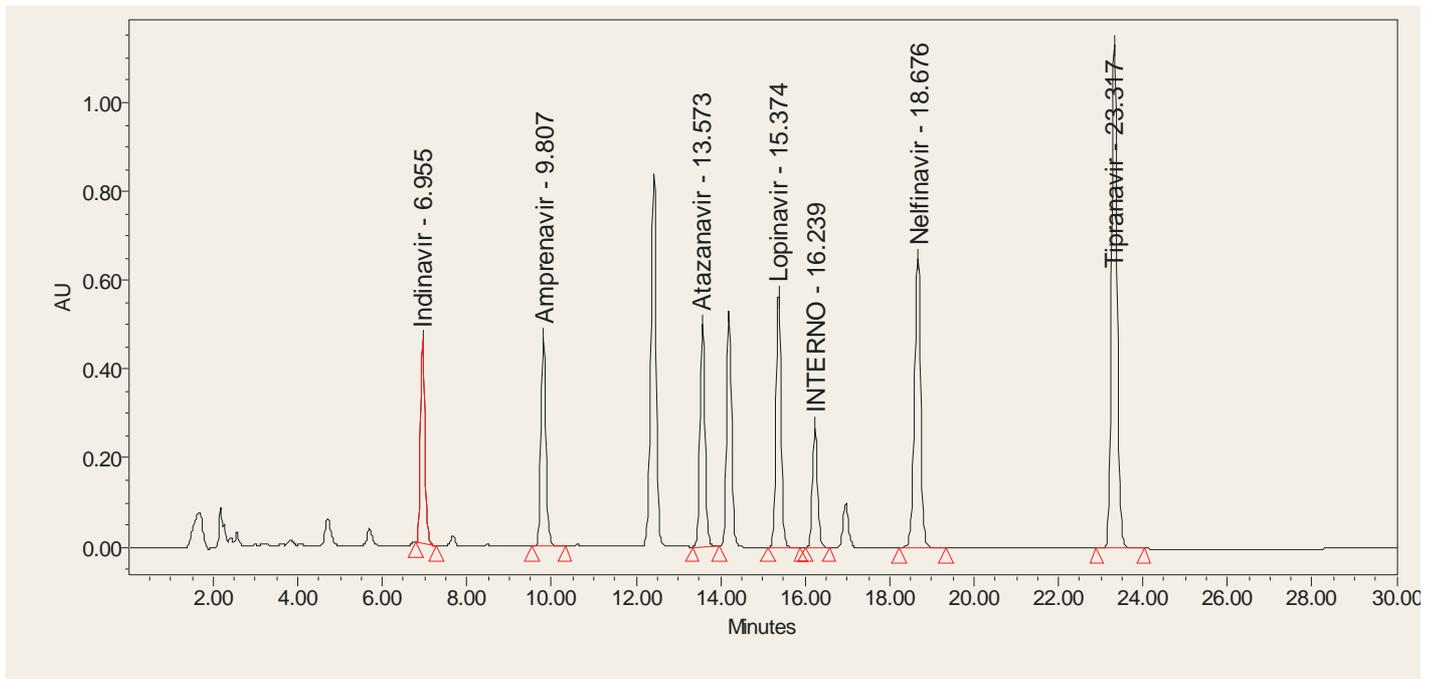


Figura 20 . Control de calidad 7,5 µg/mL $\lambda = 220 \text{ nm}$

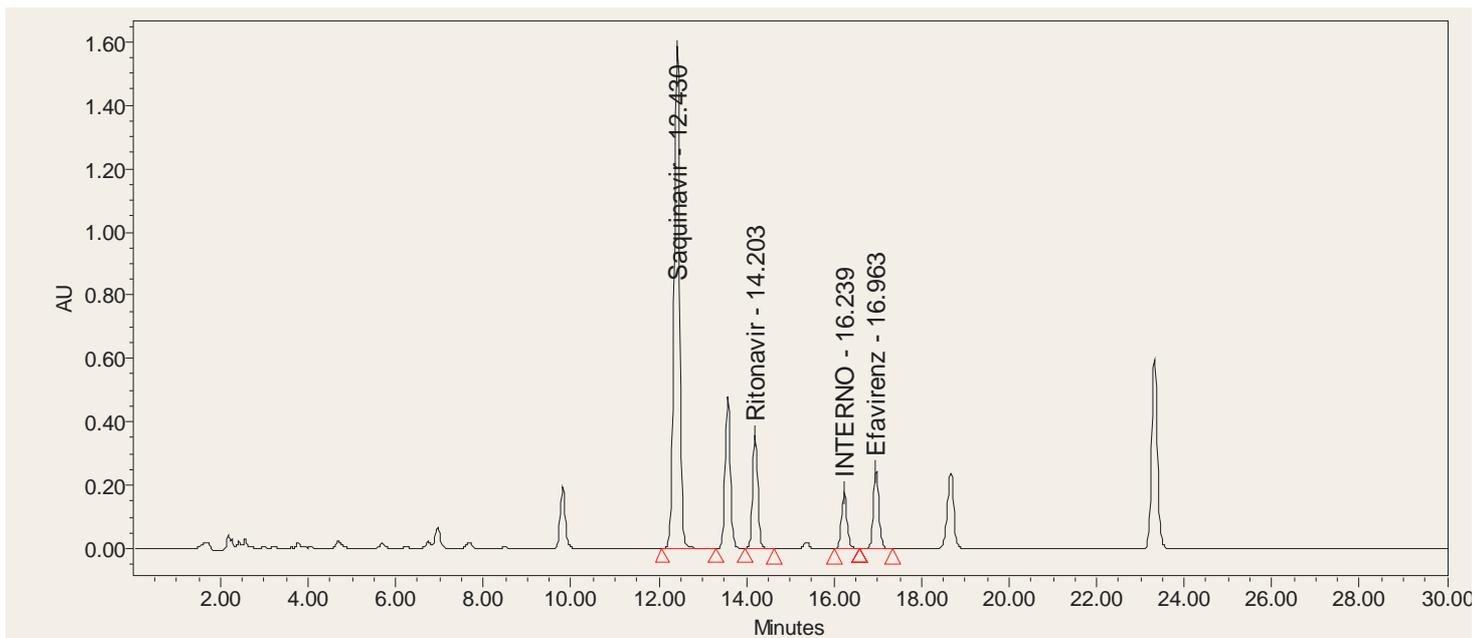


Figura 2 . Control de calidad 7,5 µg/mL $\lambda = 240 \text{ nm}$

3.2.4.5 Exactitud

Los resultados obtenidos de la exactitud intra e inter-día para todos los fármacos ARV analizados se detallan en las tablas VIII y IX respectivamente. Se expresan como error relativo (e%).

Concentración teórica (µg/mL)	Concentración observada (µg/mL)	CV (%)	e (%)
IDV			
0,3	0,27	3,4	-10,0
3	3,15	4,6	5,0
7,5	7,75	5,9	3,3
APV			
0,3	0,28	2,6	-6,7
3	2,98	0,9	-0,7
7,5	7,58	2,8	1,1
ATV			
0,3	0,29	1,9	-3,3
3	3,11	3,5	3,7
7,5	7,67	6,1	2,3
SQV			
0,3	0,27	3,4	-10,0
3	2,92	4,2	-2,7
7,5	7,43	2,6	-0,9
RTV			
0,3	0,29	3,8	-3,3
3	2,96	2,9	-1,3
7,5	7,33	5,2	-2,3
LPV			
0,3	0,31	3,6	3,3
3	3,22	5,2	7,3
7,5	7,43	4,2	-0,9
EFV			
0,3	0,28	3,5	-6,7
3	2,95	6,2	-1,7
7,5	7,53	4,2	0,4
NFV			
0,3	0,27	2,4	-10,0
3	3,12	5,2	4,0
7,5	7,46	3,2	-0,5
TPV			
3	3,26	1,4	8,7
30	28,2	2,2	-6,0
75	73,4	3,3	-2,1

Tabla VIII Precision y exactitud. Intra-dia n=5. CV: coeficiente de variación

Concentración teórica (µg/mL)	Concentración observada (µg/mL)	CV (%)	e (%)
IDV			
0,3	0,28	6,4	-6,7
3	3,25	8,6	8,3
7,5	7,65	6,9	2,0
APV			
0,3	0,26	5,6	-13,3
3	2,88	3,9	-4,0
7,5	7,68	7,8	2,4
ATV			
0,3	0,27	5,6	-10,0
3	3,21	4,5	6,7
7,5	7,69	8,3	2,5
SQV			
0,3	0,27	4,8	-10,0
3	2,97	5,5	-1,0
7,5	7,39	7,5	-1,5
RTV			
0,3	0,29	3,9	-3,3
3	2,93	6,7	-2,3
7,5	7,52	7,2	0,3
LPV			
0,3	0,34	9,6	13,3
3	3,32	8,1	10,7
7,5	7,45	5,3	-0,7
EFV			
0,3	0,31	5,8	3,3
3	3,05	3,2	1,7
7,5	7,55	4,9	0,7
NFV			
0,3	0,32	2,8	6,7
3	3,17	5,9	5,7
7,5	7,46	3,7	-0,5
TPV			
3	3,16	3,5	5,3
30	32,5	4,8	8,3
75	73,9	8,9	-1,5

Tabla IX. Precision y exactitud . Inter-dia n=25. CV: coeficiente de variación

3.2.4.6 Recuperación

La recuperación fue calculada por comparación de las áreas de los picos de los ARV tras la extracción de los calibradores preparados en plasma con el área del pico obtenido tras la inyección directa de los calibradores preparados en una mezcla de metanol/agua (50:50) a las mismas concentraciones. Con estos últimos se construye una recta de calibración que se usa para calcular las concentraciones de los calibradores preparados en plasma y calcular la eficiencia del proceso de extracción.

Los resultados de la recuperación para cada uno de los calibradores plasmáticos de los fármacos ARV analizados se encuentran en las tablas X-XVIII. La recuperación media de todos los calibradores y para todos los fármacos ARV analizados fue superior al 80%.

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
IDV	0,1	0,08	80,0
IDV	0,25	0,21	84,0
IDV	0,5	0,41	82,0
IDV	1,0	0,79	79,0
IDV	2,5	2,08	83,0
IDV	5	4,05	81,0
IDV	10	7,89	78,9

Tabla X Recuperación para el calibrador indinavir. IDV; indinavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
APV	0,1	0,08	80,0
APV	0,25	0,22	88,0
APV	0,5	0,44	88,0
APV	1,0	0,81	81,0
APV	2,5	2,16	86,4
APV	5	4,25	85,0
APV	10	7,92	79,2

Tabla XI Recuperación para el calibrador amprenavir. APV; amprenavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
ATV	0,1	0,09	90,0
ATV	0,25	0,24	96,0
ATV	0,5	0,43	86,0
ATV	1,0	0,87	87,0
ATV	2,5	2,38	95,2
ATV	5	4,65	93,0
ATV	10	8,25	82,5

Tabla XII Recuperación para el calibrador atazanavir. ATV: atazanavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
SQV	0,1	0,09	90,0
SQV	0,25	0,23	92,0
SQV	0,5	0,45	90,0
SQV	1,0	0,88	88,0
SQV	2,5	2,25	90,0
SQV	5	4,35	87,0
SQV	10	8,65	86,5

Tabla XIII. Recuperación para el calibrador saquinavir. SQV: saquinavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
RTV	0,1	0,08	80,0
RTV	0,25	0,22	88,0
RTV	0,5	0,43	86,0
RTV	1,0	0,77	77,0
RTV	2,5	2,18	87,2
RTV	5	4,15	83,0
RTV	10	8,23	82,3

Tabla XIV. Recuperación para el calibrador ritonavir. RTV: ritonavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
LPV	0,1	0,08	80,0
LPV	0,25	0,21	84,0
LPV	0,5	0,42	84,0
LPV	1,0	0,81	81,0
LPV	2,5	2,27	90,8
LPV	5	4,17	83,4
LPV	10	8,37	83,7

Tabla XV. Recuperación para el calibrador lopinvir. LPV: lopinavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
EFV	0,1	0,08	80,0
EFV	0,25	0,21	84,0
EFV	0,5	0,41	82,0
EFV	1,0	0,79	79,0
EFV	2,5	2,08	83,2
EFV	5	4,05	81,0
EFV	10	7,89	78,9

Tabla XVI. Recuperación para el calibrador efavirenz. EFV: efavirenz

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
NFV	0,1	0,09	90,0
NFV	0,25	0,24	96,0
NFV	0,5	0,48	96,0
NFV	1,0	0,89	89,0
NFV	2,5	2,28	91,2
NFV	5	4,35	87,0
NFV	10	8,89	88,9

Tabla XVII. Recuperación para el calibrador nelfinavir. NFV: nelfinavir

Fármaco ARV	Concentración añadida (µg/mL)	Concentración encontrada (µg/mL)	Recuperación (%)
TPV	1	0,87	87,0
TPV	2,5	2,32	92,8
TPV	5	4,65	93,0
TPV	10	86,8	86,8
TPV	25	21,85	87,4
TPV	50	44,35	88,7
TPV	100	88,28	88,3

Tabla XVIII. Recuperación para el calibrador tipranavir. TPV: tipranavir

3.2.4.7 Sensibilidad

3.2.4.7.1 Límite de detección

La concentración mínima que se puede detectar es de 0,05 µg/mL para todos los ARV, excepto para el tipranavir que es de 0,5 µg/mL. Esta es la menor concentración de cada uno de los ARV que puede distinguirse de 0,0 µg/mL con un nivel de confianza del 95%.

3.2.4.7.2 Límite de cuantificación

La concentración mínima que es posible cuantificar es de 0,1 µg/mL para todos los ARV, excepto para el tipranavir que es de 1 µg/mL. Esta es la menor concentración de cada uno de los ARV que pueden cuantificarse con una precisión (CV) y exactitud inferior al ± 20%. Las figuras 22 y 23 muestran los cromatogramas del LC a 220 y 240 nm de los fármacos ARV analizados.

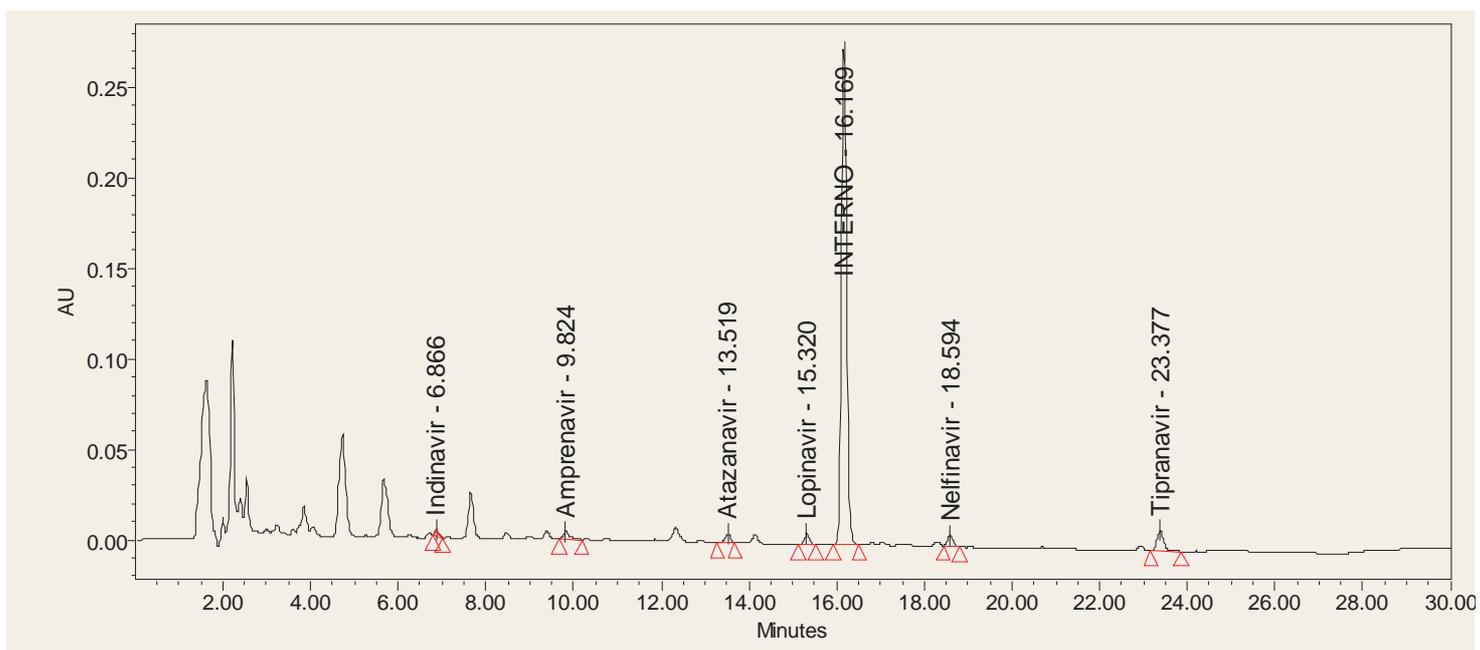


Figura 22. Limite de cuantificación 0,1 $\mu\text{g/mL}$ para IDV, APV, ATZ, LPV, NFV y límite de cuantificación 1 $\mu\text{g/mL}$ para TPV. $\lambda = 220 \text{ nm}$

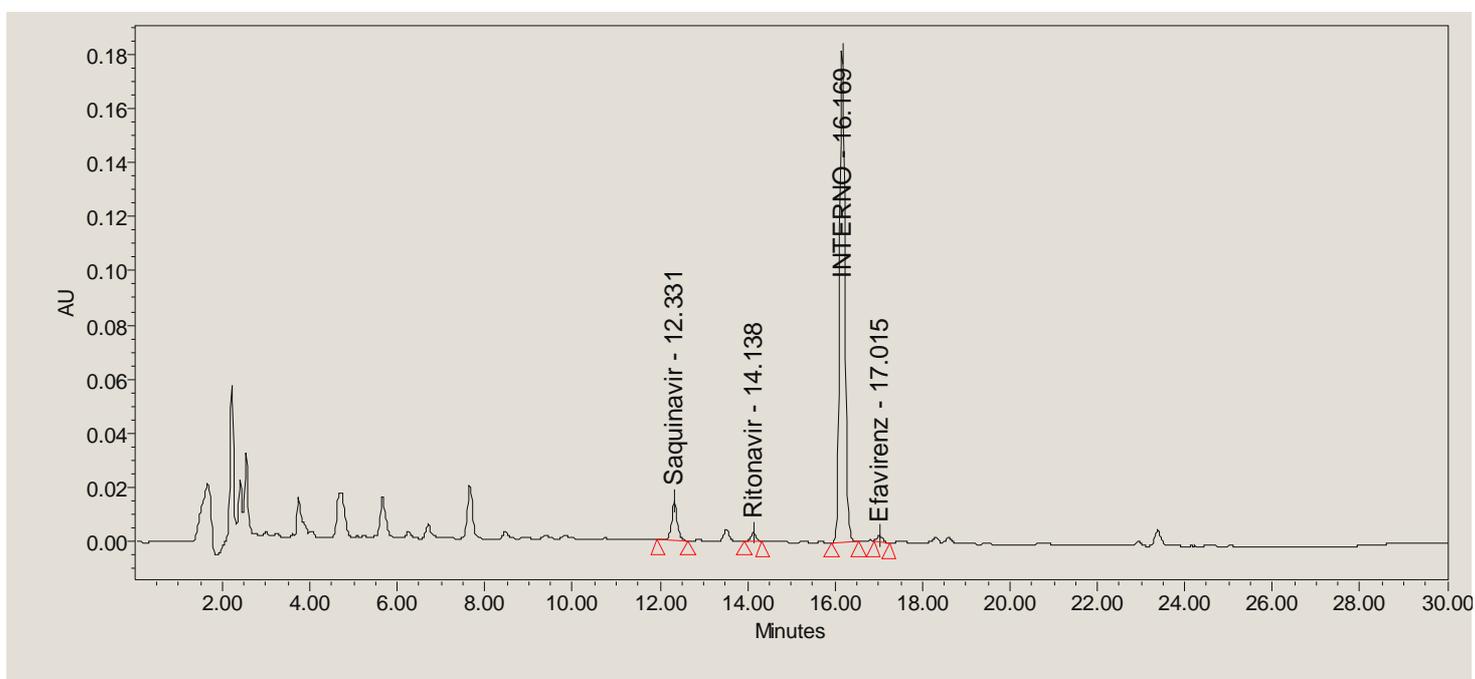


Figura 23. Limite de cuantificación 0.1 $\mu\text{g/mL}$ $\lambda = 240 \text{ nm}$

3.2.4.8 Estabilidad

Las muestras de control de calidad correspondientes a los tres niveles de concentración analizados fueron estables 3 ciclos de congelación y descongelación con una recuperación no inferior al 90% sobre el valor observado y una precisión y exactitud inferior al $\pm 15\%$.

Los resultados obtenidos de las muestras de control de calidad analizadas para evaluar la estabilidad de 24 horas a T^a ambiente en el carro de muestras, indican que son estables en el periodo estudiado ya que la pérdida no superó el 10% de la concentración observada con respecto al primer análisis.

3.2.4.9 Trazabilidad de los resultados

Para garantizar la trazabilidad de la medida se participó en un programa de intercomparación de resultados, como es el programa IIQCP-KKGT con sede en Holanda, (International Program for TDM in HIV Infection) de frecuencia bi-anual. Todas las series analíticas analizadas cumplieron los criterios establecidos por este programa, donde la desviación porcentual (exactitud) debía de mantenerse dentro del 20%¹¹⁴.

3.3 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

3.3.1 Introducción

La revisión sistemática de la evidencia sobre una IF determinada, es una herramienta fundamental para poder establecer si el acontecimiento observado entre dos o más fármacos se corresponde con esta IF. Así, para obtener la evidencia de mayor calidad, se hace necesario:

1º Realizar una estrategia de búsqueda con las palabras clave adecuadas.

2º Conocer las fuentes de información específicas del área de conocimiento y generales biomédicas en las que se debe aplicar la estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda debe incluir las palabras clave adecuadas en diferentes idiomas basadas en los índices específicos de las bases de datos a consultar.

En cuanto a la selección y clasificación de las fuentes de información, el escenario actual ha cambiado sustancialmente. Clásicamente, las fuentes de información se clasificaba en primarias (revistas), secundarias (bases de datos) y terciarias (libros). Actualmente, el escenario de las fuentes de información en biomedicina es mucho más complejo, debido principalmente al desarrollo de las nuevas tecnologías de la información y la medicina basada en la evidencia, generando múltiples recursos biomédicos cuya clasificación y sistematización se hace difícil si se utilizan los conceptos clásicos. Recientemente Haynes ¹¹⁵ ha propuesto un nuevo modelo de clasificación denominado modelo de las “5S” (figura 24), que con una estructura piramidal, clasifica las fuentes de información cualitativa y cuantitativamente. Así, en la base de la pirámide se incluye los artículos originales o estudios (antiguas fuentes primarias) y en la parte superior los denominados sistemas inteligentes o informatizados para la toma de decisiones, que responden a preguntas clínicas con información analizada, sistematizada y sintetizada según la metodología de la medicina basada en la evidencia.

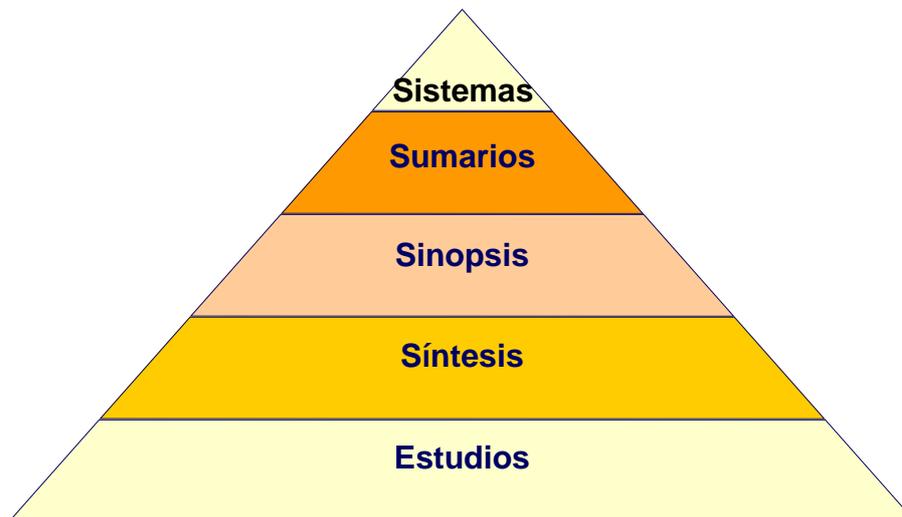


Figura 24. Modelo de la “5S”

El modelo de la “5S” es el más avanzado y aceptado para la clasificación de fuentes de información en cualquier área de conocimiento de la biomedicina. El primer eslabón denominado “Estudios” incluye recursos que indexan los artículos biomédicos originales como por ejemplo: PubMed, PubMed Clinical Queries, CINALH, EMBASE y OVID. El segundo eslabón “Síntesis” incluye recursos en los que se indexan y publican revisiones sistemáticas como la librería Cochrane Plus, Guías de práctica clínica y boletines e informes de evaluación de medicamentos realizados por comunidades autónomas y Hospitales, Agencias Regulatoras (EPARs de la EMEA e informes de la FDA). En “Sinopsis” se incluyen resúmenes estructurados de artículos originales: BMJUPDATES, EVIDENCE-BASED MEDICINE, BANDOLIER y otras. El apartado de “Sumarios” incluye revisiones sistemáticas y resúmenes colectivos sobre una patología o tratamiento, con recomendaciones para la ayuda en la toma de decisiones, que constituyen básicamente las que se clasificaban de forma clásica como fuentes secundarias de medicina basada en pruebas, destacando: UPTODATE, DYNAMED, TRIDATABASE. Finalmente, en “Sistemas” se incluyen programas inteligentes para la toma de decisiones, como bases de datos que resuelven cuestiones clínicas realizadas activamente por el usuario, sistemas de prescripción electrónica y sistemas de ayuda vinculados a la historia electrónica. Como ejemplo: ATTRACK, FISTERRA preguntas clínicas, PREVID preguntas basadas en la evidencia y otras¹¹⁶.

Este modelo es el que se ha utilizado para detectar y clasificar las FI de las IF detectadas en este trabajo, como se muestra en el siguiente apartado.

3.3.2 Estrategias de búsqueda y fuentes de información específicas utilizadas

La estrategia de búsqueda y las fuentes de información utilizadas para la búsqueda de la evidencia de las IF, se realizó según el algoritmo de las figuras 25-28.

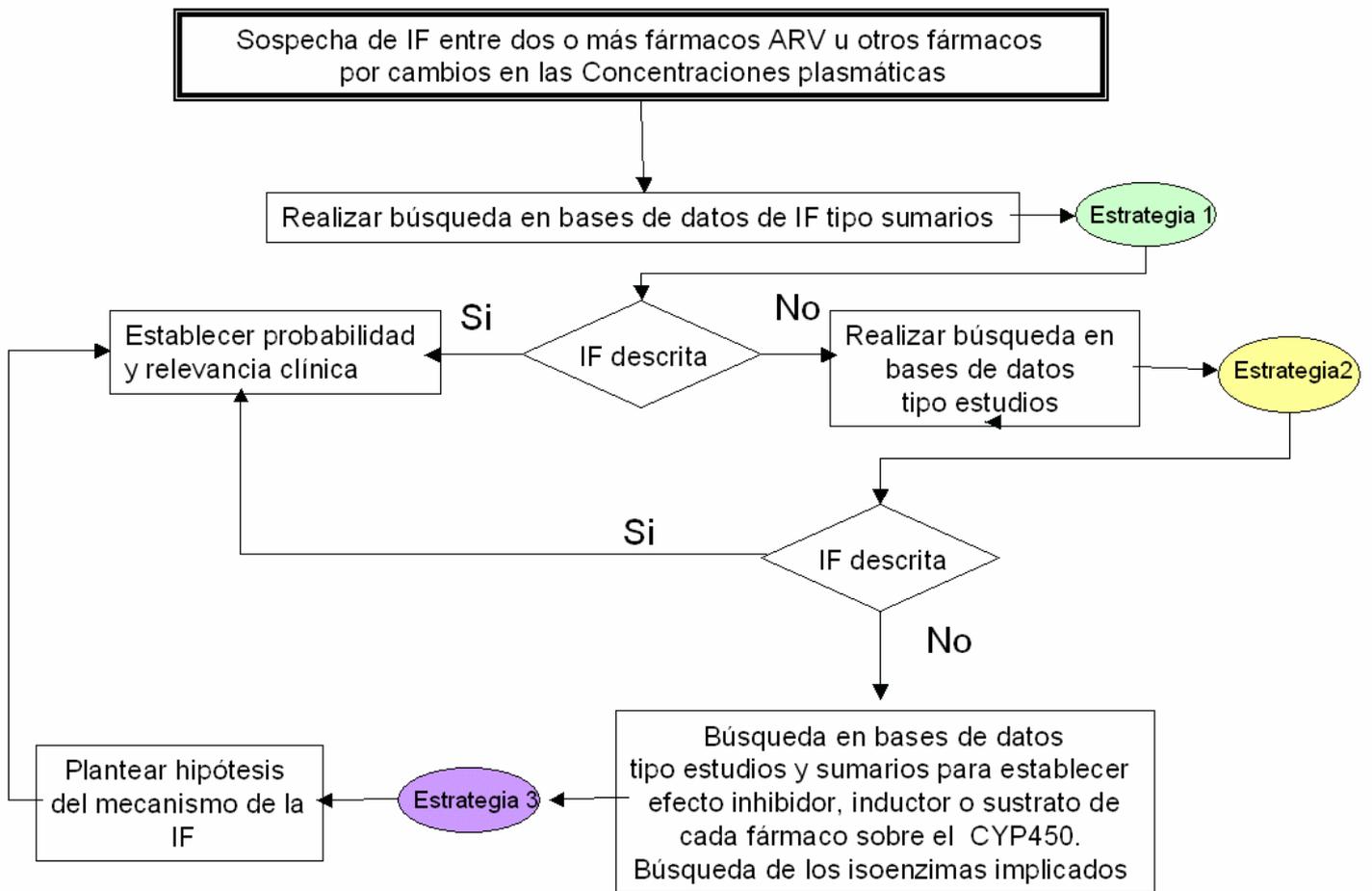


Figura 25. Algoritmo de búsqueda de evidencia de IF

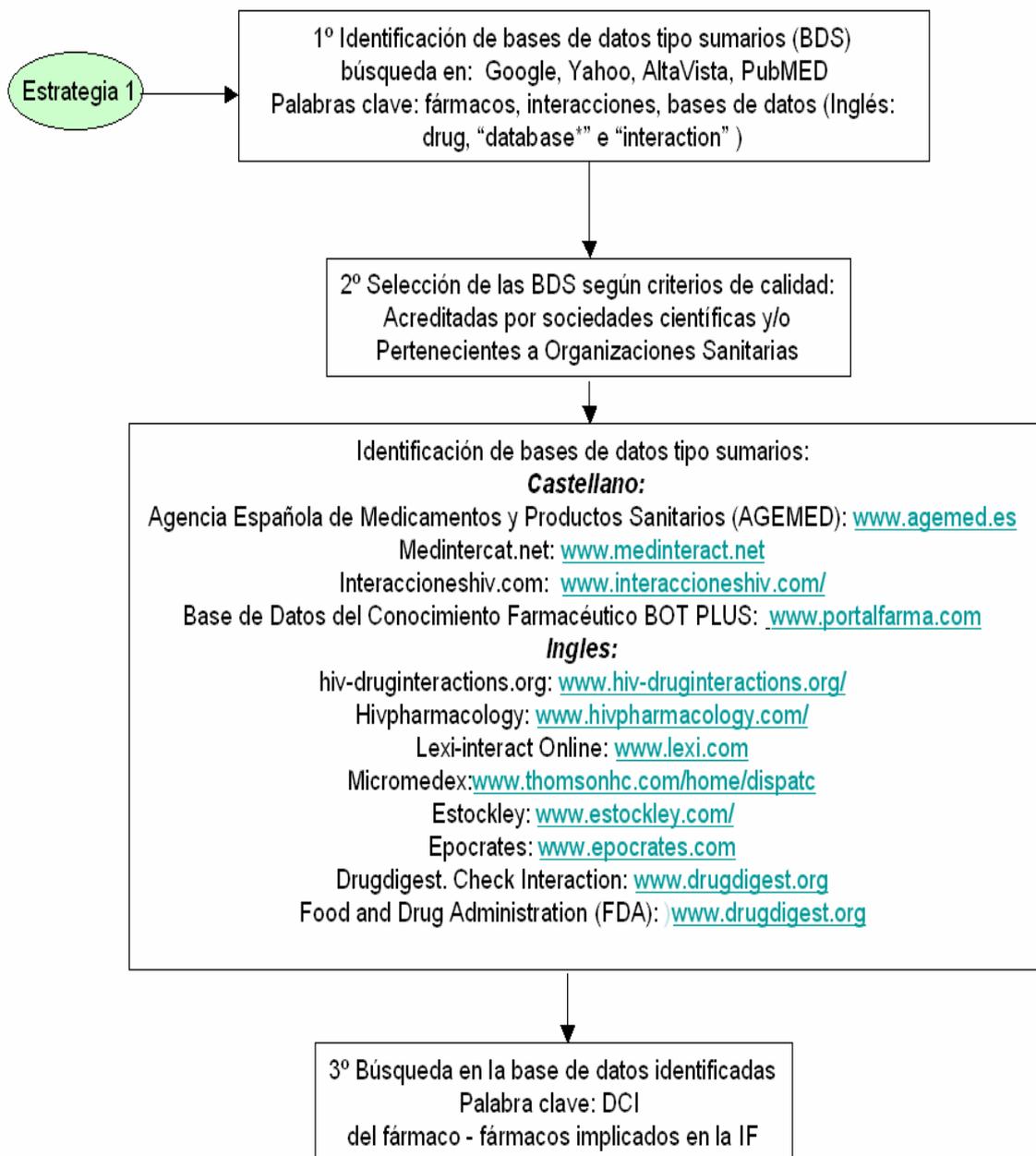


Figura 26. Algoritmo de búsqueda de evidencia de IF: estrategia 1

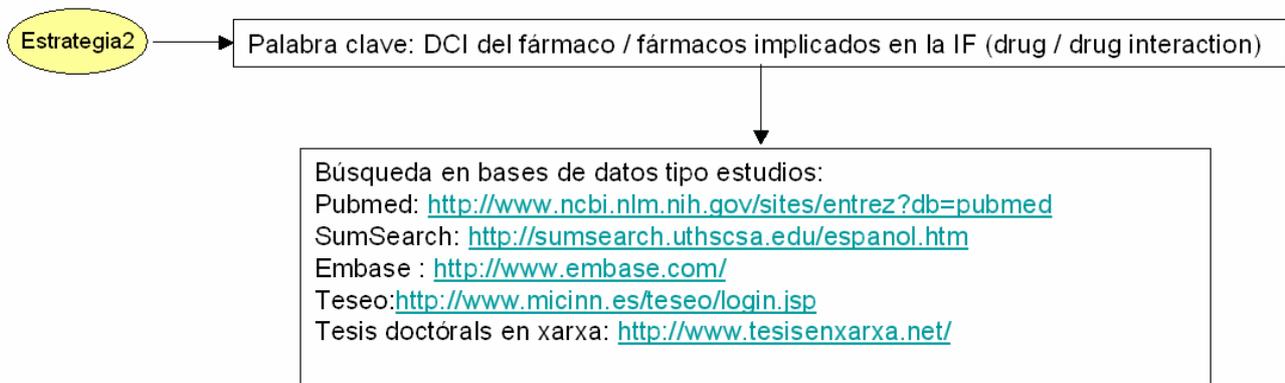


Figura 27. Algoritmo de búsqueda de evidencia de IF: estrategia 2

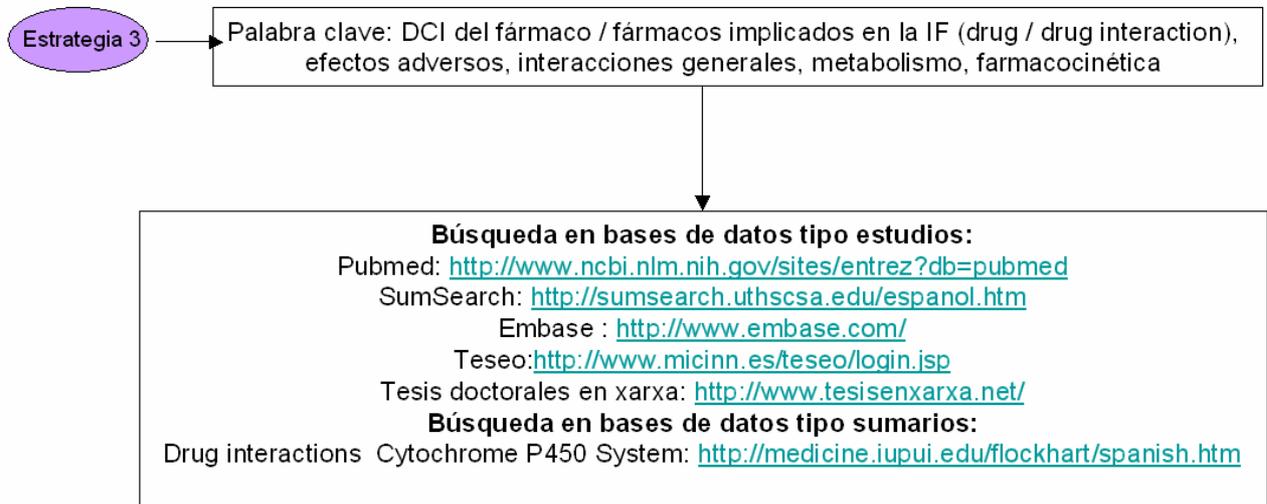


Figura 28. Algoritmo de búsqueda de evidencia de IF: estrategia 3

3.4 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA PROBABILIDAD DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

3.4.1 Introducción

Clásicamente, la metodología para establecer la probabilidad de un efecto adverso causado por un medicamento, se basaba en la utilización de la escala o algoritmo de Naranjo, propuesto en la década de los años 80. Esta escala, realizaba un conjunto de preguntas, que en función de las respuestas que daba el investigador, se establecía el grado de probabilidad de que ese efecto adverso se debiera al medicamento evaluado¹¹⁷. Por extrapolación y a falta de otras herramientas, debido a que frecuentemente las IF generan efectos adversos, esta escala de Naranjo se ha utilizado para establecer la probabilidad de las IF. Cabe destacar que presenta limitaciones importantes, como son: no considerar la presencia de dos fármacos en el evento (está orientada a los efectos adversos generados por un solo fármaco), y algunas cuestiones de las que se propone, carecen de sentido en el área de las IF (establecer si la reacción adversa cedió cuando se administró un fármaco antagonista, si reapareció el efecto adverso cuando se suspendió el fármaco causante y se readministró un placebo o si el efecto adverso aumentó o disminuyó cuando se aumentó o disminuyó la dosis del fármaco). Como se puede comprobar, es una escala de difícil aplicación en el área de las IF.

Recientemente se ha propuesto una escala de probabilidad denominada *Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas* (EPIF) o algoritmo de Horn¹¹⁸, que considera la participación de dos fármacos en el evento, fármaco objeto (FO) como el que “padece” la IF y el fármaco precipitante (FP) que genera la IF, además de establecer preguntas específicas asociadas a los mecanismos de interacción de los fármacos. Cabe destacar, que en el caso de los fármacos ARV, pueden actuar tanto como FO o FP.

3.4.1 Escala de probabilidad de Interacciones Farmacológicas de Horn para determinar la probabilidad

El algoritmo utilizado para establecer la probabilidad en la IF descritas en este trabajo ha sido el algoritmo o EPIF de Horn. Se basa en 10 cuestiones clínicas (tabla XIX) que deben responderse atribuyendo una puntuación independiente por respuesta y global tras la suma de todos los resultados. El método de resolución de cada respuesta propuesto es el siguiente¹¹⁸:

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Para contestar esta pregunta, debe realizarse la búsqueda de la evidencia de la IF en la bibliografía que apoye dicha IF. Para ello se ha utilizado el algoritmo de las figuras 25-28. Si la IF se ha descrito suma un punto, si hay estudios que indican que la asociación de los fármacos no genera IF, se restaría un punto. Si no hay información en humanos, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? El FP es el causante de la interacción. Si éste es inhibidor o inductor enzimático, y la IF se corresponde con estos efectos, la respuesta será afirmativa y puntuará un punto. Si el FP es inductor y el efecto que se muestra es el contrario o viceversa, la puntuación restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? El FO es el que padece la IF. Es necesario conocer las propiedades farmacológicas del FO, tanto las farmacocinéticas como las farmacodinámicas: vías metabólicas, acción sobre receptores farmacológicos, perfil de efectos adversos y otras. Si el efecto realizado sobre el FO no se corresponde con sus propiedades farmacológicas, se restará un punto. Si se corresponde sumará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 4: *¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?* En esta cuestión se busca la relación temporal entre el efecto generado sobre el FO (efectos adverso, incremento o disminución de las Cp, disminución del efecto farmacológico) y la administración del FP. Si el FP es un inhibidor enzimático, su semvida de eliminación condicionará el momento de mayor efecto inhibitorio, y en el FO, su semvida de eliminación condicionará los cambios más importantes en sus concentraciones plasmáticas. Si hay relación temporal, se sumará un punto, si no hay relación se restará un punto. Si se desconoce el mecanismo, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 5: *¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)* Esta pregunta pretende confirmar la asociación entre la administración del FP y afectación de FO. Si al suspenderse el FP remite la IF sobre el FO, sumará un punto. Si no restará dos puntos. Si no se suspendió, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 6: *¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?* Es una cuestión relacionada con la anterior. Si la readministración del FP provoca de nuevo la IF, sumará dos puntos, si no se produce restará un punto y si no se realiza, se contesta no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 7: *¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?* Esta cuestión hace referencia a otras posibles causas que generen el evento sobre el FO independientemente de la presencia del FP. Si hay otras posibles causas (asociadas a la patología, características del paciente y otras) restará un punto, si no hay sospecha clara de otras causas sumará un punto. Si no se sabe o se duda, se contestará no determinado y no se suma puntuación.

-Pregunta 8: *¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?* Esta cuestión hace referencia a la MT del FO. Variaciones de las Cp del FO y su determinación asociada a la administración del

FP, objetivan aún más la IF. Así, si se determinó y se afectaron las Cp, sumará un punto. Si no se determinó, o no se afectaron, no sumará ni restará ningún punto.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? Esta cuestión pretende mostrar más pruebas objetivas de la IF. Si hay otras evidencias de carácter farmacológico asociadas al FO, puntuará un punto, si no, no sumará ni restará ningún punto.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? La última cuestión pretende asociar la magnitud de la IF con la dosis del FP. Si al aumentar la dosis o disminuirla la IF aumentó o disminuyó, sumará un punto. Si no se afectó restará. Si no se realizó, no sumará ni restará ningún punto.

La puntuación final obtenida, permitirá establecer el grado de probabilidad, que por orden de menor a mayor puntuación, será: dudosa, posible, probable y altamente probable (tabla XIX).

Cabe destacar, que aunque la EPIF de Horn presenta un contenido mucho más aplicable a IF que el de Naranjo, éste presenta algunas limitaciones como son: dar falsos negativos en IF potenciales si no se han publicado casos anteriormente y no considera las características del paciente (con posibles resultados diferentes en pacientes diferentes). No hay duda que es una herramienta más avanzada que la de Naranjo, ya que permite profundizar en el estudio de las IF, para establecer e identificar IF potenciales, aumentando la evidencia en esta área de conocimiento.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).

Directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc...)

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0

Puntuación total: _____	Altamente probable:	>8
	Probable:	5-8
	Posible:	2-4
	Dudosa:	<2

Tabla XIX. Adaptación del EPIF de Horn et al¹⁸.

3.5 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

3.5.1 Introducción

La relevancia clínica de una IF se establece a partir de la probabilidad y evidencia –considerada en el algoritmo de Horn- y del efecto clínico generado en el paciente, entendido como la gravedad¹¹⁹. Las distintas fuentes de información de IF tipo sumarios, utilizan clasificaciones parecidas que básicamente simplifican en 3-4 categorías que oscilan entre: leve, moderado, grave y no establecido, en las que además se añaden los epígrafes de evidencia de poco documentadas, documentadas y bien documentadas^{26, 27, 28, 29, 120, 121}.

Cabe destacar que algunos organismos Europeos han utilizado clasificaciones alfabéticas como el modelo Sueco y Holandés. El Sueco clasifica desde la categoría A, como IF sin relevancia clínica, a la categoría D, como IF con efectos adversos graves que contraindican la asociación¹²². El modelo Holandés incluye dos categorías más: la E que genera IF muy graves, y la F, en la que se incluirían IF que pueden generar la muerte¹²³.

3.5.2. Clasificación de la relevancia clínica

Para determinar la relevancia clínica se ha utilizado la clasificación de Amariles et al¹¹⁹, y de los editores del *Drug Interaction Facts*²⁷, considerada como una de las más completas y mejor definidas, que establece 5 niveles de riesgo:

Nivel I: riesgo muy alto. Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, y ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. No deben asociarse.

Nivel II: riesgo alto. Los efectos adversos son graves y se puede generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y la eficacia

Nivel III: riesgo medio. Los efectos adversos son moderados o leves y pueden generar falta de eficacia. Se debe modificar la posología de algunos de los fármacos y valorar los efectos adversos y la eficacia

Nivel IV: riesgo bajo o leve. Los efectos de la IF se consideran tolerables. No requeriría intervención.

Riesgo no determinado: No se ha establecido todavía el riesgo de la interacción, generalmente por falta de documentación acerca de la misma

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1 RESULTADOS GLOBALES

Durante el periodo del estudio se solicitaron la monitorización de las Cp de fármacos ARV en 85 pacientes VIH (65 pacientes adultos y 20 pediátricos), en tratamiento con IP y NN.

Los criterios en que se basaron las solicitudes realizadas por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital fueron los siguientes:

- Eficacia clínica del tratamiento: 34 (40 %)
- Grado de cumplimiento: 17 (20%)
- Sospecha de IF: 25 (30 %)
- Efectos adversos: 9 (10 %)

Del subgrupo de pacientes con sospecha de interacción, 6 pacientes presentaron 9 IF bien diferenciadas (fármaco - planta medicinal, fármaco-fármaco), que plantearon un cambio en las pautas o esquema farmacoterapéutico del VIH o del tratamiento farmacológico de otras patologías concomitantes. En la tabla XX se muestra un resumen de la descripción de las IF determinadas así como los resultados del grado de probabilidad, evidencia disponible y relevancia clínica de la IF.

En el apartado 4.2 se describen los 6 casos clínicos de forma exhaustiva, describiéndose los antecedentes clínicos, evolución, discusión específica, grado de probabilidad y significación clínica.

Finalmente, en el apartado 4.3, se realiza una discusión global al final del capítulo.

	Fármacos objeto*	Fármacos precipitantes**	Resultado de la IF	Evidencia de la IF en pacientes	Resultado de la EPIF de Horn***	Relevancia clínica	Acción realizada
Caso 1	ATV, RTV, SQV	Uña de Gato	Efecto inhibidor del CYP3A4: aumento de Cmin de los IP	No. Solo "in vitro"	Probable: 5	Nivel I	Anulación del consumo de la planta medicinal
Caso 2	CBZ	SQV, RTV	Efecto inhibidor del CYP3A4: aumento de las Cp de la carbamazepina superiores al intervalo terapéutico. Posible toxicidad. Efecto inductor del CYP3A4: disminución de la Cmin de los IP Efecto inductor débil del CYP3A4: disminución de la Cmin de ATV	Si	Probable: 7	Nivel II	Cambio a OXCBZ
Caso 3	SQV, RTV OXCBZ	CBZ ATV	Efecto inductor del CYP3A4: disminución de la Cmin de los IP Efecto inductor débil del CYP3A4: disminución de la Cmin de ATV	Si No	Probable: 6 Dudosa: 2	Nivel II No determinado	Sustitución de los IP por LPV y RTV Cambio a LPV/RTV
Caso 4	EFV Voriconazol	Voriconazol EFV	Efecto inhibidor del CYP3A4: aumento de Cmin de EFV Efecto inhibidor del CYP2C19: aumento de Cp superiores al intervalo terapéutico del voriconazol	Si No, contradictorio. En la bibliografía se refiere a disminución de las Cp de voriconazol.	Probable: 6 Posible: 3	Nivel II Nivel II	Cambio de ARV: ABC, FPV, RTV Cambio de antifúngico a posaconazol
Caso 5	SQV, RTV	TPV	Efecto inductor del CYP3A4: disminución de las AUC y Cmin de SQV y RTV.	Si	Posible: 4	Nivel III	Continua con el mismo TARV
Caso 6	EFV Voriconazol	rifampicina RTV	Efecto inductor del CYP3A4 y del CYP2B6: Disminución de la Cmin de EFV Efecto inductor del CYP2C19 y CYP2C9: Disminución de la Cmin de voriconazol	Si No	Probable: 6 Probable: 5	Nivel II Nivel II	Aumento de un 100% de la dosis de EFV MT de ambos fármacos. Cambio a posaconazol

*Tabla XX. Resumen de las IF determinadas. ABC: abavavir, ATV: atazanavir, AUC: área bajo la curva, CBZ: carbamazepina, Cmin: concentración mínima eficaz, Cp: concentración plasmática, EFV: efavirenz, EPIF: escala de probabilidad de interacciones farmacológicas, FPV: fosamprenavir, IF: interacción farmacológica, IP: Inhibidor de la proteasa, MT: monitorización terapéutica, OXCBZ: oxcarbazepina, SQV: saquinavir, RTV: ritonavir, TARV: tratamiento antirretroviral, TPV: tipranavir. *Fármacos objeto: fármaco afectado por la IF. **Fármacos precipitantes: fármaco que desencadena la IF. ***Valores de la EPIF de Horn: dudosa < 2, posible 2-4, probable 5-8, altamente probable > 8.*

4.2 DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS CASOS CLÍNICOS

4.2.1 Caso Clínico I

4.2.1.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Mujer de 45 años de edad VIH positivo desde el año 1987, con cirrosis hepática generada por Hepatitis C (Genotipo 1b) y estadio Child C. Presenta también hipertensión pulmonar secundaria a la infección por VIH estadio NYHA II. Como enfermedades oportunistas y otras complicaciones patológicas, la paciente había padecido displasia de cervix, herpes zóster trigeminal, sinovitis crónica, infección cuatánea por el virus del papiloma humano, episodios repetidos de encefalopatía hepática, episodios de descompensación ascítica leve y varices esofágicas grado II.

Ingresó en nuestro centro para valorar la posibilidad de realizar trasplante hepático. Previamente, había empezado tratamiento con ZDV durante 2 años, que fue cambiando cada 2 años aproximadamente con las siguientes combinaciones de ARV por vía oral: ZDV+3TC, 3TC+ddi+IDV, ZDV+3TC+IDV, LPV/RTV+3TC+TNF.

En el momento del ingreso el TARV era de: TNF 245 mg /24 h, ETC 200 mg/24 h, ATV 300 mg /24 h y RTV 100 mg/24 h. Los valores de linfocitos T CD4 y CV fueron $> 400 \text{ cel/mm}^3$ y la CV $< 50 \text{ copias/mL}$. Debido a la gravedad de la hipertensión pulmonar, se inició tratamiento oral con sildenafil y con epoprostenol en perfusión intravenosa, a dosis 20 mg/8h y 21 $\mu\text{g/min}$ respectivamente. El TARV se cambió a ABC 600 mg/24 h, 3TC 300 mg /24h y ATV 400 mg/24 h. La valoración de los linfocitos T CD4 mostró un valor de 112 cel/mm^3 y una CV $< 50 \text{ copias/mL}$. Posteriormente el TARV se potenció con otros dos IP, quedando en el siguiente esquema: ABC 600 mg/24 h, 3TC 300 mg/24h, ATV 300 mg/24h, RTV 100 mg/24 h y SQV 2000 mg/24h.

4.2.1.2 Evolución

Antes de realizar el trasplante hepático y según protocolo del hospital se determinaron las Cmin de los IP por HPLC-UV. Los resultados mostraron unas Cmin

de 1.22 $\mu\text{g/mL}$ para ATV (Cmin eficaz 0.15 $\mu\text{g/mL}$ - 0.8 $\mu\text{g/mL}$), 6.13 $\mu\text{g/mL}$ para RTV (Cmin eficaz= 2.1 $\mu\text{g/mL}$ a dosis plenas de 400 mg/12h) y 3.4 $\mu\text{g/mL}$ para SQV (Cmin eficaz= 0.10- 0.25 $\mu\text{g/mL}$) (figura 29). En este momento el número de los linfocitos T CD4 mostró un valor de 164 cel/ mm^3 y una CV < 50 copias/mL. A pesar del incremento de las Cmin de los tres IP, no se documentaron signos o síntomas de toxicidad por estos ARV. La paciente fue interrogada sobre la adherencia al tratamiento y la utilización de otros fármacos o sustancias. Indicó que desde hace dos meses ingiere un preparado que contiene un extracto de una planta medicinal denominado Uña de gato (*Uncaria tomentosa Wild*). Se sugiere que suspenda el tratamiento con la planta medicinal y 15 días después se vuelven a determinar las Cmin de los IP, mostrando los siguientes resultados: 0.3 $\mu\text{g/mL}$ para ATV, 0.92 $\mu\text{g/mL}$ para RTV y 0.64 $\mu\text{g/mL}$ para SQV (figura 30). Continuó con el TARV hasta el trasplante hepático. Se realizó con éxito, con evolución satisfactoria en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro. El TARV se modificó al alta: TNF 245 mg/24h, ABC 600 mg/24h y EFV 600 mg/24 h según protocolo del centro para pacientes trasplantados VIH, en tratamiento concomitante con tacrolimus 1 mg /12h, sildenafilo 20 mg/8h, omeprazol 20 mg/24h, lorazepam 1 mg/24h, amitriptilina 25 mg/24h, y trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg 3 administraciones semanales.

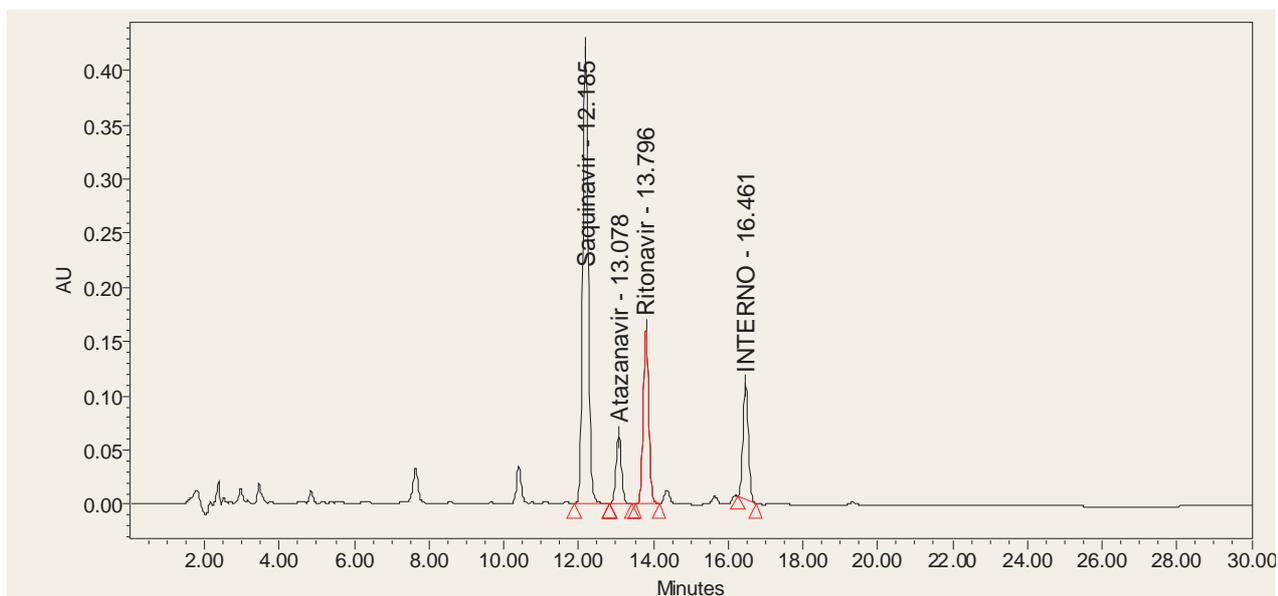


Figura 29. Cromatograma que muestra las Cmin elevadas de los IP administrados: ATV=1.22 $\mu\text{g/mL}$, RTV= 6.13 $\mu\text{g/mL}$, SQV=3.4 $\mu\text{g/mL}$.

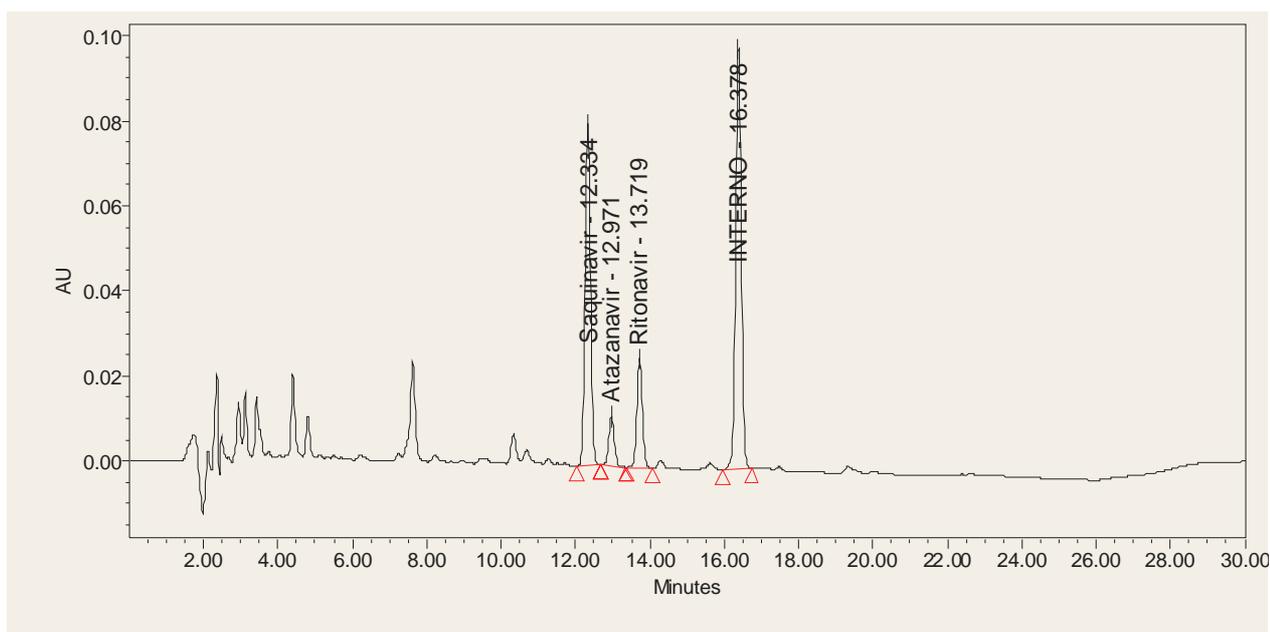


Figura 30. Cromatograma que muestra las Cmin normalizadas de los IP administrados: ATV= 0.3 µg/mL, RTV= 0.92 µg/mL, SQV= 0.64 µg/mL.

4.2.1.3 Discusión

En la actualidad, el consumo de plantas medicinales se encuentra altamente difundido en nuestro medio. Así recientemente se ha publicado el estudio INFITO¹²⁴, que trata de mostrar el escenario actual del consumo de plantas medicinales, entrevistando a una muestra de la población general sobre su uso. Entre sus resultados destaca que uno de cada tres consumidores utiliza plantas medicinales con fines terapéuticos y que el 92% de los entrevistados estaban dispuestos a consumir plantas medicinales para el tratamiento de dolores crónicos. En lo que se refiere a la población de pacientes VIH positivos, un estudio reciente, mostró que un 61% de los pacientes entrevistados, tomaba algún remedio o suplemento fitoterapéutico¹²⁵. Este escenario ha generado algo evidencia en las IF con plantas medicinales, habiéndose notificado diversos casos así como múltiples revisiones en la bibliografía^{126, 127, 128}. Cabe destacar, que la administración conjunta de preparados que contienen plantas medicinales puede interaccionar con los fármacos, sobre todo tiene mayor repercusión en los fármacos de margen terapéutico estrecho¹²⁹.

En el caso de los ARV, clásicamente destaca el de la Hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum L*), en el que su efecto inductor sobre el isoenzima CYP3A4 disminuyó las Cp de IDV¹³⁰. En el estudio farmacocinético en el que participaron 8 individuos sanos se observó una notable reducción de las Cp de IDV tras iniciar tratamiento con Hipérico. En el día 1 se administraron tres dosis orales de 800 mg de IDV. El día 2 se administró otra dosis de 800 mg y se recogieron muestras antes de la administración, a los 30 minutos, 1, 2, 3, 4 y 5 horas para el estudio farmacocinético. El día 3, los participantes empezaron tratamiento con Hipérico 300 mg cada 8 horas durante 14 días. En el día 15 del estudio se administraron tres dosis de 800 mg de IDV y el día 16 una dosis única de 800 mg. Los resultados mostraron que el Hipérico disminuía un 57% el AUC del IDV de forma estadísticamente significativa y un 81% su Cmax. El Hipérico incrementa la expresión de la glicoproteína P y del isoenzima CYP3A4 a nivel intestinal, reduciendo así la cantidad de fármaco absorbida. La hipótesis planteada por los autores es que el Hipérico aumenta el metabolismo del IDV mediante la inducción del isoenzima CYP3A4 microsomal hepático.

También se han evidenciado disminuciones de las Cp de NVP cuando se administra conjuntamente con Hipérico. De Maat et al¹³¹ realizaron un seguimiento en 5 pacientes con infección por el VIH tratados con NVP y 2 AN durante un año. Todos los pacientes tomaban de forma concomitante Hipérico y se controlaban rutinariamente las Cp de NVP. Para analizar la influencia del Hipérico en las concentraciones de NVP se compararon con los parámetros farmacocinéticos poblacionales conocidos. El estudio concluyó que el Hipérico incrementaba en un 35% el aclaramiento de NVP, lo que podría generar fracaso del TARV. Con estos datos, la administración conjunta de Hipérico con ARV, está contraindicada por la AGEMED¹³².

Recientemente¹³³, se ha notificado un caso de una paciente VIH positivo, en el que el tratamiento concomitante de LPV con tres preparados fitoterapéuticos que contenían *Rheum frangula*, *Oenothera sp*, y un preparado con ácidos grasos esenciales, generó un aumento de sus Cmin y además con manifestación de efectos adversos. La anulación de los preparados fitoterapéuticos, produjo una normalización de la Cmin de LPV.

En este caso, es la especie vegetal Uña de gato (*Uncaria tomentosa* Wil), la que está implicada en la IF. La Uña de gato es una planta medicinal usada por las tribus indígenas de la selva amazónica desde hace 2000 años por sus propiedades antiinflamatorias, citotóxicas y antivíricas. A finales de la década de los 90 se consideró como una de las diez plantas medicinales más vendida en los EEUU¹³⁴. Las partes utilizadas consisten en la corteza de la liana, así como las hojas y las raíces. Incluye principios activos como son: alcaloides pentacíclicos oxindólicos dihidrocorinanteína, isorincofilina, pteropodina, mitrafilina, rincofilina, especiofilina, hirsutina, isomitrafilina, N-óxido-isomitrafilina, N-óxido-dihidrocorinanteína, N-óxido-hirsutina, uncarina F, yohimbina); alcaloide indólico (5-alfa-carboxiestrictosidina) heterósidos del ácido quinóvico; triterpenos; esteroides; beta-sitosterol; campesterol; estigmasterol; colesterol, ácidos ursólico y oleanólico; polifenoles y proantocianidinas¹³⁵.



Uña de gato

Los efectos farmacológicos que genera esta especie vegetal, consisten principalmente en producir una acción inmunoestimulante, antiinflamatoria y

antimutagénica. Los alcaloides pentacíclicos estimulan la fagocitosis y activan los linfocitos T y los macrófagos. También suprimen el crecimiento tumoral, estimulan la reparación de ADN, la respuesta mitogénica y la recuperación leucocitaria tras el tratamiento quimioterápico. Se ha descrito que disminuye los efectos adversos de la quimioterapia, como la pérdida de cabello, pérdida de peso, náuseas, infecciones secundarias y otros. Los heterósidos del ácido quinóvico presentan acciones antivíricas sobre los rinovirus y efectos antiinflamatorios, debido a su capacidad para inhibir el factor de necrosis tumoral alfa y, en menor medida, la producción de prostaglandinas. Algunos ensayos clínicos demuestran su efectividad sobre el dolor articular en la artritis reumatoide^{136, 137}. La rincofilina, la hirsutina y la mitrafilina presentan efectos vasodilatadores e hipotensores; también presentan efectos antiagregantes plaquetarios.

Los distintintos preparados de la planta se han utilizado para el tratamiento de las inflamaciones osteoarticulares (osteoartritis), cistitis, gastritis, úlceras gastroduodenales, diabetes, viriasis, alteraciones del ciclo menstrual, asma, convalecencia. Actualmente sus principales indicaciones incluyen: procesos inflamatorios osteoarticulares, desórdenes del tracto digestivo, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, coadyuvante en tratamientos quimioterápicos, depresión inmunológica (infección por el VIH) e infecciones recurrentes como el herpes simple^{138,137}.

En nuestro medio, la Uña de gato puede obtenerse como trocisco, y en diversos preparados fitoterapéuticos¹³⁵.



Trocisco de Uña de gato

Los efectos secundarios de esta planta medicinal, se deben principalmente a su contenido en taninos y principios amargos, pudiendo aparecer molestias gástricas a los pacientes con dispepsia hipersecretora.

No se han descrito hasta el momento IF con esta planta medicinal, aunque los alcaloides que contiene, han mostrado efectos inhibidores en el isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Un estudio realizado “in vitro”¹³⁹ evaluó la capacidad inhibitoria del CYP3A4 de 21 extractos etanólicos y tinturas de preparados comerciales de diversas plantas medicinales, mediante fluorimetría. Para cada preparado se calculo su Coeficiente Inhibitorio (CI_{50}) del CYP3A4. De todas las especies vegetales, *Hydrastis canadensis*, *Hypericum perforatum* y *Uncaria tomentosa* fueron las que produjeron mayor inhibición, con valores de CI_{50} inferiores a la unidad. Este estudio permitiría justificar el efecto inhibitorio que pueden producir los alcaloides de esta planta, y el riesgo de IF con fármacos que sean sustratos del CYP3A4.

Los fármacos ATV, RTV y SQV son sustratos de este isoenzima y por tanto pueden afectarse sus C_{min} por inhibidores del mismo. Este caso refleja esta posibilidad, debido a la IF con la Uña de gato y su efecto inhibidor, con un incremento de las C_{min}

de los IP, sobre todo la del RTV, que aumentó su C_{min} hasta tres veces más. Destaca, que no hubo toxicidad significativa por estos fármacos, posiblemente por la supresión rápida del preparado fitoterapéutico gracias a la MT que se realizó previa al trasplante. La relación temporal con la supresión del consumo de la planta y la normalización de las C_{min} de los ARV plantea la hipótesis de IF.

4.2.1.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.1.4.1 Probabilidad

Aplicación de la EPIF de Horn para la Uña de gato como FP y los 3 IP como FO (tabla XXI):

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? No hay IF de este tipo descritas en la bibliografía. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25 – 28 no reveló ningún resultado de IF descrita en humanos. Sólo hay una referencia que muestra la capacidad inhibitoria de los compuestos de la Uña de Gato¹³⁹.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? En este caso el FP es la Uña de gato, que según el estudio de Budzinski et al¹³⁹ presenta actividad inhibitoria del CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? Los 3 ARV: ATV, RTV y SQV son sustratos del CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? La anulación del consumo de la planta medicinal, considerada como FP, generó a los 15 días la normalización de las C_{min} de los ARV. Se considera que si hubo relación temporal.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) La anulación de la planta medicinal normalizó las C_{min} de los ARV. La IF remitió.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto? Esta acción no se realizó, no se readministró de nuevo la planta medicinal

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? En este caso, dada la complejidad terapéutica y patológica del paciente es difícil descartar o afirmar la posibilidad de que otras causas pudieran generar la IF, por lo que la respuesta sería que se desconoce.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT de los ARV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No hubo otras evidencias aparte de la alteración de las C_{min}, como podrían ser efectos adversos significativos por intoxicación.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

<p>La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).</p>			
<p>Directrices para la cumplimentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc...) 			
Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: 5	Altamente probable:	>8	
	Probable:	5-8	
	Posible:	2-4	
	Dudosa:	<2	

Tabla XXI. Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para la IFs uña de gato – ATV, SQV, RTV.

La cumplimentación de la EPIF de Horn para los tres IP mostró un resultado de **probable**, penalizando en el resultado, la falta de evidencia hasta el momento de esta IF en humanos.

En efecto, la cuestión 1 puede penalizar si no se encuentra descrita previamente la IF en humanos y de una forma creíble, lo que puede suceder en el caso de la incorporación de nuevos fármacos al arsenal terapéutico. En consecuencia, puede plantearse la mejora de la EPIF de Horn, especificando que el establecimiento de un mecanismo científicamente explicable de la posible IF pueda puntuar con un +1 esta pregunta, aunque no se haya evidenciado en humanos.

En el caso clínico tratado, existe un mecanismo lógico que hace presuponer una IF, como es la capacidad inhibitoria del CYP3A4 de la uña de gato, demostrado en un estudio *in vitro*¹³⁹, pudiendo influir en el metabolismo de los fármacos sustratos del CYP3A4. De esta forma, si se aplica la evidencia científica de forma más amplia que la basada solo en estudios en humanos, la cuestión 1 podría puntuarse con un +1, lo que aumentaría aún más la suma total de la EPIF, dando como resultado un valor de 6, consolidando aún más el resultado de la IF como probable.

Por otra parte, la no realización de los procedimientos indicados en las cuestiones 6 y 10 (readministración del FP o aumento/disminución de su dosis), hace que no se puedan contestar, y penalicen el resultado. Así podría ser razonable la eliminación de estas cuestiones de la EPIF. Si se eliminan, éste quedaría con un máximo posible de 8 puntos de los 11 iniciales, lo que obligaría al establecimiento de una nueva clasificación:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

Si ello fuera así, el resultado de la aplicación de esta EPIF modificada, al caso clínico planteado sería de 6; *probable*, en el límite superior.

4.2.1.4.2 Relevancia Clínica

El grado de significación clínica propuesto, dado el riesgo-beneficio de la administración concomitante de la planta medicinal y los ARV, que puede generar falta de eficacia de los mismos, es de nivel I, riesgo muy alto, sugiriendo que se evite siempre la administración conjunta de esta planta medicinal y el IP.

4.2.2 Caso Clínico II

4.2.2.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Paciente varón de 36 años de origen uruguayo, con crisis comiciales desde los 10 años, tratado con fenitoína y fenobarbital. Se traslada de su país de origen por cuestiones personales e ingresa en urgencias de nuestro hospital, por una crisis aguda con episodios tonicoclónicos.

Se diagnostica de infección por el VIH, con un recuento de linfocitos T CD4 de 153 cel/mm^3 y una CV=1.200.000 copias/mL. Se inicia TARV oral con ddi 250 mg/24h, 3TC 300 mg/24h y EFV 600 mg/24h. Como tratamiento antiepiléptico se prescribe CBZ 600 mg en desayuno, cena y 400 mg en la comida y lamotrigina 500 mg/12h. Tres meses más tarde, la evolución de la infección por el VIH y la evolución neurológica son satisfactorias destacando un recuento de linfocitos T CD4 de 356 cel/mm^3 , una CV= 1500 copias/mL, sin episodios tonicoclónicos. La MT de la CBZ mostró una Cmin=10,6 mg/L (intervalo 4-12 mg/L). A los seis meses de instaurar el TARV, los marcadores mejoran aun más, con un recuento de linfocitos T CD4 de 504 cel/mm^3 y una CV= 200 copias/mL. La Cmin de la CBZ fue de 8,9 $\mu\text{g/mL}$.

A los nueve meses, la evolución de la infección por el VIH siguió siendo satisfactoria, con un recuento de linfocitos T CD4 de 500 cel/mm^3 y una CV< 50 copias/mL. No hubo datos de MT de la CBZ.

A los diez meses el paciente mostró episodios tonicoclónicos con convulsiones y crisis de ausencia nocturnas, por lo que el neurólogo decidió sustituir la lamotrigina por levetiracetam 500 mg/12h. No hubo datos de MT de CBZ ni de la CV y recuento de linfocitos T CD4. El TARV seguía siendo ddi+3TC+EFV a las dosis descritas anteriormente.

Al año del TARV, la CV era indetectable y el recuento de linfocitos T CD4 se mantuvo en 475 cel/mm^3 .

La evaluación neurológica del tratamiento a los 15 meses, mostró que habían desaparecido los episodios de convulsiones tonicoclónicas aunque todavía se mantenían las crisis de ausencia nocturnas. Se sospecha toxicidad por EFV y se remite al Servicio

de Enfermedades Infecciosas para evaluar de nuevo el TARV. En ese momento la CV era indetectable y el recuento de linfocitos T CD4 de 500 cel/mm^3 . No hubo datos de MT de CBZ.

4.2.2.2 Evolución

Se decide cambiar el TARV, sustituyendo el EFV por SQV 1500 mg/24h y RTV 100 mg/24h, continuando con ddI 250 mg/24h, 3TC 300 mg/24h. En ese momento, la CV permanecía indetectable y la cifra de linfocitos T CD4 era de 500 cel/mm^3 . El paciente continuó de forma concomitante con CBZ 600 mg en desayuno, cena y 400 mg en la comida asociada a levetiracetam 500 mg/12h. Al mes de la nueva pauta de TARV, el paciente refiere visión borrosa, temblores y cefalea, síntomas asociados a posible toxicidad por CBZ. Se establece la sospecha de IF entre CBZ y SQV/RTV por lo que se realiza MT de los IP y del antiepiléptico. Se evaluaron las AUC de los IP utilizando un modelo lineal/logarítmico de cálculo trapezoidal mediante el software WinNonlin versión 3.3. Las C_{min} de CBZ se determinaron previas a cada administración a lo largo del día. De los resultados destaca una C_{min} SQV: $<0,05 \mu\text{g/mL}$ y AUC= $5 \mu\text{gxh/mL}$ y para RTV, C_{min} RTV: $<0.05 \mu\text{g/mL}$ (figura 31),

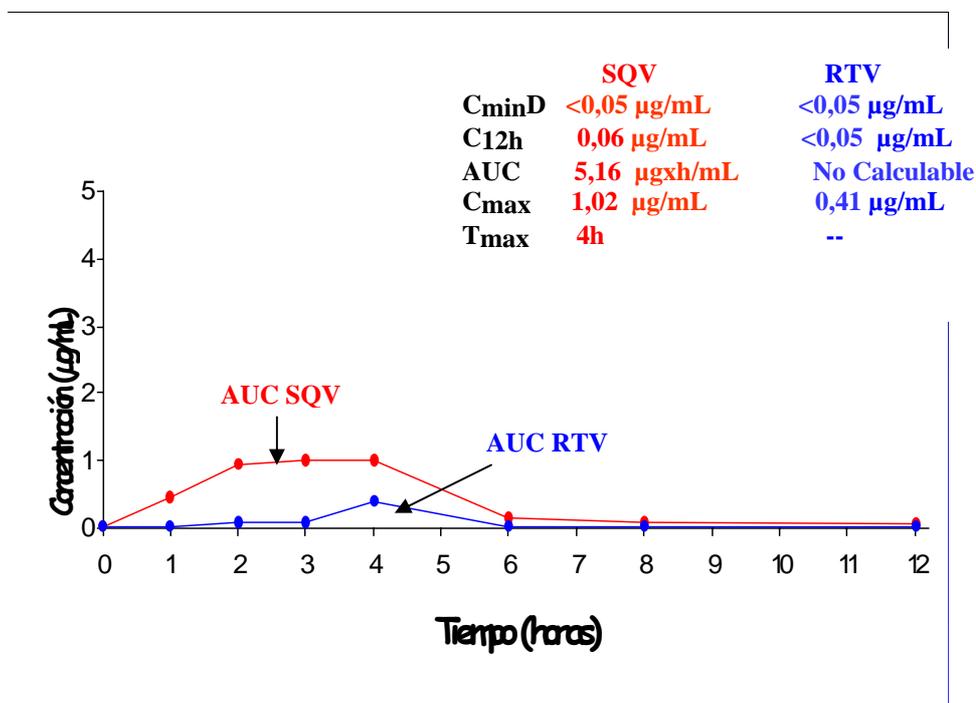


Figura 31. AUC de SQV y RTV

y las concentraciones de CBZ: $C_{min1} = 20,0 \mu\text{g/mL}$ (4-10 $\mu\text{g/mL}$), $C_{min2} = 22,8 \mu\text{g/mL}$ (4-10 $\mu\text{g/mL}$), $C_{min3} = 23,8 \mu\text{g/mL}$ (4-10 $\mu\text{g/mL}$). Las figuras 32 y 33 muestran los cromatogramas.

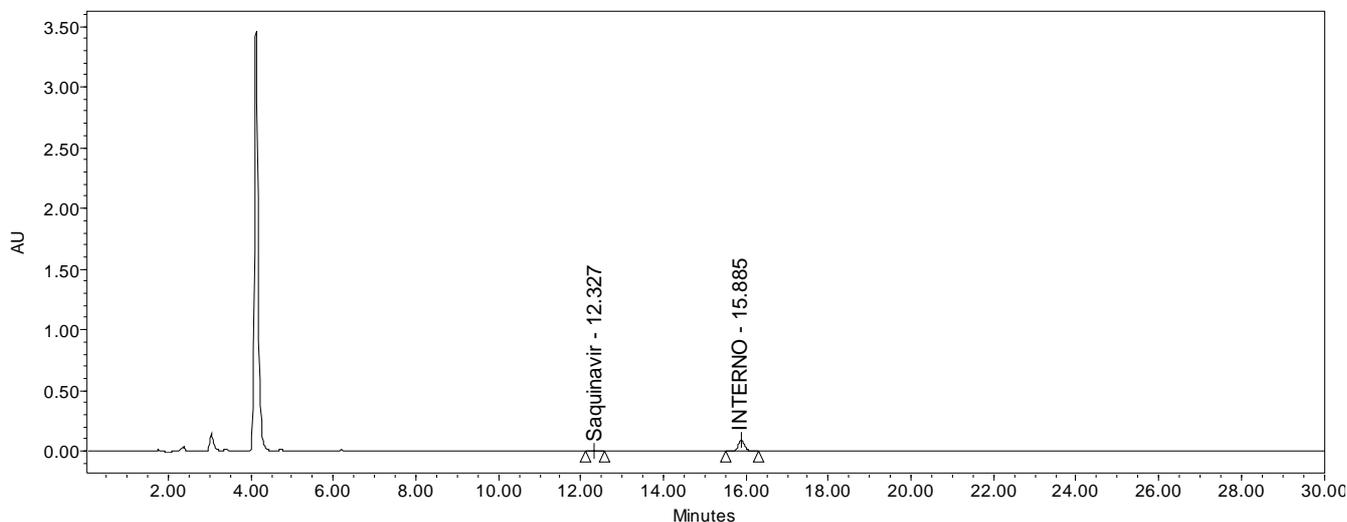


Figura 32. Cromatograma que muestra los valores de C_{min} predosis de SQV y RTV, en este caso indetectables.

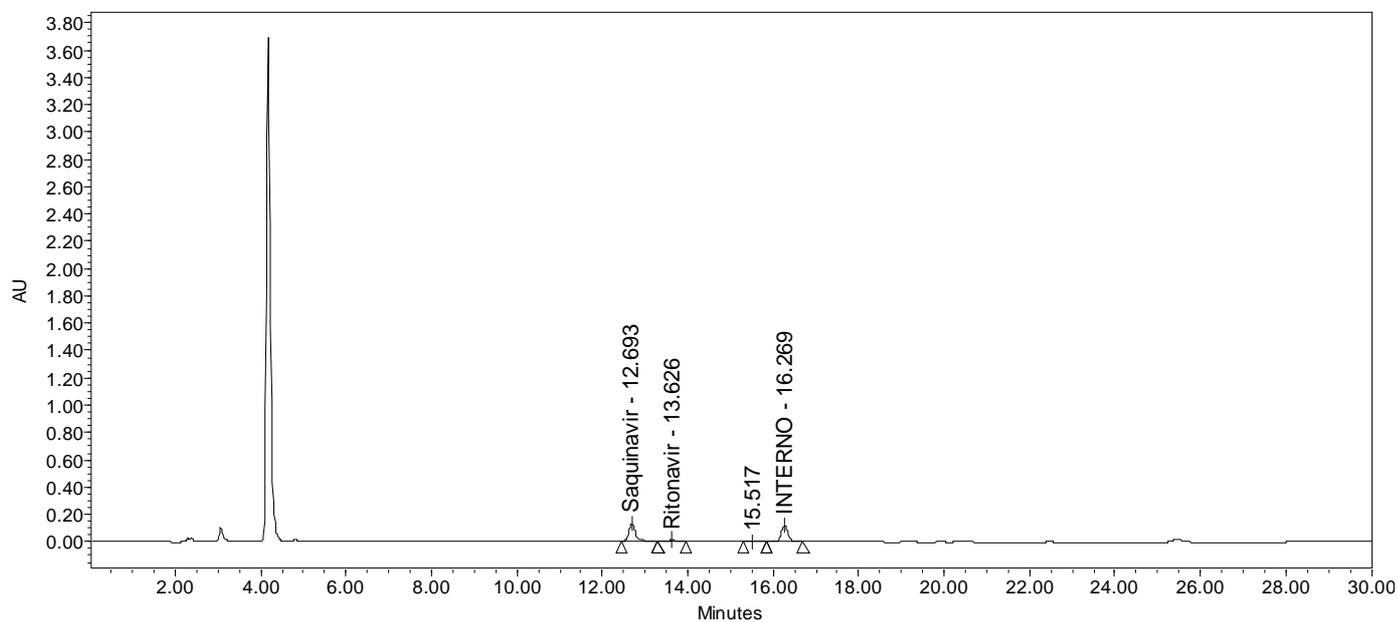


Figura 33. Cromatograma que muestra los valores de C_p a las 4h postdosis de SQV y RTV. SQV = $1,02 \mu\text{g/mL}$, RTV = $0,41 \mu\text{g/mL}$

Ante esta situación, se cambió RTV y SQV por ATV, a dosis 400 mg/24h asociado a ddi y 3TC, y la CBZ se sustituyó por oxcarbazepina (OXC) a dosis de 600 mg/12h asociado al levetiracetam. A los dos meses, la evolución neurológica fue satisfactoria. La progresión de la infección por el VIH también era satisfactoria, mostrando un recuento de linfocitos T CD4 589 cel/mm³ y una CV indetectable, aunque la MT del ATV mostró una C_{min} < 0,05 µg/L (0,15-0,8 µg/mL) y un AUC= 8,35 µgxh/L. La figura 34 y 35 muestran el AUC y cromatograma respectivamente.

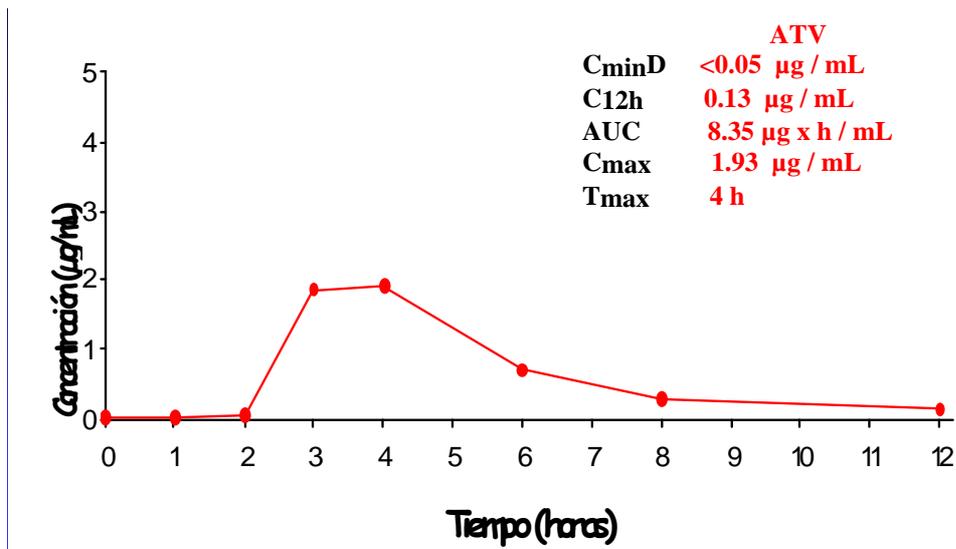


Figura 34. AUC de ATV

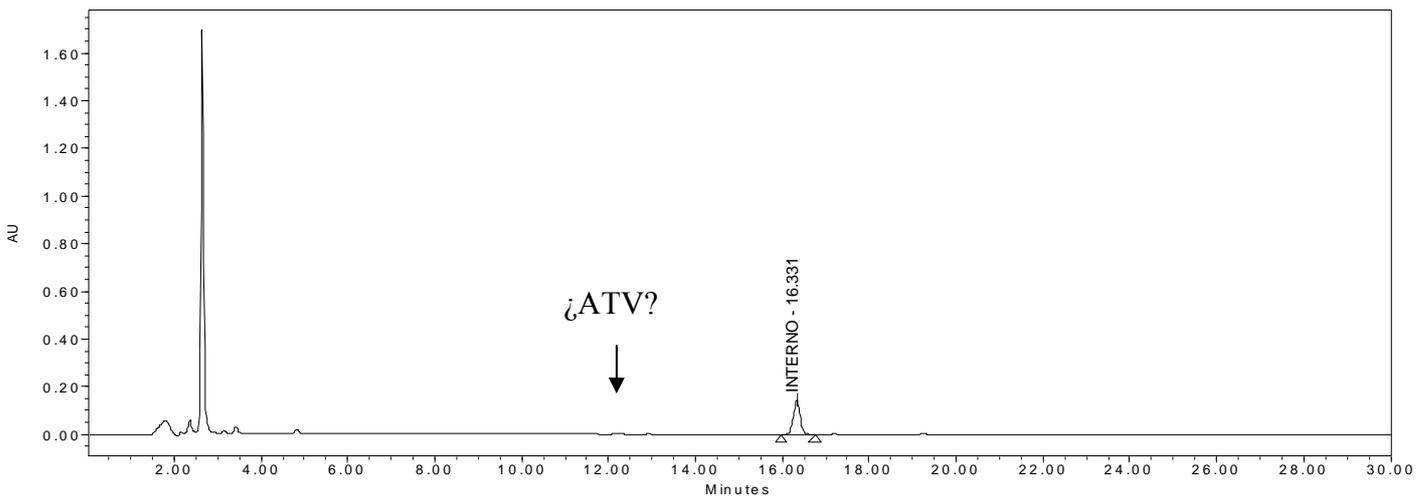


Figura 35. Cromatograma en el que se muestra la ausencia del ATV

Ante la falta de Cp adecuadas, se decidió sustituir el ATV por LPV y RTV a dosis de 400 mg y 100 mg/12h respectivamente. Al mes de este nuevo tratamiento, la MT del paciente mostró para el LPV una Cmin= 4,1 µg/mL (1- 4 µg/mL) y para el RTV la Cmin= 0,4 µg/mL (figura 36). No se determinaron las Cp de OXCBZ, aunque la evolución neurológica fue satisfactoria, desapareciendo la sintomatología de intoxicación por CBZ.

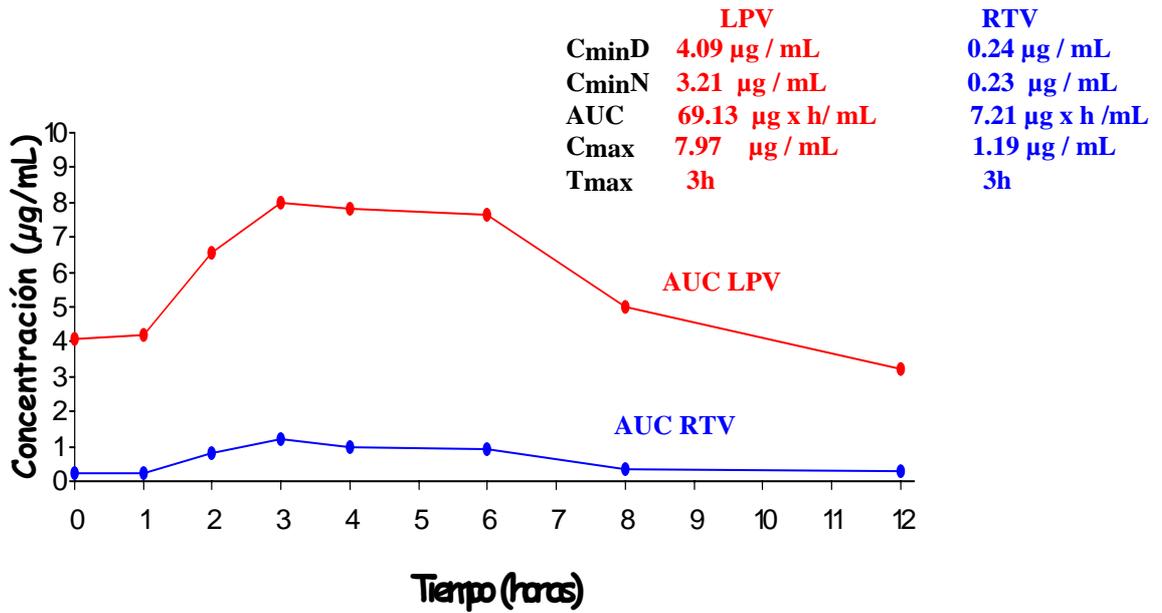


Figura 36. AUC de LPV y RTV.

4.2.2.3 *Discusión*

La CBZ es un fármaco antiepiléptico, que se metaboliza mayoritariamente a través del isoenzima CYP3A4 y en menor medida por el isoenzima CYP2C8, generando un metabolito 10,11-epoxi-carbamazepina, con actividad anticonvulsivante y que puede provocar toxicidad como el fármaco original¹⁴⁰. Otras vías metabólicas del fármaco incluyen la hidroxilación de los anillos aromáticos (25%), la n-glucoronidación del grupo carbamoil (15%) y la sustitución de los anillos que contienen grupos sulfuro (5%).¹⁴¹

La CBZ también induce el metabolismo de otros fármacos a través de los isoenzimas CYP2C y CYP3A, además de la enzima glucoronosil transferasa disfosfato, pudiendo inducir su propio metabolismo, el cual se completa y estabiliza usualmente entre las 3-5 semanas de haber establecido la pauta¹⁴². La inducción enzimática se ha puesto de manifiesto en IF con diferentes fármacos incluidos algunos casos que han generado fracaso del TARV¹⁴³. Sin duda alguna, los pacientes VIH positivos tratados con IP y CBZ son candidatos a que se generen IF entre ellos. En este caso, la primera combinación de ARV, que incluía ddI, 3TC y EFV, sólo éste último podría haber generado algún tipo de IF, ya que es un sustrato del isoenzima CYP3A4 y también un inductor⁶⁹. Así, un estudio realizado en individuos sanos tratados con EFV a dosis de 600 mg/24 h y CBZ 400 mg/24h, mostró que ambos fármacos presentaban una disminución de su AUC y Cmax, sin afectarse el metabolito 10,11-epoxi-carbamazepina¹⁴⁴. En este caso, tanto la evolución de los marcadores de la infección por el VIH, como las Cmin de la CBZ, no objetivaron este tipo de IF por inducción enzimática. Las IF por inducción e inhibición enzimática se manifestaron claramente cuando se introdujeron los IP SQV y RTV en el TARV.

El RTV es un potente inhibidor de los isoenzimas del citocromo P450, con una inhibición del CYP3A dosis dependiente⁶⁷, mientras que el efecto inhibidor de SQV es mínimo⁶⁸. Cabe destacar que la combinación de LPV/RTV genera una inhibición más débil que el RTV sólo¹⁴⁵.

La administración conjunta de los IP con la CBZ durante un mes, produjo síntomas relacionados con una posible toxicidad por sobreexposición del antiepiléptico: visión borrosa, temblores, cefalea. Estos efectos adversos se encuentran descritos en su ficha técnica ¹⁴⁰. Ante esta sospecha de IF, se realizó la MT de los tres fármacos, verificando las C_{min} elevadas del antiepiléptico, que evidenció el efecto inhibitor metabólico de los IP y a su vez las C_{min} y AUC disminuídos de estos fármacos, evidenció un posible efecto inductor metabólico de la CBZ.

La IF de los IP sobre la CBZ y el efecto tóxico por sobreexposición, está documentada por diversos casos aislados y publicados. En la tabla XXII se incluye un resumen de esta evidencia, comparada con el caso actual que se documenta (referenciado como caso II). Cabe destacar que en todos los casos se produjo un incremento de las C_{min} del antiepiléptico por encima del intervalo terapéutico y la toxicidad se evidenció entre los 2 días y 2 meses después de iniciar el tratamiento, con diversos síntomas. Las estrategias realizadas consistieron básicamente en reducir la dosis del antiepiléptico en distinta proporción, cambio del TARV o cambio del antiepiléptico con resultados satisfactorios.

En este caso, se decidió cambiar SQV y RTV por ATV a dosis de 400 mg/24h y también la CBZ se sustituyó por OXCBZ, un análogo estructural (10, 11-dihidro-10-oxcarbazepina), pero con un perfil farmacocinético diferente, ya que tanto el fármaco, como su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxiderivado: MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. Cabe destacar, que las IF descritas para este fármaco son inferiores que para la CBZ destacando ^{140,146}:

-CBZ: (IF graves): APV, ATZ, DRV, eplerenona, estradiol, estriol, estrógenos conjugados, etinilestradiol, FPV, hipérico, irinotecán, ketoconazol, levonorgestrel, LPV, NFV, noretisterona, norgestrel, posaconazol, RTV, SQV, TPV, voriconazol

-OXCBZ: estradiol, estriol, estrógenos conjugados, etinilestradiol, levonorgestrel, noretisterona, norgestrel.

No hubo datos de MT de la OXCBZ, aunque si remitió la sintomatología y la evolución neurológica fue satisfactoria. Cabe destacar que la OXCBZ presenta un perfil de toxicidad parecido a la CBZ, pero posiblemente, debido a la menor capacidad de inhibición del ATV sobre el isoenzima CYP3A4, esta toxicidad no se manifestó. Este hecho no se ha podido confirmar con datos de MT de la OXCBZ. Por otro lado, la MT del ATV mostró unos parámetros farmacocinéticos por debajo de las C_{min} eficaces. La posibilidad de IF por efecto inductor de la OXCBZ sobre ATV es difícilmente demostrable, ya que el ATV, si no está potenciado con RTV, puede presentar unas C_p infraterapéuticas y en pacientes previamente tratados, actualmente se ha demostrado que el ATV se ha de asociar a RTV⁶³. En el siguiente apartado se ha considerado cumplimentar la EPIF de Horn para objetivarlo.

El nuevo cambio del TARV que se realizó, introdujo el LPV y RTV que sustituyó al ATV. En este caso, no se apreció efecto inductor de la OXCBZ sobre los IP, ya que los resultados de la MT fueron satisfactorios (figura 36). Esto puede ser debido a que la asociación LPV/RTV genera una inhibición inferior que si se utiliza el RTV por separado. No hubo tampoco sintomatología de toxicidad por sobreexposición del antiepiléptico, aunque no hay datos de MT. Para la MT de la OXCBZ, se determina su metabolito 10-hidroxi-carbacepina, que debe estar incluido en el intervalo terapéutico de 10 – 35 µg / mL¹⁴⁷.

En ningún momento se pensó que el levetiracetam podría haber participado en alguna de las IF, ya que su metabolismo mayoritario es por hidrólisis enzimática del grupo acetamida, no mediado por las isoformas del citocromo P450 hepático, generando un metabolito primario inactivo¹⁴⁸

Finalmente, cabe destacar, que este caso aporta otra opción terapéutica diferente a las evidenciadas hasta el momento, cuando se asocia CBZ a diferentes IP, sugiriendo la posibilidad de realizar el cambio por el derivado OXCBZ. Se hacen necesarios estudios de IF entre IP y este antiepiléptico, que incluyan su MT.

Estudio	Fármacos	Síntomas	Comienzo de los efectos adversos	Cp de CBZ	Pautas realizadas
Mateu de Antonio et al (2001) ¹⁴⁹	RTV 300 mg / 12h SQV 400 mg / 12h NVP 200 mg / 24h	Vértigo, temblores, desorientación, ataxia	2 días	8,3 -16,6 µg / mL*	Disminución de la dosis de CBZ, de 1200 mg a 600 mg /12h
García et al (2000) ¹⁵⁰	3TC 150 mg /12h ddI 400 mg / 24h SQV 400 mg /12h RTV 600 mg /12h	Temblores, ataxia	2 meses	6,5 - 18 µg / mL**	La CBZ utilizada a dosis de 600 mg/día se sustituyó por primidona
Kato et al (2000) ¹⁵¹	RTV 200 mg	Vértigo, vómitos	12h	9,5 - 17,8 µg / mL***	Se suspendió el RTV y la dosis de CBZ se disminuyó de 700 a 280 mg /24h
Burman et al (2000) ¹⁵²	RTV 400 mg / 12h SQV 400 mg / 12h EFV 600 mg / 24h	Ataxia	4 días	6,9 - 20,4 µg / mL	Reducción de la dosis de CBZ de 600 a 100 mg/24h
Belles et al (2006) ¹⁵³	LPV 400 mg /12 h RTV 100 mg /12h 3TC 150 mg /12h TFN 300 mg /24h NFV 1250 mg /12h	Somnolencia excesiva	9 días	9,8 - 15 µg / mL	Reducción del 33% de la dosis de CBZ (1200 mg - 800 mg)
Caso II (2009)	SQV 1500 mg / 24h RTV 100 mg / 24h ddI 250 mg / 24h 3TC 300 mg / 24h	Visión borrosa , temblores y cefalea	1 mes	8,9 - 23,8 µg / mL	Cambio de CBZ a OXCZ. Cambio de SQV y LPV por ATV

Tabla XXII. Evidencia de las IF de la carbamazepina con diversos ARV. ATV: atazanavir, CBZ: carbamazepina, ddI: didanosina, LPV: lopinavir, NFV: nelfinavir, NPV: nevirapina, OXCZ: oxcarbazepina, RTV: ritonavir, SQV: saquinavir, TFN: tenofovir, 3TC: lamivudina. Cp: concentraciones plasmáticas.

*El paciente también llevaba fenitoína, que descendió de 10,4 a 7 µg / mL

** Este paciente también tomaba fenitoína, pero las Cp no variaron significativamente

*** El paciente tomaba zonisamida, que no varió su Cp

4.2.2.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.2.4.1 Probabilidad

En este caso se ha determinado 3 IF a analizar, para cada una de los cuales se ha de cumplimentar la EPIF de Horn.

FP: SQV y RTV, FO: CBZ (tabla XXIII).

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Sí hay IF de este tipo descritas en la bibliografía. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25-28 reveló diversas referencias (tabla XXII).

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? Ambos IP, SQV y RTV, presentan actividad inhibidora del isoenzima CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? La CBZ es sustrato del CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? La administración de los tres fármacos generó la IF al mes de tratamiento. La anulación fue de los tres fármacos a la vez. Los efectos adversos por sobreexposición de la CBZ desaparecieron. Se considera que si hubo relación temporal.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó, ya que se suspendió tanto el FO como los FP de forma simultánea.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?

No se considera que pudiera haber otras causas que pudieran aumentar tanto la C_{min} de la CBZ.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó

MT de la CBZ.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? Sí, se detectaron efectos adversos por sobreexposición de la CBZ..

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o

menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).				
Directrices para la cumplimentación:				
<ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc...) 				
	Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-	¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3-	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4-	¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5-	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6-	¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7-	¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8-	¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9-	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluídas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10-	¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: 7		Altamente probable:	>8	
		Probable:	5-8	
		Posible:	2-4	
		Dudosa:	<2	

Tabla XXIII. Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para SQV, RTV como FP y CBZ como FO.

La cumplimentación de la EPIF de Horn para la IF CBZ como fármaco objeto y SQV, RTV como FP mostró un resultado de **probable**, cabe destacar que la puntuación se encuentra en el límite superior del intervalo establecido como probable.

En el caso de adaptar la modificación de la EPIF, cuando no se realiza el procedimiento de alguna de las cuestiones, en este caso las preguntas 5, 6 y 10, dado que la 5 y la 6 se encuentran correlacionadas y no pueden obviarse las dos simultáneamente, de esta manera, se adapta la EPIF tal y como se plantea en el Caso I, que genera una nueva clasificación, considerando un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

En consecuencia, el resultado obtenido de 7, sería considerado como *altamente probable*, lo que ya se intuía con la anterior clasificación, que se encontraba en el límite superior del tipo probable.

FP: CBZ, FO: SQV y RTV (tabla XXIV).

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Si hay IF de este tipo descritas en la bibliografía. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25-28 reveló diversas referencias. Además está descrito en la ficha técnica de ambos fármacos^{68,67,140}.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? La CBZ es un fármaco inductor del isoenzima CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? SQV y RTV son sustratos del isoenzima CYP3A4. La IF es consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? La administración de los tres fármacos generó la IF al mes de tratamiento. La anulación fue de los tres fármacos a la vez. Los efectos adversos por sobreexposición de la CBZ desaparecieron. Se considera que sí hubo relación temporal.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? No se considera que pudiera haber otras causas que pudieran disminuir las C_{min}, sobre todo de SQV.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT de SQV y RTV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No se evidenciaron otros efectos. Los marcadores como el recuento de linfocitos T CD4 y CV no se vieron afectados.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).

Directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc...)

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: 6	Altamente probable:	>8	
	Probable:	5-8	
	Posible:	2-4	
	Dudosa:	<2	

Tabla XXIV Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para CBZ como FP y SQV, RTV como FO.

La aplicación de la EPIF de Horn para la IF de la CBZ como FP y SQV y RTV como FO mostró un resultado de **probable**.

Si se aplican las consideraciones sobre la EPIF planteadas en el caso I y en la IF anterior, en el que se establecía una nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

Aplicando esta nueva clasificación, esta IF se consideraría igualmente como *probable*, pero en el límite superior del intervalo.

FP: OXCBZ, FO: ATV (tabla XXV).

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? La aplicación del algoritmo palnteadado en las figuras 25-28 no ha mostrado evidencia de esta IF ni en humanos ni en otro tipo de estudios.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? La OXCBZ es un fármaco inductor debil del isoenzima CYP3A4¹⁴⁶. La IF podría ser consistente en esta pregunta.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? ATV es sustrato del isoenzima CYP3A4⁶³. La IF podría ser consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? La administración de los dos fármacos generó la IF al mes de tratamiento. Se anuló el FO, manteniendo el FP. Se hace difícil el establecer una relación temporal.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó. El FO fue el que se suspendió.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? El ATV, debe ser potenciado con RTV en pacientes pretratados. Las Cmin disminuídas de ATV podrían ser por esta causa. La respuesta es afirmativa.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT del ATV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No se evidenciaron otros efectos. Los marcadores como el recuento de linfocitos T CD4 y CV no se vieron afectados.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).

Directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc...)

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
Puntuación total: 2	Altamente probable:	>8	
	Probable:	5-8	
	Posible:	2-4	
	Dudosa:	<2	

Tabla XXV. Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para OXCBZ como FP y ATV como FO.

La aplicación de la EPIF de Horn para la IF de la OXCBZ como FP y ATV como FO mostró un resultado de **dudosa**.

Si se aplica la EPIF modificada que se ha propuesto en el Caso I, en el que las cuestiones 6 y 10 no se consideran, genera una nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

Si se aplica esta nueva clasificación, esta IF se consideraría *posible*, en el límite inferior.

4.2.2.4.2 Relevancia Clínica

La cumplimentación de la EPIF de Horn generó una puntuación de probable en las dos interacciones determinadas: efecto inductor del antiepiléptico CBZ y efectos inhibidores de SQV y RTV (altamente probable para la primera IF y probable para la segunda, en el caso de considerar la modificaciones propuestas de la EPIF), Estas IF, se consideran con una relevancia clínica de nivel II, siendo necesario un ajuste de dosis del antiepiléptico o de los IP. Para ello, se propone, según la evidencia disponible, reducir entre un 30%-50% la dosis del antiepiléptico y monitorizar las Cp de este fármaco a los 3-5 días de iniciar el tratamiento con los IP. También debe realizarse MT de los IP, y ajustar las dosis si es necesario¹⁵³. La opción de sustituir la CBZ por OXCBZ, también podría ser adecuada, tal y como se muestra en este caso, aunque sería necesaria más evidencia que justifique esta opción terapéutica para evitar la IF.

Para la IF entre OXCBZ y ATV, propone una relevancia clínica de riesgo no determinado. Hace falta más evidencia que verifique si realmente estos dos fármacos pueden generar una IF.

4.2.3 Caso Clínico III

4.2.3.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Paciente varón de 43 años de edad VIH positivo, adicto a drogas por vía parenteral, hepatitis C positivo, (genotipo 1b). Controlado desde el año 2002 en nuestro centro y en tratamiento TARV previo con d4T, 3TC y EFV con buena respuesta.

El paciente suspendió el TARV por decisión propia en el año 2005. En el 2007 ingresa en el Centro por sintomatología de fiebre de un mes de evolución, de predominio nocturno, con sudoración profusa, anorexia y pérdida de peso en ese último mes, además de presentar cefalea desde hace 7 días. Anteriormente no había presentado ninguna infección oportunista.

En el momento de la exploración el paciente refiere cefalea hemicraneal de predominio frontal que empeora con el decúbito. También refiere náuseas y vómitos ocasionales asociados a la cefalea. La exploración física revela adenopatías periféricas. Se cursaron las siguientes pruebas complementarias: analítica general, hemocultivos, TAC craneal y se realizó una punción lumbar (PL). De los resultados destaca: Hb 13,1 g/dL, hematocrito 37 %, volumen corpuscular medio de 96 fL, leucocitos 3800/L (14% linfocitos), plaquetas 71000/L, INR 1,65 y T. de quick un 57%. El hemocultivo fue positivo para *Cryptococcus neoformans*. El TAC craneal reveló algunas alteraciones no específicas y la PL mostró un LCR transparente de color ambarino con una presión de 260 mmH₂O que dió positivo al antígeno (Ag) del criptococo.

Se establecieron los siguientes diagnósticos: meningitis por *Cryptococcus neoformans*, infección por VIH, hepatopatía por VHC genotipo 1 y exadicto a drogas de abuso del tipo opiáceos y cocaína, que desde que empezaron los síntomas del ingreso, había abandonado. En la exploración neurológica, el paciente mostró un Glasgow de 15, sin alteraciones cognitivas ni síndrome motor. Tampoco presentó síndrome de abstinencia. Se solicitó interconsulta a psiquiatría para el control de la adicción a drogas de abuso.

Debido al diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B 0,7 mg/kg/24 y flucitosina 25 mg/kg/6h en perfusión intravenosa (PIV). También se transfundieron plaquetas. No había datos de

los marcadores de evolución por la infección por VIH. Se decidió esperar a restaurar de nuevo el TARV hasta que se produjera una mejoría de la meningitis fúngica.

A los dos días del ingreso, el paciente presentaba fiebre y cefalea. El tratamiento con anfotericina B generó efectos adversos asociados a su administración, como escalofríos y temblores, que remitieron con la administración de metilprednisona 40 mg en PIV 30 minutos antes de la administración.

A los 7 días, los resultados del antifungigrama mostraron que el *Cryptococcus neoformans* era sensible a: anfotericina B, flucitosina, fluconazol y voriconazol. El cultivo del LCR dió positivo al Criptococo. La CV fue de 1.100.000 copias/mL y el recuento de linfocitos T CD4 fue de 7 cel/mm³.

Dos semanas después de comenzar el tratamiento antifúngico, la evolución clínica del paciente fue satisfactoria, sin fiebre ni cefaleas. Se decidió dar el alta al paciente y realizar controles en Hospital de Día. Para continuar el tratamiento antifúngico se suspendió la anfotericina B y flucitosina y se inició tratamiento con voriconazol 200 mg/12h por vía oral. Debido a que en la analítica al alta destacaron unos valores de transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina elevadas (AST= 66 UI/L, ALT= 59 UI/L, γ GT= 133 UI/L) que generaron indicios de afectación hepática posiblemente por el tratamiento antifúngico, se decidió esperar a controlar la función hepática para comenzar el TARV. Se realizó una PL de control que mostró un líquido transparente con una presión de 10 260 mmH₂O, Ag criptococo positivo, proteínas=29 mg/dL, leucocitos= 12 cel / μ L.

A la semana de control en el Hospital de Día, la analítica se normalizó en los valores de las enzimas hepáticas y se decidió iniciar el TARV que consistió en: ABC 600 mg / 3TC 300 mg cada 24 h, EFV 600 mg/24h, además de incluir trimetoprim-160 mg; sulfametoxazol - 800 mg/24 h, voriconazol 200 mg/12h, ácido fólico 15 mg / 24h y lorazepam 1 mg / 24h. Todos los fármacos administrados por vía oral.

4.2.3.2 Evolución

A los 7 días de iniciar el TARV y en un control del Hospital de Día, el paciente refiere intolerancia al EFV. En la entrevista afirma que ha comenzado de nuevo el consumo de cocaína, pactándose su anulación. A los 8 días de esta última visita el paciente acude a urgencias con síntomas de astenia, debilidad, somnolencia y deshidratación. El acompañante comenta que ha padecido en la última semana varios desvanecimientos y caídas, confirmando a pesar de su estado, una buena adherencia al TARV. De la analítica urgente destacó el valor de la CK que fue de 3940 UI/L. La orientación diagnóstica que se estableció fue: deshidratación, rabdomiolisis secundaria a las caídas, posible recidiva por meningitis criptocócica, infección por VIH e infección por VHC sin descompensación, pendiente de instaurar tratamiento antivírico. El paciente ingresó en planta, se suspendió el TARV y el voriconazol (22 días de tratamiento, de los cuales, 15 días asociado al TARV) sustituyéndose por fluconazol 400 mg/24 PIV y se inició fluidoterapia intravenosa para rehidratar. A las 48 h del ingreso se re-evalúa el tratamiento antifúngico y se sustituye el fluconazol por posaconazol a dosis de 400 mg /12h por vía oral. Se sospechó un síndrome tóxico por fármacos, en concreto por EFV, realizándose MT del ARV y también del voriconazol, a pesar de haberse suspendido anteriormente. Se inició tratamiento con clometiazol a dosis de 384 mg/8h.

A los 3 días de anulación del TARV y del voriconazol, el EFV presentó una $C_{min}= 4,61 \mu\text{g/mL}$ ($C_{min}= 1,0 - 4,0 \mu\text{g/mL}$) (figura 37) y la del voriconazol $C_{min}= 12,73 \mu\text{g/mL}$ ($C_{min}= 1,0 \mu\text{g/mL} - 5,5 \mu\text{g/mL}$). Ante estos resultados y la sintomatología que presentaba el paciente, se diagnosticó de síndrome confusional por EFV. El paciente todavía presentaba alucinaciones, déficit de memoria, inquietud y alteraciones del comportamiento. Se añadió risperidona a dosis de 1 mg/ noche por vía oral.

A los 10 días de haber suspendido el tratamiento, el EFV presentó una $C_{min}= 4,27 \mu\text{g/mL}$ (figura 38) y el voriconazol una $C_{min}= 0,46 \mu\text{g/mL}$. El paciente empezó a presentar mejoría neurológica. Se inició un nuevo TARV con: ABC 600 mg/24 h, 3TC 300 mg/24 h, FPV 1400 mg/24 h y RTV 100 mg/24 h. Como tratamiento antifúngico se utilizó posaconazol 400 mg/12 h vía oral. El paciente se dió de alta y se controló en el Hospital de Día.

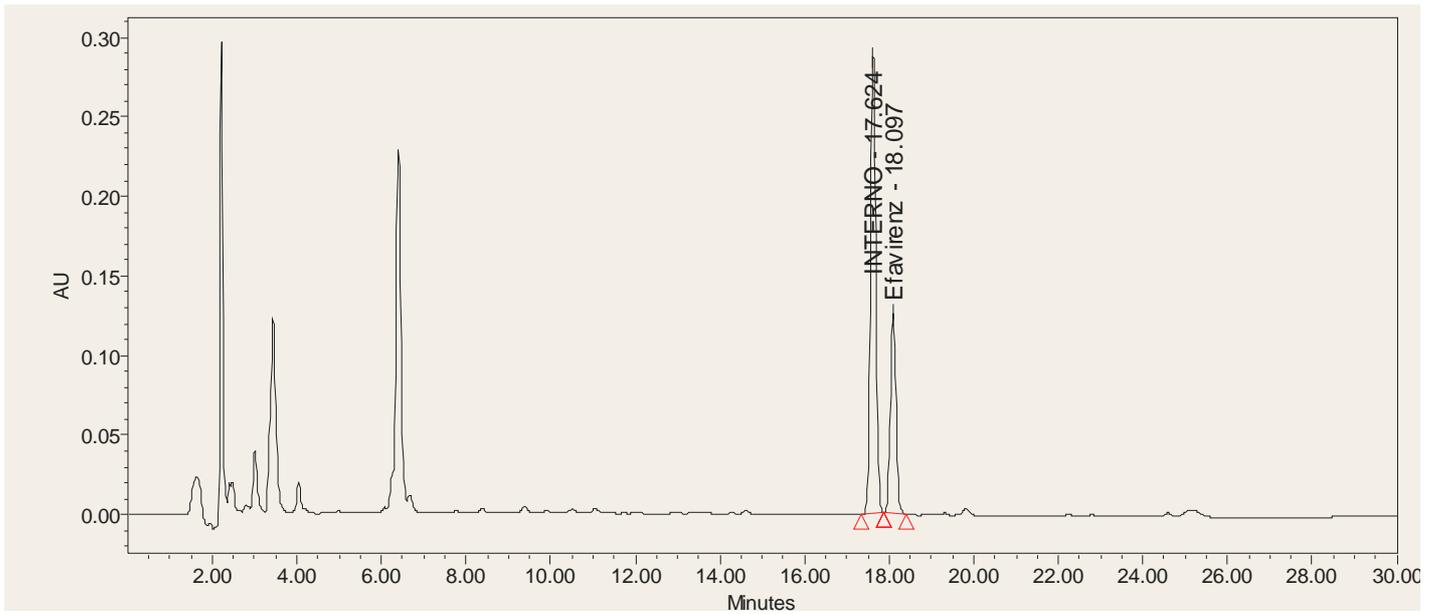


Figura 37. Cromatograma que muestra la C_{min} de EFV a los 3 días de anulación del tratamiento. $C_{min} = 4,61 \mu\text{g/mL}$

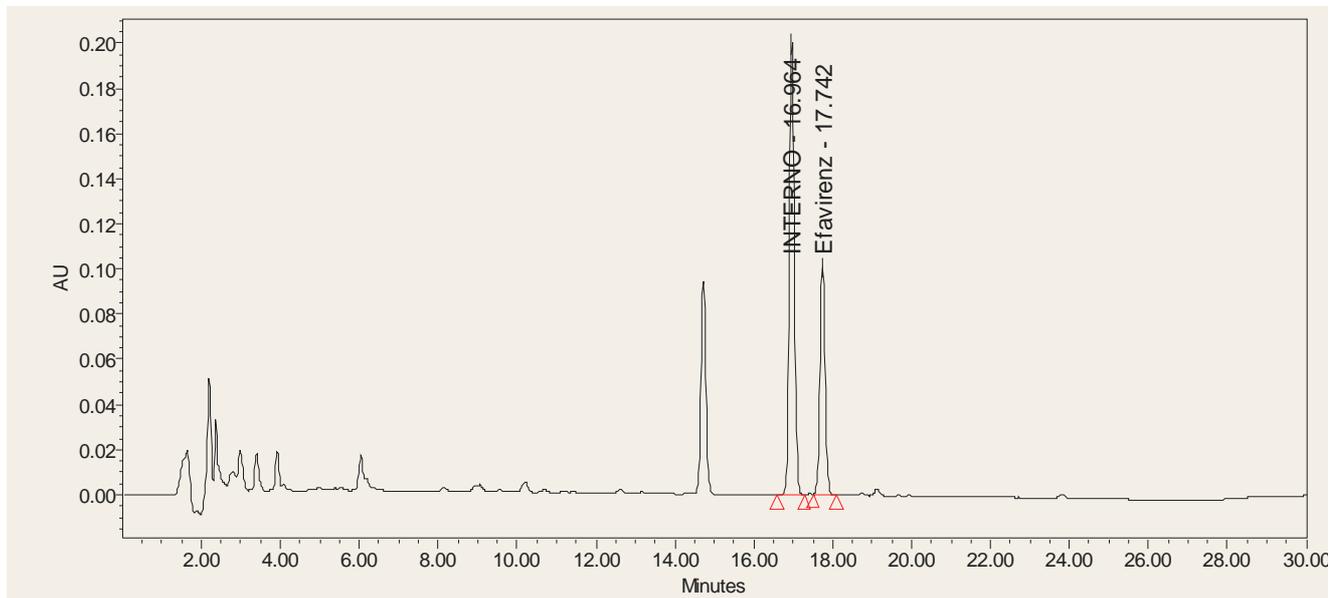


Figura 38. Cromatograma que muestra la C_{min} de EFV a los 10 días de anulación del tratamiento. $C_{min} = 4,27 \mu\text{g/mL}$

A los siete días después, en Hospital de Día se determinan las Cp de FPV (expresadas como APV) con resultados de 0,68 $\mu\text{g/mL}$ (Cmin eficaz 0.4-1.2 $\mu\text{g/mL}$) y para el RTV indetectable (figura 39).

Quince días después las Cp se determinan de nuevo tanto para FPV (expresadas como APV) y RTV siendo de 0,41 y 2,7 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente (figura 40).

A los 3 meses de tratamiento, la evolución general fue satisfactoria, con una CV indetectable y un recuento de linfocitos T CD4 de 56 cel/mm^3 .

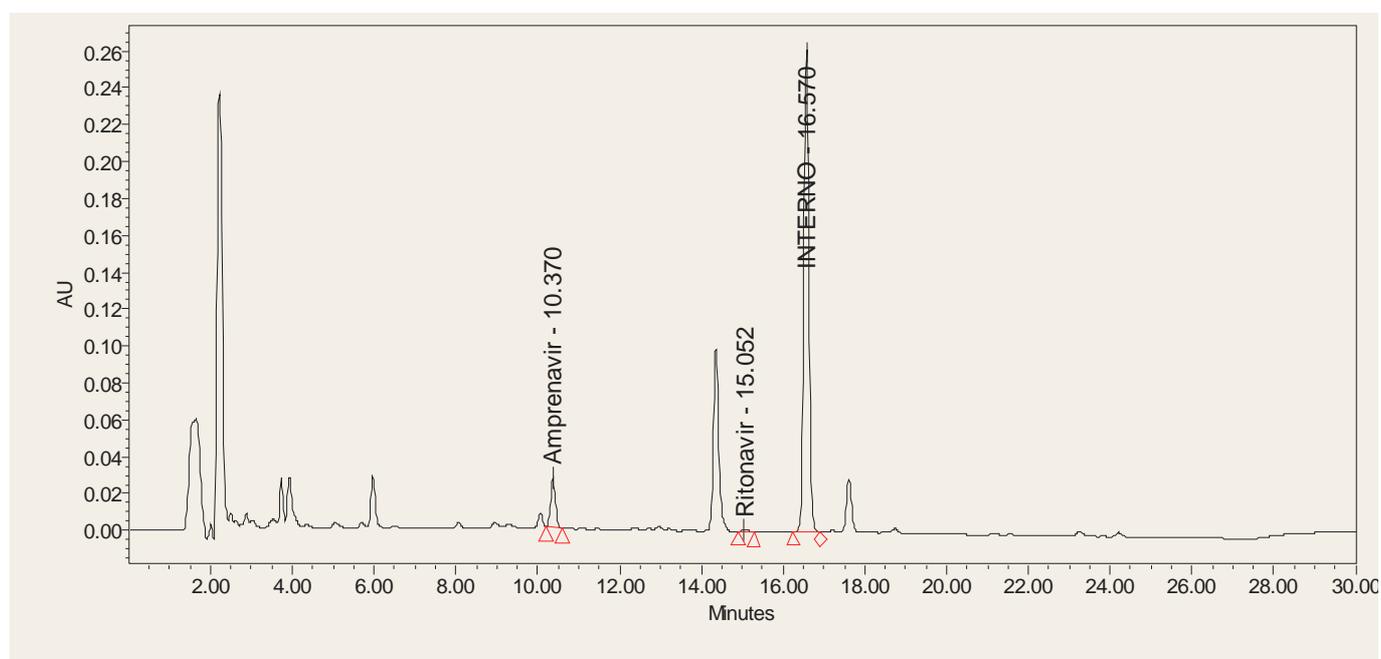


Figura 39. Cromatograma que muestra las Cmin de APV y RTV. APV Cmin= 0,68 $\mu\text{g/mL}$, RTV Cmin < 0,05 $\mu\text{g/mL}$

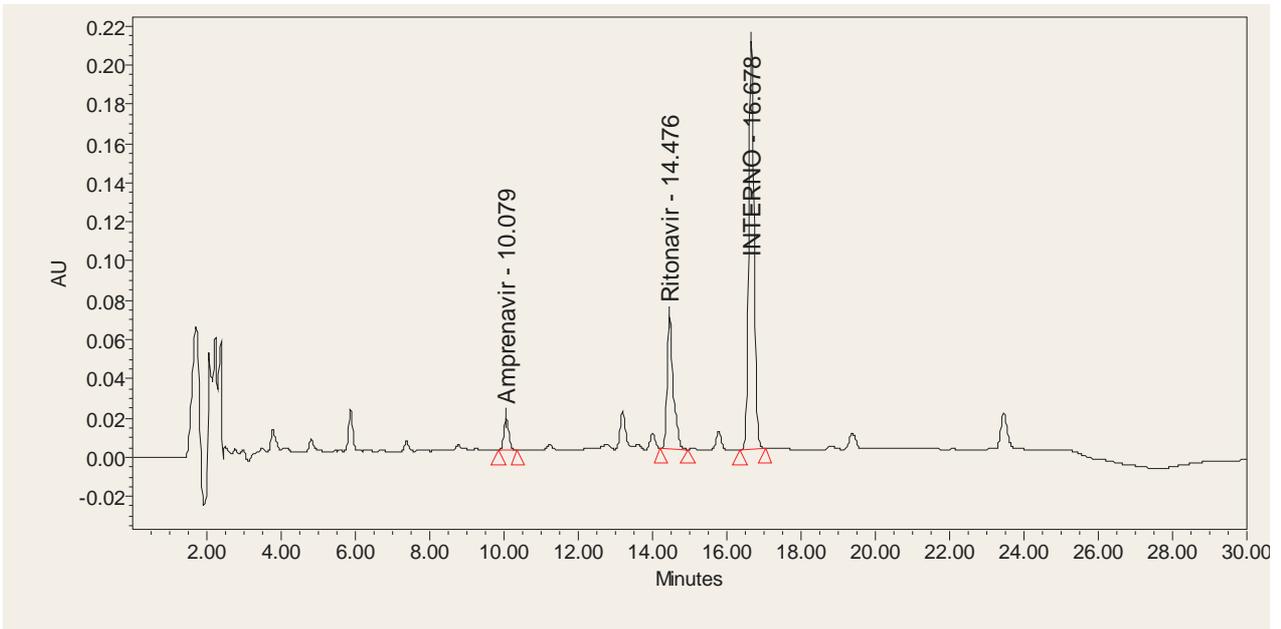


Figura 40. Cromatograma que muestra las Cmin de APV y RTV. APV Cmin= 0,41 $\mu\text{g/mL}$, RTV Cmin= 2,7 $\mu\text{g/mL}$

4.2.3.3 *Discusión*

Este caso muestra dos IF; el efecto inhibitor del voriconazol sobre el EFV y un posible efecto inhibitor del EFV sobre el antifúngico, destacando la toxicidad que se produjo por las elevadas Cp de EFV, que requirió incluso el ingreso hospitalario del paciente.

El EFV es un NN, que se metaboliza a nivel hepático. Es un sustrato del isoenzima CYP3A4 y del CYP2B6, con capacidad inhibitora *in vitro* e inductora *in vivo* del CYP3A4 (tabla IV, ver página 32). También tiene capacidad inhibitoria de los isoenzimas CYP2C9, y CYP2C19⁶⁹. Este ARV es un fármaco con elevado riesgo de IF, principalmente por su capacidad inductora y en menor proporción por su actividad inhibitora¹⁵⁴. Entre estas IF se incluyen ciertas drogas de abuso. En este caso, el paciente refirió consumo de cocaína estando en tratamiento con EFV, manifestando intolerancia al ARV. Se ha descrito que el EFV, al inducir el metabolismo de la cocaína, que se metaboliza a través del CYP3A4, puede aumentar la producción de norcocaína, un metabolito que contribuye a la toxicidad de la droga, por lo que siempre debe evitarse su asociación²⁶. El paciente mostró un compromiso del abandono de la misma y no se mostraron más datos en la historia clínica que pudieran sugerir una IF documentada con esta droga de abuso. Los efectos psiquiátricos que se manifestaron más tarde, fueron asociados a la toxicidad propia del EFV.

Entre las reacciones adversas más frecuentes del EFV se incluyen erupciones cutáneas, síntomas psiquiátricos y trastornos del sistema nervioso central. Éstos últimos incluyen: mareos, insomnio, somnolencia, alteraciones de la concentración y sueños anormales. Estos efectos presentan una incidencia aproximada de un 20%, se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras 2–4 semanas. Cabe destacar que están asociados a un incremento de las Cp del EFV⁶⁹. La evolución clínica del paciente, mostró síntomas graves en el sistema nervioso central que hicieron sospechar toxicidad por el fármaco, que acabó confirmándose con los valores elevados de la Cmin del EFV incluso a los diez días de suspender el tratamiento, lo que evidenció un potente efecto inhibitor por parte del voriconazol.

El voriconazol es un antifúngico triazólico, derivado del fluconazol, con un amplio espectro sobre diversas especies de hongos. Presenta buena biodisponibilidad por vía oral, siendo de un 85%. Se metaboliza ampliamente a nivel hepático, con un aclaramiento dosis-dependiente¹⁵⁵.

El principal isoenzima que metaboliza mayoritariamente este antifúngico es el CYP2C19, seguido del CYP3A4 y en menor proporción por CYP2C9¹⁵⁶. Estos 3 isoenzimas son también inhibidos por el propio voriconazol¹⁵⁷, siendo el CYP3A4 uno de los que también metaboliza el EFV. Se ha evidenciado la capacidad inhibitoria de los azoles de los distintos isoenzimas del citocromo P450 (figura 41).

Esta IF es compatible con la descrita en la ficha técnica, en la cual se indica la necesidad de disminuir la dosis del EFV hasta una 50 % (300 mg/24h) cuando se asocia a voriconazol¹⁵⁷.

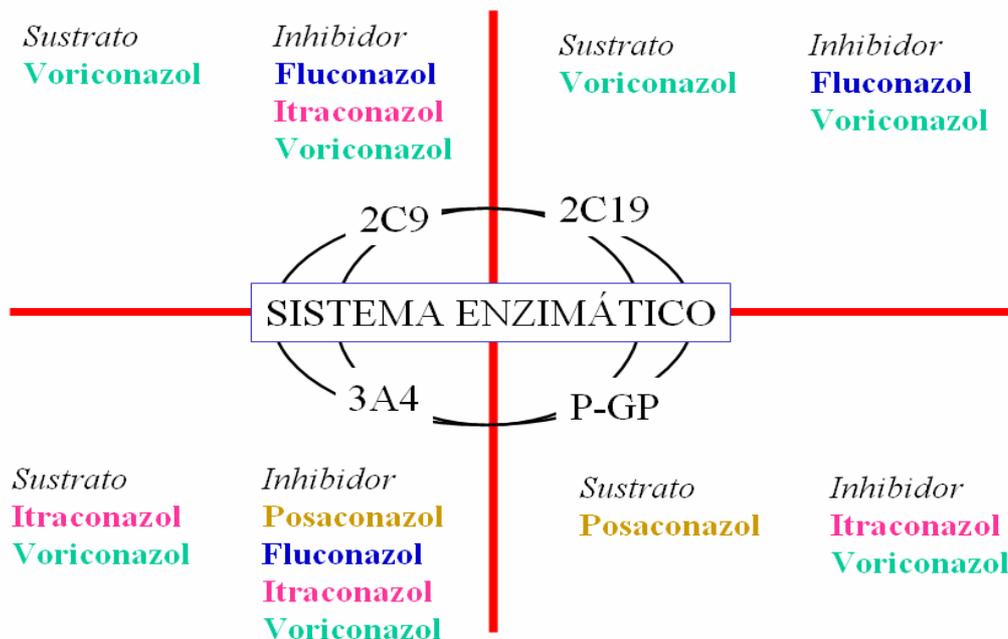


Figura 41. Clasificación de los antifúngicos según su capacidad de inhibición, inducción o si son sustratos de las isoenzimas CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 y la glicoproteína P.

El efecto del EFV sobre el voriconazol es controvertido, y en este caso paradójico. La MT de voriconazol mostró una C_{min} aumentada, incluso a los diez días de haber suspendido el tratamiento, cuando es de esperar un efecto inductor, con una C_{min} disminuída. Así, la evidencia muestra que la asociación de ambos fármacos, puede producir una disminución de la biodisponibilidad del antifúngico¹⁵⁷. Un estudio realizado en voluntarios sanos, mostró que la administración conjunta de EFV y voriconazol a dosis de 400 mg/ 24h, una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario, el EFV producía una disminución del C_{max} y AUC del antifúngico en una media del 61% y 77% respectivamente. Por otro lado el voriconazol producía un aumento del C_{max} y AUC del EFV en una media del 38% y 44% respectivamente¹⁵⁸. La ficha técnica del voriconazol, contraindica la asociación a dosis estándares, recomendando dosis de 400 mg/12h del antifúngico asociado a EFV (incremento del 50%)¹⁵⁷.

Cabe destacar que se ha descrito una amplia variabilidad interindividual en la farmacocinética del voriconazol, debida sobre todo al polimorfismo genético del isoenzima CYP2C19 genera pacientes con una “pobre metabolización” por esta vía. En estos casos es el isoenzima CYP3A4 el que mayoritariamente, por inducción o inhibición, modulará el metabolismo del voriconazol y las posibles IF de éste fármaco¹⁵⁹. Este el principal mecanismo que se ha descrito para las diferentes IF de este antifúngico, sin embargo, este caso plantea la hipótesis de que en el paciente la vía metabólica principal del antifúngico se realizara mayoritariamente por el isoenzima CYP2C19, y que fuera el efecto inhibitor del EFV sobre éste isoenzima, el que hubiera generado la IF, con un incremento elevado de la C_{min} del voriconazol. Este aumento produciría una inhibición importante del isoenzima CYP3A4 que también influiría en el EFV, aumentado su C_{min} hasta alcanzar concentraciones tóxicas, que se manifestaron en el paciente. Para objetivar aún más esta hipótesis, podrían haberse realizado los polimorfismos del citocromo P450 y del isoenzima CYP2C19, prueba que no se realizó.

En este caso, la MT de ambos fármacos habría sido una opción adecuada para prevenir o atenuar las IF descritas. Este hecho se ha evidenciado muy recientemente en un caso publicado. *Carbonara et al*¹⁶⁰ describen un caso de un paciente con meningitis por *Criptococo* y cirrosis hepática secundaria a una infección por Hepatitis C, que estuvo en tratamiento con voriconazol y EFV, y que se realizó MT de forma continuada a partir de que ambos fármacos alcanzaran el estado de equilibrio estacionario. El paciente inició el tratamiento con dosis de 600 mg/24h de EFV por vía oral y 400 mg/12 de voriconazol PIV (según recomendaciones para pacientes con cirrosis hepática). Durante este periodo, la Cmin de EFV estuvo elevada en las diferentes MT realizadas (mínima Cmin= 4,7 µg/mL – máxima Cmin = 6,5 µg/mL) y las de voriconazol se mantuvieron dentro del intervalo terapéutico (mínima Cmin =2,3 µg/mL - máxima Cmin= 2,84 µg/mL). Cuando el voriconazol se pasó a vía oral ajustando las dosis a 200 mg/12h y el EFV a 300 mg/ 24h, fue cuando las concentraciones de ambos fármacos se normalizaron en las dos determinaciones posteriores; 3,4 - 1,8 µg/mL para el EFV y 1,9 - 0.8 µg/mL para el voriconazol. El EFV mostró toxicidad inicialmente, que se manifestó en los enzimas hepáticos aumentados y síntomas compatibles con neuropatía periférica, pero que remitió cuando se normalizaron sus Cmin. Los autores concluyen en la necesidad de MT de ambos fármacos cuando se administran conjuntamente en esta población de pacientes: VIH positivos y con cirrosis hepática.

En nuestro caso, la MT sólo se realizó cuando hubo indicios de toxicidad por el EFV. Cabe destacar, que las recomendaciones actuales no obligan a realizar la MT de ambos fármacos cuando se administran conjuntamente, aunque si al ajuste de dosis, que puede ser una estrategia insuficiente, sobre todo debido a la amplia variabilidad interindividual.

4.2.3.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.3.4.1 Probabilidad

En este caso se ha determinado 2 IF a analizar, para cada una de las cuales se ha de cumplimentar la EPIF de Horn.

FP: voriconazol, FO: EFV (tabla XXVI).

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Sí que hay descrito en la bibliografía diversos casos de esta interacción. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25-28 reveló varias referencias de esta IF descrita en humanos^{157,158,159,160}.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? En este caso el FP es el voriconazol, que presenta actividad inhibidora del CYP3A4^{157, 159}. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? El EFV es sustrato del isoenzima CYP3A4⁶⁹. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? Los síntomas psiquiátricos comenzaron a los 15 días del tratamiento conjunto. Anteriormente no se habían documentado efectos adversos de este tipo. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó, ya que se suspendieron los dos fármacos a la vez.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó, no se readministraron de nuevo los dos

fármacos. Se hizo un cambio del tratamiento antifúngico y del TARV: a posaconazol y FPV asociado a RTV respectivamente.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?

En este caso se desconoce si podía haber otras causas.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?

La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT del EFV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?

Los síntomas psiquiátricos están relacionados con la intoxicación por EFV. La respuesta es afirmativa.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?

Esta acción no se realizó.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).

Directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc....)

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
<p>Puntuación total: 6</p> <p>Altamente probable: >8</p> <p>Probable: 5-8</p> <p>Posible: 2-4</p> <p>Dudosa: <2</p>			

Tabla XXVI Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para el voriconazol como FP y EFV como FO

La aplicación de la EPIF de Horn para la IF del voriconazol como FP y EFV como FO mostró un resultado de **probable**.

Cabe destacar, que si se aplican las consideraciones y modificaciones sobre la EPIF planteadas en los casos anteriores, en las que las cuestiones 6 y 10 se suprimen, y se establece una nueva clasificación, considerando un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

La IF se consideraría igualmente como *probable*, pero en el límite superior del intervalo.

FP: EFV, FO: Voriconazol (tabla XXVII).

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? La aplicación del algoritmo de las figuras 25-28, no mostró casos descritos en humanos en los que se incrementen las Cp de voriconazol tras la administración de EFV.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? En este caso el FP es el EFV, que presenta actividad inhibitoria del CYP2C19¹⁵⁹. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? El voriconazol es sustrato del isoenzima CYP2C19⁶⁹. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? No se puede contestar, no se sabe en que momento pudo incrementarse la Cmin del voriconazol, que se mostró elevada junto con la del EFV, cuando se suspendió el tratamiento.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó, ya que se suspendieron los dos fármacos a la vez.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó, no se readministraron de nuevo los dos fármacos. Se hizo un cambio del tratamiento antifúngico y del TARV: a posaconazol y FPV asociado a RTV respectivamente.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? En este caso se desconoce si podía haber otras causas.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT del Voriconazol.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No se documentó toxicidad por voriconazol.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).

Directrices para la cumplimentación:

- Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global.
- Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción.
- Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc....)

Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
<p>Puntuación total: 3</p> <p>Altamente probable: >8</p> <p>Probable: 5-8</p> <p>Posible: 2-4</p> <p>Dudosa: <2</p>			

Tabla XXVII Resultado de la aplicación del algoritmo de Horn para el EFV como FP y voriconazol como FO.

La aplicación de la EPIF de Horn para la IF del EFV como FP y el voriconazol como FO mostró un resultado de **posible**.

En este caso pueden aplicarse los criterios empleados en el caso I. respecto a la modificación de la EPIF. Así en la pregunta 1, se puede plantear una respuesta afirmativa, sumando un punto más, ya que puede establecerse un argumento científicamente explicable. Por otro lado, se modifica la EPIF, suprimiendo las cuestiones 6 y 10, estableciéndose la nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

Si se aplican estas modificaciones, esta IF obtendría una puntuación final de 4, y con la propuesta de la nueva escala, se clasificaría como *probable*.

4.2.3.4.2 Relevancia Clínica

Ambas IF pueden considerarse con la misma relevancia clínica, a pesar de mostrar una probabilidad distinta. Cabe destacar que ambas se consideran como probables si se aplica la EPIF modificada. A partir de estos argumentos, las dos IF se clasificarían de nivel II, ya que es obligado el ajuste de dosis de ambos fármacos y sería aconsejable realizar la MT.

4.2.4 Caso Clínico IV

4.2.4.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Paciente varón de 49 años de edad diagnosticado de infección por VIH desde mayo de 1993 y controlado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas desde 1996. Hasta el momento no había padecido enfermedades oportunistas. En el momento del estudio presentaba, además, las siguientes patologías:

- a) Hepatopatía Crónica por VHC sin descompensaciones
- b) Trombosis Venosa de extremidad inferior izquierda con éstasis venoso y edema residual importante con límite de ambulación
- c) Trastornos de la personalidad con sintomatología ansioso-depresiva.

El paciente se controla en consultas externas desde hace 13 años. Durante ese período, los esquemas del TARV, la evolución del recuento de linfocitos T CD4 y CV se muestra en la tabla XXVIII.

TARV	CV (copias / ml)	Linfocitos T CD4 (cel / μ L)
ZDV 250 mg/ 12h + ddi 200 mg /12 h	130.000	73
ZDV 250 mg/ 12h + SQV 600 mg / 8h + 3TC 150 mg / 12h	130.000	80
ZDV 250 mg/ 12h + 3TC 150 mg / 12h + IDV 800 mg /8h	280.000	68
d4T 60 mg /12h + NVP 200 mg/12h * + NFV 1250 mg/12h	280.000	70
d4T 60 mg /12h + 3TC 150 mg / 12h + SQV 1000 mg /12h + NFV 1250 mg /12h	280.000	90
ddi 200 mg /12 h + IDV 800 mg/12h + EFV 600 mg/24h + RTV 200 mg/12h	< 80	200
T-20 80 mg /12 h + ATZ 300 mg/24h + RTV100 mg/24h + ddi 400 mg /24 h	<50	700
T-20 80 mg /12 h + TPV 500 mg/12 h + RTV 200 mg/12 h + SQV 1000 mg/12h	<50	742

Tabla XXVIII. Evolución del TARV del caso clínico IV. * Se retira NVP por reacción alérgica

En el momento del estudio, el paciente se encontraba tratado con la última pauta de tratamiento indicada en la tabla XXVIII.

4.2.4.2 Evolución

Dado el posible efecto inductor del TPV, y con el fin de evaluar las Cp del resto de IP, se realizaron curvas farmacocinéticas de los tres fármacos. Los resultados mostraron: AUC SQV= 1,89 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, AUC RTV= 64 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ y AUC TPV= 521 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Las Cmin fueron 0,13 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 25,88 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para SQV, RTV y TPV respectivamente. La Cmax a las 3 h fueron: 0,21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0,61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 63,74 $\mu\text{g}/\text{mL}$, para SQV, RTV y TPV respectivamente (Figuras 42 y 43).

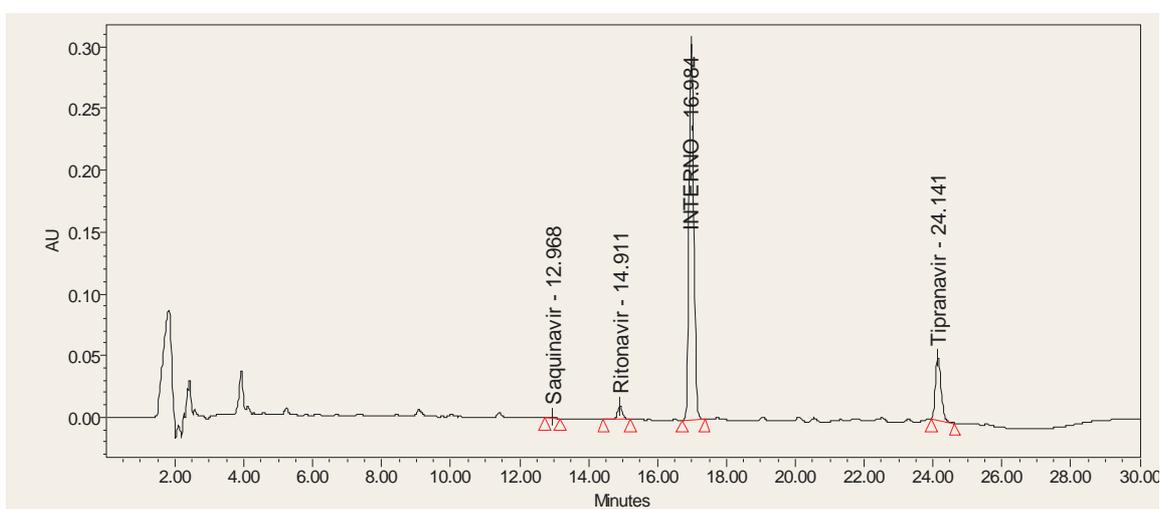


Figura 42. Curva TPV-SQV-RTV Cmin (pre-dosis). SQV= 0.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$, RTV= 0.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TPV= 25.88 $\mu\text{g}/\text{mL}$

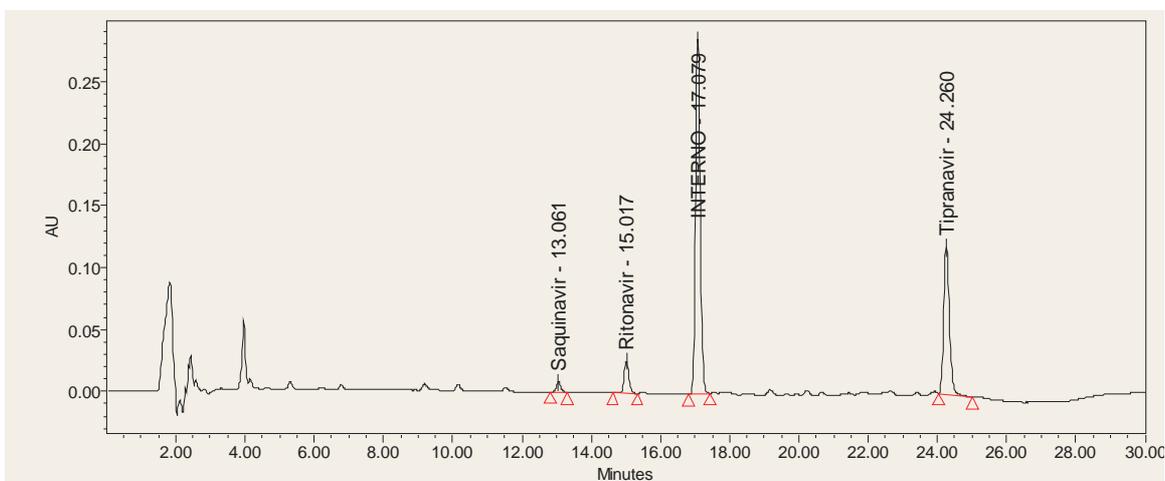


Figura 43. Curva TPV-SQV-RTV C3h post-dosis SQV= 0.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, RTV= 0.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$, TPV= 63.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

No se realizó ningún cambio, se continuó con la misma pauta. El paciente refería buena respuesta clínica, con una adherencia correcta al tratamiento.

Actualmente, tras un año de tratamiento con la pauta anterior, debido a efectos adversos del tipo lipodistrofia e hiperlipidemia se ha cambiado el tratamiento a RTG 400 mg /12h, DRV 600 mg /12 h y RTV 100 mg /12 h.

4.2.4.3 Discusión

El TPV es un sustrato, un inductor y un inhibidor débil del isoenzima CYP3A4. Estudios *in vitro*, muestran que TPV también actúa como un inhibidor de los isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. El efecto neto potencial de la asociación TPV/RTV en el isoenzima CYP2D6 es la inhibición, ya que RTV es también un inhibidor de este isoenzima. También se ha comprobado que la asociación de ambos fármacos genera una capacidad inductora sobre los isoenzimas CYP1A2 y en menor grado del isoenzima CYP2C9¹⁶¹. La administración conjunta de TPV/RTV con otros fármacos metabolizados por estos isoenzimas, pueden alterar tanto las Cp de TPV como la de los otros fármacos¹⁶².

Un estudio en voluntarios sanos mostró que la administración conjunta de TPV/RTV a dosis de 500 mg /200 mg cada 12h, produjo una inducción significativa del isoenzima CYP1A2 y ligera del CYP2C9. Se observó una potente inhibición del CYP2D6 y de CYP3A4 hepático e intestinal. La actividad de la glicoproteína-P se inhibió significativamente después de la primera dosis, pero hubo una ligera inducción en el estado de equilibrio estacionario¹⁶¹.

En lo que se refiere a los efectos sobre el isoenzima CYP3A4, es difícil predecir el efecto neto de TPV/RTV sobre los fármacos sustratos de este isoenzima, variando en función de la afinidad a este isoenzima del fármaco administrado conjuntamente con los ARV. Los inductores pueden disminuir la biodisponibilidad de TPV/RTV, mientras que los inhibidores, pueden aumentarla. Así, se ha realizado un estudio con otros IP, en el que se comprobó que la administración conjunta de TPV/RTV produjo una reducción del 55%, 70% y 78% en la C_{min} de APV, LPV y SQV respectivamente. La ficha

técnica de TPV, no recomienda la administración conjunta de estos IP (APV/RTV, LPV/RTV, SQV/RTV) debido a que se desconoce la relevancia clínica de este efecto. Si a pesar de esto la asociación se considera necesaria, se recomienda especialmente la MT de las Cp de estos IP¹⁶¹.

En este caso, se valoró la posibilidad de suspender el SQV por presentar una exposición no adecuada durante el intervalo de dosis empleado comparado con un grupo control con la misma dosis de SQV y RTV sin estar asociados a TPV. Sin embargo, dado que la Cmin del SQV, parámetro de referencia utilizado por los clínicos para la modificación de la dosis, no era inferior a la Cmin eficaz, se mantuvo la misma pauta de tratamiento. Cabe destacar, que a pesar de la IF, no se modificó el tratamiento, posiblemente por la repuesta virológica adecuada con una CV indetectable y el recuento de los linfocitos T CD4 correctos. Además, el paciente refería buena tolerancia y adherencia a este tratamiento tras haber sido tratado con múltiples combinaciones de ARV.

Esta IF puede mostrar que la asociación de TPV con otros IP no genera ventajas desde el punto de vista terapéutico, ya que puede limitar las Cp del resto de IP.

En la tabla XXIX se puede consultar las IF que puede provocar la asociación TPV/RTV con el resto de ARV.

Grupo de ARV	ARV	Efectos sobre TPV	Efectos en el ARV	Recomendaciones
IP	LPV	--	↓ del Cmax, AUC y Cmin (47%, 55% y 70% respectivamente)	No administrar conjuntamente
	AMP	--	↓ del Cmax, AUC y Cmin (39%, 44 % y 55 % respectivamente)	No administrar conjuntamente
	SQV	--	↓ del Cmax, AUC y Cmin (70%, 76% y 80 % respectivamente)	No administrar conjuntamente
AN	ATV	↑ del Cmax, AUC y Cmin (8%, 20% y 59 % respectivamente)	↓ del Cmax, AUC y Cmin (57%, 68% y 81 % respectivamente)	No administrar conjuntamente
	d4T	Sin significación clínica	Sin significación clínica	No es necesario el ajuste de dosis
	TNF	↓ del AUC 9-18% (sin significación clínica)	↓ del Cmax, sin significación clínica en AUC y Cmin	No es necesario el ajuste de dosis
	3TC	Sin significación clínica	Sin significación clínica	No es necesario el ajuste de dosis
	ZDV	Sin significación clínica	↓ del Cmax de un 56-61% y ↓ AUC 33-43%	No es necesario el ajuste de dosis
	ABC	--	↓ del Cmax y AUC de un 44-52% y 35-44% respectivamente	No es necesario el ajuste de dosis
	ddi	--	Sin significación clínica	No es necesario el ajuste de dosis
	ddi (enterico)	Sin significación clínica	Puede haber IF física	Separar la administración de ambos fármacos al menos 2h
NN	NVP	Sin significación clínica	Sin significación clínica	No es necesario el ajuste de dosis
	EFV	↑ del Cmax, AUC y Cmin (117%, 94% y 71 % respectivamente)	Sin significación clínica	No es necesario el ajuste de dosis
	ETR	↑ del Cmax, AUC y Cmin (14%, 18% y 24 % respectivamente)	↓ del Cmax, AUC y Cmin de un 71%, 76% y 82% respectivamente	No administrar conjuntamente
Inhibidores de la integrasa	RTG	--	↓ del Cmax, AUC y Cmin de un 18%, 24% y -55% respectivamente	No es necesario el ajuste de dosis
Antagonistas de los receptores CCR5	MVC	--	↓ del Cmax de una 14% y ↑ AUC de un 2%	No es necesario el ajuste de dosis. Administrar con precaución

Tabla XXIX. Efectos de TPV/RTV sobre otros ARV. AN: análogo de nucleósido, ABC: abacavir, ATV: atazanavir, AMP: amprenavir, ddi: didanosina, d4T: estavudina, EFV: efavirenz, ETR: etravirin, IP: inhibidor de la proteasa, LPV: lopinavir, MVC: maraviroc, NN: no análogo de nucleósido, NVP: nevirapina, RTG: raltegravir, SQV: saquinavir, TNF: tenofovir, ZDV: zidovudina, 3TC: lamivudina.

4.2.4.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.4.4.1 Probabilidad

Aplicación de la EPIF de Horn actuando como FP: TPV/RTV y FO: SQV (tabla XXX):

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Si hay IF de este tipo descritas en la bibliografía. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25-28 reveló la IF de TPV con otros IP¹⁶¹.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? TPV/RTV presenta capacidad inductora del isoenzima CYP3A4. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? SQV es sustrato del CYP3A4. La IF es consistente en esta pregunta.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? No se puede afirmar este hecho ya que no hay datos de MT del SQV previo a la administración de TPV, y se desconoce el final de la IF, ya que ni el TPV, ni el SQV, se anularon en el momento de analizar la IF.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?
En este caso se desconoce si podía haber otras causas.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT de los ARV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No, no hubo otras evidencias que la alteración de las C_{min}, como podrían ser efectos adversos por intoxicación.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

<p>La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).</p>			
<p>Directrices para la cumplimentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc....) 			
Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
<p>Puntuación total: 4</p> <p>Altamente probable: >8</p> <p>Probable: 5-8</p> <p>Posible: 2-4</p> <p>Dudosa: <2</p>			

Tabla XXX. Resultado de la aplicación del Algoritmo de Horn para TPV/RTV como FP y SQV como FO.

La cumplimentación del EPIF de Horn generó un resultado de **posible**.

Cabe destacar, que si se aplica los criterios de la EPIF modificada, en la que se suprimen las cuestiones 6 y 10, estableciéndose la nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

La IF se clasificaría como *probable*.

4.2.4.4.2 Relevancia Clínica

La afectación del AUC del SQV, no implicó ningún tipo de cambio en el TARV. Esta IF se ha clasificado como de Nivel III, de riesgo medio, considerando que la administración de ambos fármacos puede generar falta de eficacia, lo que implica que se debe realizar MT, pudiendo ser necesario modificar la posología de algunos de los ARV y valorar la eficacia de SQV.

4.2.5 Caso Clínico V

4.2.5.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Paciente varón, pediátrico de 10 años de edad, procedente de Guinea Ecuatorial, que reside en nuestro país desde hace una año, acude a urgencias por diarrea aguda, sensación distérmica no termometrada y pérdida ponderal importante (altura 1,15 m, peso 22,8 kg). Como antecedentes de interés destaca que hace seis meses ha padecido un cuadro de paludismo, sin transfusiones sanguíneas, se desconoce el estado vacunal y también la serología al VIH. La madre era VIH positiva y se desconoce la serología del padre.

De la exploración física muestra un aspecto caquético, fiebre de 38,9 °C, lesiones herpéticas labiales y adenopatías laterocervicales. En la analítica general realizada en urgencias se diagnostica de infección por VIH-1. De la analítica realizada en la unidad de hospitalización destaca: Hb: 10 g/L, HTc: 31,6%, leucocitos: 4500/mm³, CD4: 7 cel/mm³, relación CD4/CD8: 0, plaquetas: 253.000/mm³, tiempo de Quick del 53%, TTPAr: 140 UI, Fibrinógeno: 2,8 mg / dL, PCR: 8,86 mg/dL, proteínas totales 8,5 g /dL, albúmina 3,69 g / dL, prealbúmina 4,10 mg/dL. Respecto a otras pruebas destaca: coprocultivos a virus, bacterias y parásitos negativos, extensión en sangre periférica negativa, antígeno de plasmodium y gota gruesa negativa, hemocultivo negativo. El aspirado gástrico a micobacterias generó una PCR positiva a *Mycobacterium tuberculosis complex* y el TAC torácico mostró múltiples condensaciones y atelectasias de predominio en campos inferiores, sin adenopatías mediastínicas. El antígeno a citomegalovirus en orina fue negativo y la PCR a VHS-1 de la lesión labial fue positiva. La CV obtenida a los 3 días del ingreso fue de 26.000 copias / mL.

El tratamiento inicial en planta consistió en fluidoterapia intravenosa, con dieta oral progresiva, que se retiró a las 24 h por buena tolerancia a la dieta oral. Se confirma el diagnóstico de infección por VIH en el paciente, posiblemente de transmisión vertical. En ese momento se inició profilaxis farmacológica a *Pneumocystis jiroveci* y *Toxoplasma gondii* con co-trimoxazol 400mg / 80mg por vía oral.

El paciente también se diagnostica de infección por herpes zoster y tuberculosis pulmonar (TBP) por *Mycobacterium tuberculosis complex*, tras los resultados del aspirado gástrico y el cuadro respiratorio. Se instauro tratamiento oral para la TBP consistente en: isoniazida 300 mg/24h, pirazinamida 500 mg/24h, rifampicina 450 mg/24h y etambutol 800 mg/24h por vía oral.

4.2.5.2 Evolución

De forma concomitante se inicia el TARV por la gravedad de la infección por VIH que muestra un valor de linfocitos T CD4=7 cel/mm³ y la CV= 26.000 copias/mL. El tratamiento instaurado fue de: ddi 125 mg/12h, 3TC 150mg/12h, y EFV 400 mg/24h. Destaca, que se aplicó un incremento del 33% de la dosis de EFV para prevenir el efecto inductor del isoenzima CYP3A4 generado por la rifampicina. El paciente evolucionó satisfactoriamente y se dió el alta domiciliaria.

Un mes después se produce un nuevo ingreso por empeoramiento del estado general y se estableció un diagnóstico de herpes zoster en paciente inmunodeprimido. El herpes zoster se trata con aciclovir intravenoso a dosis de 1500 mg/m²/24h, con buena respuesta clínica. También mejora la evolución de la TBP con cultivos negativos, por lo que se suspende la pirazinamida y el etambutol. Se realizaron cambios en el TARV debido a que el recuento en los linfocitos T CD4 fue de 70 cel/mm³ y la CV indetectable. Así, se sustituyó el 3TC por ETC a la dosis de 200 mg/24h. El paciente se dió de alta por la buena respuesta y se realizó seguimiento en las consultas externas. El tratamiento farmacológico, por vía oral, en ese momento fue de:

isoniazida 300 mg / 24h
rifampicina 450 mg / 24h
ddi 125 mg /12 h
ETC 200 mg / 24h
EFV 400 mg/24h
Co-trimoxazol 400mg / 80mg

Al mes, se decidió realizar MT del EFV, para prevenir posible IF con rifampicina. Los resultados mostraron una C_{min} = 0,47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (intervalo de normalidad 1-4 $\mu\text{g} / \text{mL}$) (figura 44). Se decidió aumentar la dosis de EFV hasta 600 mg/24h. En ese momento, el recuento de linfocitos T CD4 era de 68 cel/mm^3 y la CV indetectable.

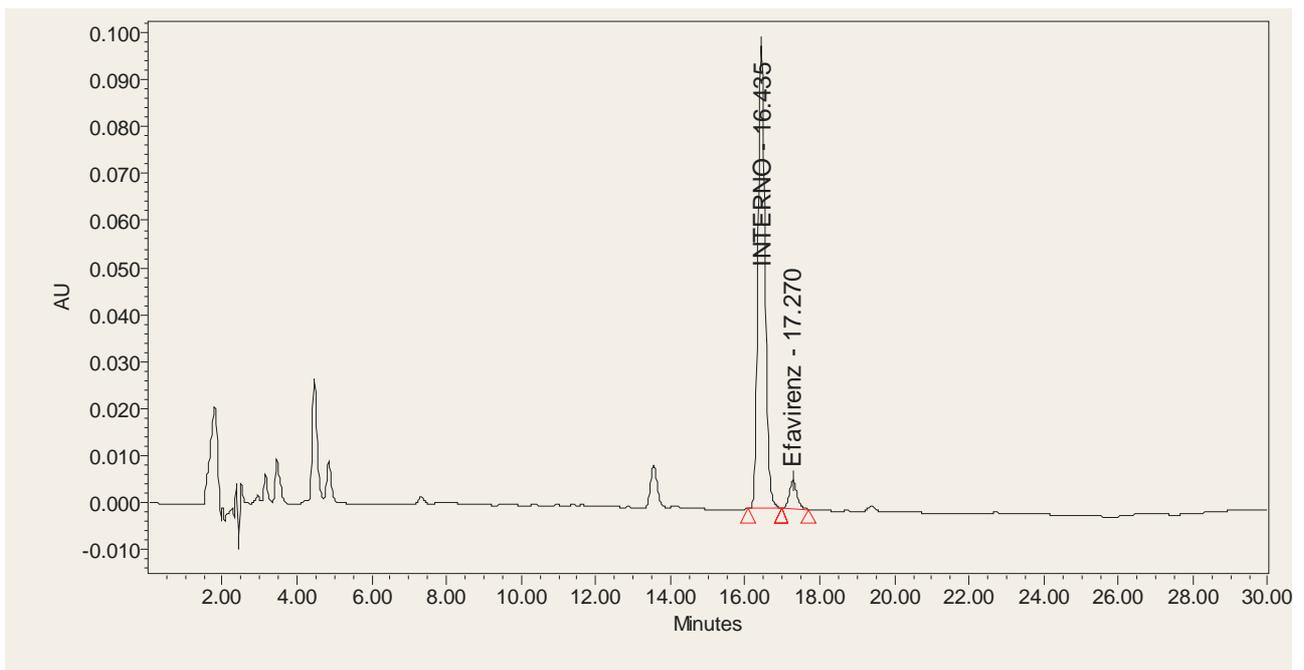


Figura 44 . Cromatograma que muestra la C_{min} de EFV utilizando dosis de 400 mg/24h y en presencia de rifampicina. EFV C_{min} = 0,47 $\mu\text{g} / \text{mL}$

A las 3 semanas, se realizó otro control de la C_{min} del EFV obteniéndose un valor de 2,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (figura 45). El recuento de los linfocitos T CD4 fue de 171 cel/mm^3 y la CV continuó indetectable.

A los 6 meses del tratamiento tuberculostático, se suspendió la rifampicina y la isoniazida, de forma que se disminuyó la dosis de EFV hasta 400 mg / 24h.

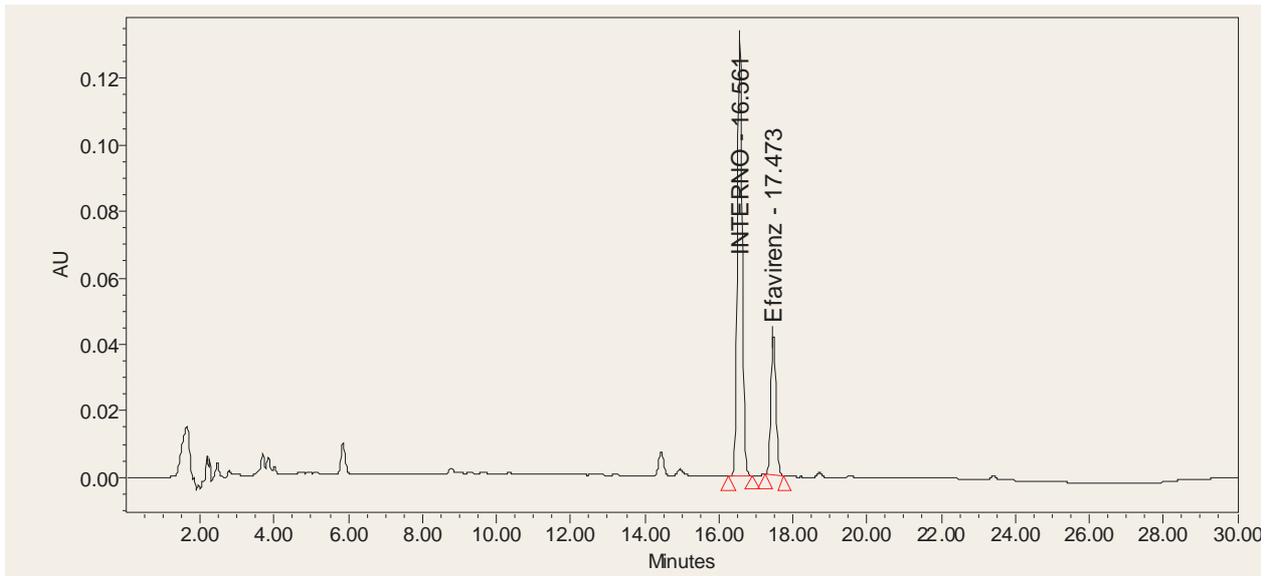


Figura 45. Cromatograma que muestra la Cmin de EFV utilizando dosis de 600 mg / 24h y en presencia de rifampicina. EFV Cmin= 2,06 $\mu\text{g} / \text{mL}$

Al mes se realizó MT de la Cmin de EFV, obteniéndose un valor de 1,53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (figura 46). El recuento de linfocitos T CD4 fue de 540 cel/ mm^3 y la CV continuó indetectable.

El paciente continuó con el TARV de: ddi 125 mg/12h, EFV 400 mg/24h, ETC 200 mg/24h.

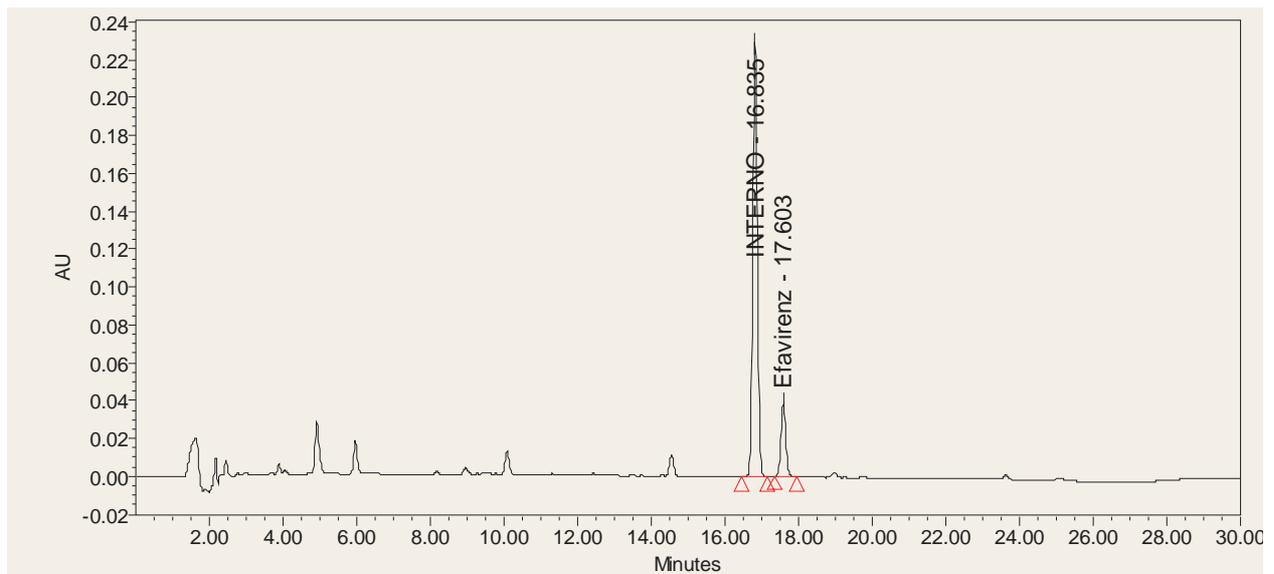


Figura 46. Cromatograma que muestra la Cmin de EFV utilizando dosis de 400 mg / 24h y en ausencia de rifampicina. EFV Cmin= 1,53 $\mu\text{g} / \text{mL}$

4.2.5.3 *Discusión*

Está totalmente establecido, la capacidad inductora potente de la rifampicina sobre los isoenzimas CYP3A4, 3A5, 3A7, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2B6¹⁶³. El EFV es un sustrato del isoenzima CYP3A4, CYP2B6, por lo que es de esperar un efecto importante sobre su C_{min} eficaz y C_{max} cuando se administra de forma concomitante con la rifampicina, a pesar de que el ARV presenta también efectos inductores sobre el CYP3A4 e inhibidores sobre éste mismo y sobre los isoenzimas CYP2C19 y CYP2C9⁶⁹. Así, estudios realizados en voluntarios sanos han mostrado que la rifampicina reduce hasta un 26% del AUC del EFV y un 20% de su C_{max}⁶⁹.

Este IF está bien evidenciada¹⁶⁴ por lo que las guías de TARV para adultos ya proponen que en estas situaciones clínicas en las cuales es necesario el uso concomitante de ambos fármacos se realice un incremento de la dosis del EFV de 600 mg a 800 mg /24h sin variar las dosis de rifampicina. Se trata de un incremento del 33% de la dosis del EFV, o en su defecto, sustituir la rifampicina por rifabutina, incrementando la dosis de esta última en un 50%⁷.

En este caso, al tratarse de un paciente pediátrico, puede haber una mayor variabilidad farmacocinética, por lo que puede ser más difícil ajustar la dosis del EFV. En pacientes pediátricos con un peso entre 20 - 25 kg, las dosis de EFV recomendada es de 300 mg/24h⁶⁹. La administración concomitante con rifampicina, si se siguen las recomendaciones de adulto implica aumentar un 33% la dosis de EFV, generando una pauta de 400 mg/24h. Esta variabilidad, también se ha observado en las C_p de la rifampicina. Recientemente se ha publicado un estudio farmacocinético en el que se mostró que la rifampicina administrada a la dosis recomendada en pacientes pediátricos VIH positivos, generó unas C_{min} muy inferiores a las del adulto, sugiriendo los autores la necesidad de realizar más estudios de este tipo para optimizar el tratamiento con éste fármaco¹⁶⁵. En este caso, no se realizó MT de la rifampicina, aunque podría haber sido recomendable para evidenciar su variabilidad cuando se administra con EFV.

Un estudio muestra que en pacientes pediátricos de 50 kg de peso está recomendada la dosis de 600 mg/24h. Esta dosis no se llegó a pautar al inicio del tratamiento posiblemente por el retraso ponderal que presentaba el paciente (<25 kg). La dosis inicial fue la de 400 mg/24h, que generó una C_{min} de EFV inferior a 1 µg/mL y fue la dosis plena de 600 mg/24 (incremento del 100%) la que consiguió elevar la C_{min} dentro de su intervalo terapéutico. Este caso muestra que la extrapolación de los datos farmacocinéticos basados en la población adulta podría generar resultados ineficaces en la población pediátrica. Por otro lado utilizar las dosis recomendadas en pacientes de peso más elevado sin realizar un escalado de dosis previo con MT, también podría ser inapropiado. Sin duda, la MT en pacientes pediátricos en esta situación clínica debería realizarse de forma sistemática. Estos datos se han confirmado por otros autores, mostrando que hasta un 40% de los pacientes pediátricos tratados con EFV presentaban concentraciones subterapéuticas¹⁶⁶.

Cabe destacar que la posibilidad de cambio de la rifampicina por rifabutina en este paciente pediátrico está descartada. La rifampicina es el antibiótico de primera elección en el tratamiento de la TBP. Además, el medicamento comercializado permite dosificar de forma más precisa (se comercializa una suspensión de rifampicina vs cápsulas de rifabutina) y la asociación de la rifabutina con efavirenz también requiere – según las recomendaciones- incrementar hasta un 50% la dosis del tuberculostático¹⁶⁷.

4.2.5.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.5.4.1 Probabilidad

Aplicación de la EPIF de Horn para la rifampicina como FP y el EFV como FO (tabla XXXI):

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? Sí que hay descrito en la bibliografía diversos casos de esta interacción. La búsqueda según el algoritmo planteado en las figuras 25-28 reveló varias referencias de esta IF descrita en humanos^{69,165,166}.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? En este caso el FP es la rifampicina, cuya actividad inductora sobre los diferentes isoenzimas: CYP3A4, 3A5, 3A7, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 y CYP2B6 está más que demostrada.

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? El EFV es un sustrato del isoenzima CYP3A4, CYP2B6. La IF es consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? Sí que existió relación temporal. Aunque no se realizó MT del EFV previa a la rifampicina, la administración conjunta, el incremento de dosis y la posterior disminución de la dosis cuando se anuló el tuberculostático muestran una relación temporal.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) Esta acción no se realizó exactamente ya que se anuló el FP, pero se aumentó la dosis del FO.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?

En este caso se puede afirmar que no podían haber otras causas.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT del EFV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No hubieron otras evidencias como sería un alteración a la baja del recuento de linfocitos T CD4 y la CV.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? Esta acción no se realizó.

<p>La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).</p>			
<p>Directrices para la cumplimentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc....) 			
Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
<p>Puntuación total: 6</p> <p>Altamente probable: >8</p> <p>Probable: 5-8</p> <p>Posible: 2-4</p> <p>Dudosa: <2</p>			

Tabla XXXI. Resultado de la aplicación del Algoritmo de Horn para rifampicina como FP y EFV como FO.

La cumplimentación del EPIF de Horn generó un resultado de **probable**. En este caso, debido a que la mayoría de cambios se hicieron sobre el FO, y no sobre el FP, provoca que en algunas preguntas la respuesta sea de un valor nulo (preguntas 5 y 6).

Así si se aplican los criterios de la EPIF modificada, en la que se suprimen las cuestiones 6 y 10, estableciéndose la nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

La IF se clasificaría como *altamente probable*.

4.2.5.4.2 Relevancia Clínica

La IF se ha clasificado de Nivel II, ya que se debe realizar un ajuste de dosis del EFV, para evitar las Cmin infraterapéuticas.

4.2.6 Caso Clínico VI

4.2.6.1 Antecedentes clínicos y farmacológicos

Se trata de un paciente varón de 42 años de edad, que presentó odontalgia, con astenia, artromialgias, malestar general y fiebre de 40°C que fue tratado con amoxicilina durante 7 días de forma ambulatoria, sin mejorar la sintomatología. Evolucionó a cefalea de predominio occipital, con náuseas, vómitos y fiebre persistente. Se sospechó una virasis y se instauró tratamiento sintomático que no mejoró. El paciente acabó ingresando en un Centro Hospitalario, realizándose serología para el VIH, resultando positiva. En ese momento, el recuento del número de los linfocitos T CD4 fue de 11 cel/mm³. Se realizó una PL por sospecha clínica de meningitis. El LCR, reveló cifras elevadas de hematíes (11.200 cel/mL) y leucocitos (10cel/μL). La tinción con tinta china, dió positivo para el hongo *Cryptococcus neoformans*.

El paciente se trasladó a nuestro centro por sospecha de meningitis criptocócica. La exploración física al ingreso, mostró al paciente consciente y orientado con un Glasgow de 15, parálisis facial periférica (VI par), cefalea y visión borrosa. No había datos de la CV en el momento del ingreso. Tampoco del antígeno del *Criptococo*. El paciente ingresó en el Servicio de Enfermedades Infecciosas para el tratamiento de la meningitis e inicio del TARV. Se inició tratamiento antifúngico con anfotericina B convencional a dosis de 0,7 mg/kg/24 y flucitosina 25 mg/kg/6h ambas en PIV. La cefalea se trató con paracetamol a dosis de 1g/8h PIV. La PL realizada al ingreso mostró un LCR claro con presión de 6 mm H₂O, mientras que la prueba de tinta china fue negativa por xantocromía. Entre las pruebas solicitadas destacó el hemocultivo, Ag de *Criptococo* en sangre, cultivo del LCR, CV, antifungigrama y RMN craneal. A los cuatro días de tratamiento antifúngico, el paciente mejoró clínicamente, con sedestación sin resultados, todavía, de las pruebas solicitadas. Diez días más tarde, el paciente refiere parálisis facial derecha (síntoma compatible con la meningitis por *Criptococo*) y herpes labial, que se trató con aciclovir por vía oral. El recuento de los linfocitos T CD4 se mantuvo en 11 cel/mm³. El RMN craneal reveló afectación difusa con lesiones pseudonodulares, compatible con meningitis por *Cryptococcus neoformans*. En este momento, previo a instaurar el TARV, se solicita estudio de resistencias. La evolución del paciente mostró a los 15 días del ingreso una CV de 56.000 copias/mL, con cefalea

persistente, de localización hemifacial y hemicraneal y de predominio nocturno. Se realizó PL para mejorar las cefaleas, destacando la ausencia de hematíes y de leucocitos. El hemocultivo solicitado anteriormente mostró organismos en forma de hongo y el cultivo del LCR reveló escasas colonias de *Cryptococcus neoformans* sensible a los dos antifúngicos utilizados. El tratamiento se modificó pasando el aciclovir oral a 400 mg/24 en PIV. A los veinte días, el paciente evolucionó favorablemente, afebril, sin cefalea, mejoría en la parálisis del VI par craneal, con buena respuesta a los fármacos. El hemocultivo presentó un resultado positivo a *Cryptococcus neoformans*. A los 22 días, con la intención de dar el alta al paciente, se planteó la posibilidad de sustituir los antifúngicos anfotericina B y flucitosina por fluconazol o voriconazol oral. Los resultados del antifungigrama mostraron que el hongo era sensible a voriconazol, iniciándose el tratamiento a las dosis de 400 mg/12 h via oral el primer día y 200 mg/12 h a partir del segundo día de tratamiento. A los 25 días, los resultados del estudio de resistencias del VIH mostraron que no había mutaciones para el gen de la TI, ni para el gen de la proteasa. El cultivo del LCR fue negativo. A partir de este momento se plantea el TARV, pasando el paciente a régimen ambulatorio.

4.2.6.2 Evolución

Para iniciar el TARV, se planteó la administración de dos AN asociados a uno o dos IP o un NN como EFV. Tras interconsulta al Servicio de Enfermedades Infecciosas, se decide iniciar el TARV con ETC 200 mg/24h, TNF 300 mg /24, SQV 2000 mg/24 h y RTV 100 mg/24h asociado a voriconazol 200 mg/12h por vía oral. Se descartó el EFV por el riesgo de IF con el voriconazol (haciéndose constar en la historia clínica). La MT al inicio del TARV mostró unas Cmin voriconazol de 1,1 µg/mL (1,0 µg/mL - 5,5 µg/mL), por lo que se decidió aumentar la dosis del antifúngico a 300 mg/12h por vía oral. El paciente también inició tratamiento con Trimetoprim-160 mg; Sulfametoxazol - 800 mg, cada 24h.

Se planteó monitorizar las Cp del antifúngico y de los IP a los 15 días, mostrándose los siguientes resultados: Cmin SQV= 0,08 µg/mL, RTV indetectable y Cmin voriconazol = 3,9 µg/mL (figura 47).

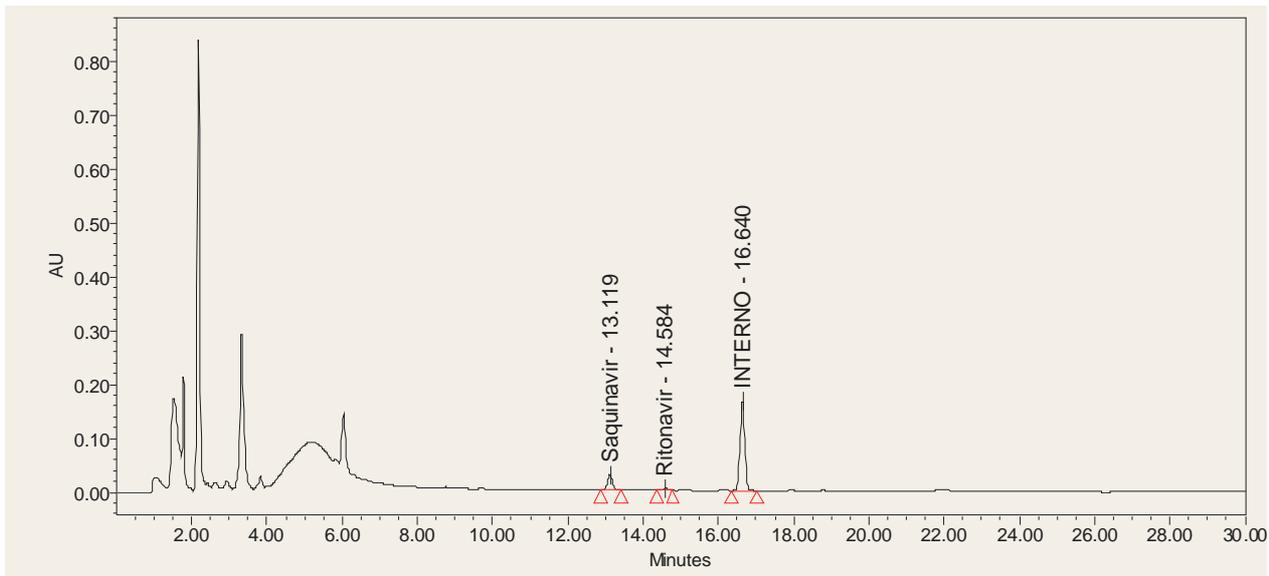


Figura 47. Cromatograma que muestra las Cmin de SQV y RTV a dosis de 2000 mg/24 h y 100 mg/24h respectivamente, en presencia de voriconazol 300 mg/12h. SQV Cmin= 0,08µg/mL, RTV < 0,05µg/mL (Cmin voriconazol = 3,9 µg/mL).

A partir de estos resultados, se sospecha interacción de los IP con voriconazol y se incrementan las dosis de SQV y RTV 1000 mg/12h y 100 mg/12h respectivamente por vía oral, manteniendo las dosis de voriconazol en 300 m/12h vía oral y de los AN. El paciente continúa con tratamiento con Trimetoprim-160 mg; Sulfametoxazol - 800 mg, cada 24h. Diez días después, los resultados de la MT fueron de: SQV Cmin =0,99 µg/mL, RTV Cmin= 0,45µg/mL y el voriconazol presentó una Cmin = 1,1 µg/mL (figura 48).

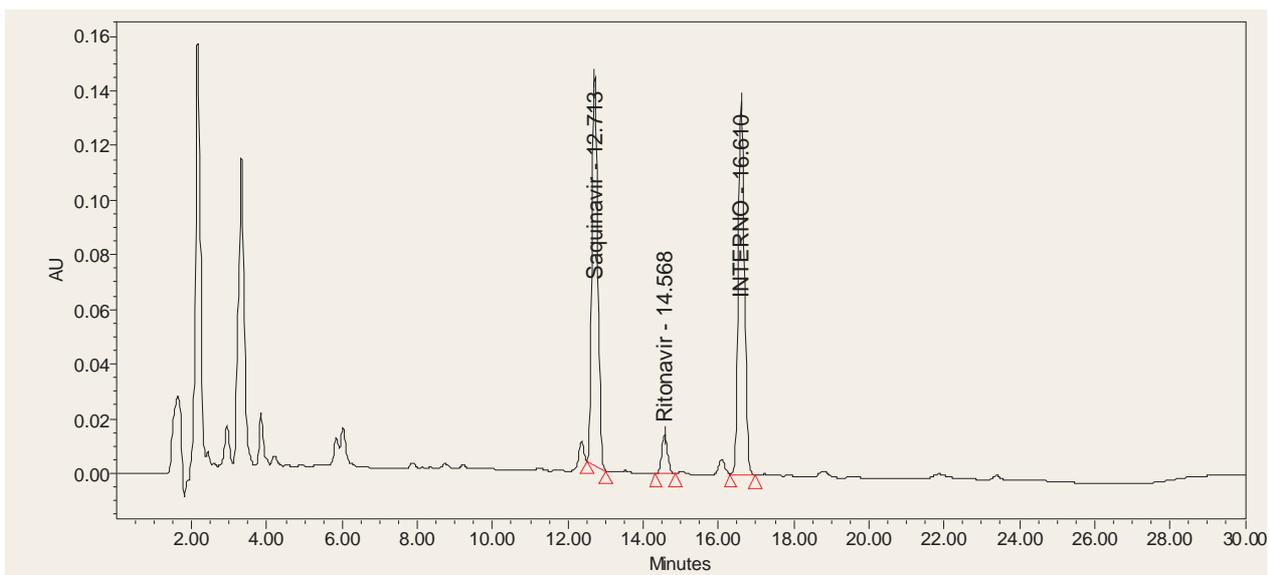


Figura 48. Cromatograma que muestra las Cmin de SQV y RTV a dosis de 1000 mg/12 h y 100 mg/12h respectivamente, en presencia de voriconazol 300 mg/12h. SQV Cmin= 0,99µg/mL, RTV= 0,45µg/mL. (Cmin voriconazol = 1,1 µg/mL)

A los 7 días se volvió a realizar MT, mostrando resultados de SQV Cmin= 1,38 µg/mL, voriconazol Cmin = 0,8 µg/mL y el RTV mantuvo la Cmin en 0,35µg/mL (figura 49).

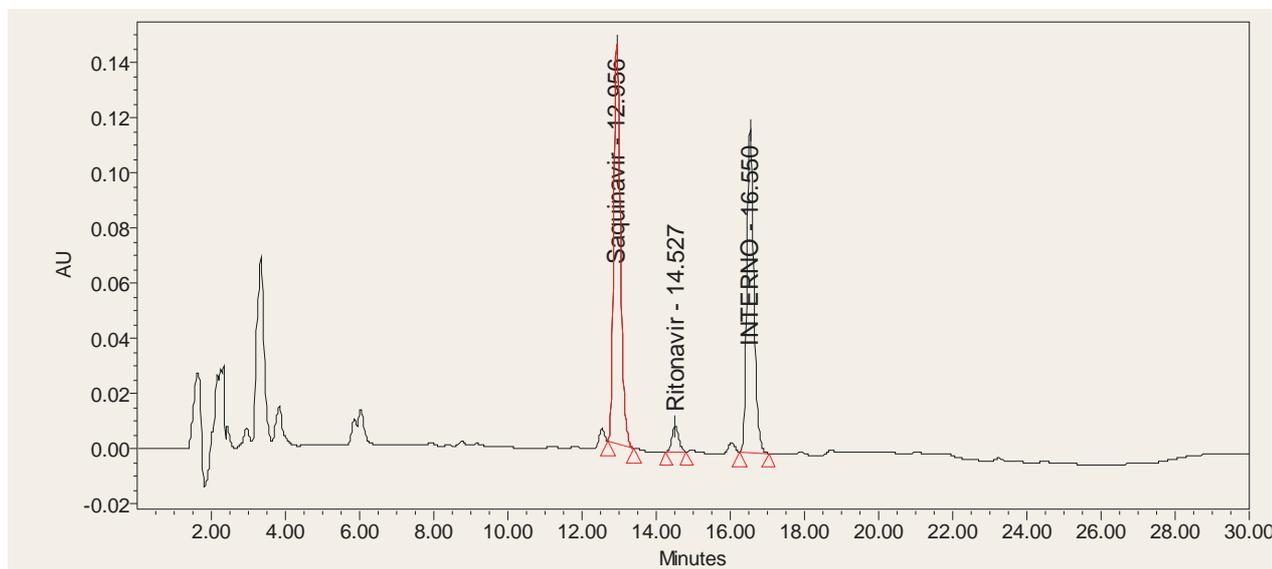


Figura 49. Cromatograma que muestra las Cmin de SQV y RTV a dosis de 1000 mg/12 h y 100 mg/12h respectivamente, en presencia de voriconazol 300 mg/12h (17 días de tratamiento). SQV Cmin= 1,38µg/mL, RTV= 0,35µg/mL. (Cmin voriconazol = 0,8 µg/mL).

Con estos resultados, se aumentó la dosis de voriconazol a 400 mg/12h, manteniendo el resto de fármacos en la misma posología y dosis. Quince días después, el paciente no mostró clínica de toxicidad por voriconazol, con valores de AST y ALT de 72 UI y 61 UI respectivamente y sin alteraciones de la visión. El valor de los linfocitos T CD4 fue 83 cel/mm³ y la CV de 400 copias/mL.

Ante esta situación clínica, en la que el paciente evolucionaba satisfactoriamente de su infección fúngica, se decidió disminuir la dosis de voriconazol a 200 mg/12h como pauta profiláctica, manteniendo el TARV sin MT del voriconazol. A los dos meses de tratamiento, tampoco se realizó MT de voriconazol, pero sí de los IP que mostraron SQV Cmin= 0,3 µg/mL, manteniéndose el RTV indetectable. Los parámetros analíticos de seguimiento del VIH fueron: linfocitos T CD4= 99 cel/mm³ y la CV <50 copias/mL. Con estos resultados se mantuvo igual el TARV (ETC 200 mg/24h, TNF 300 mg /24 vía oral, asociado a SQV 1000 mg/12 h y RTV 100 mg/12h) y el voriconazol a dosis de 200 mg/12h por vía oral (figura 50).

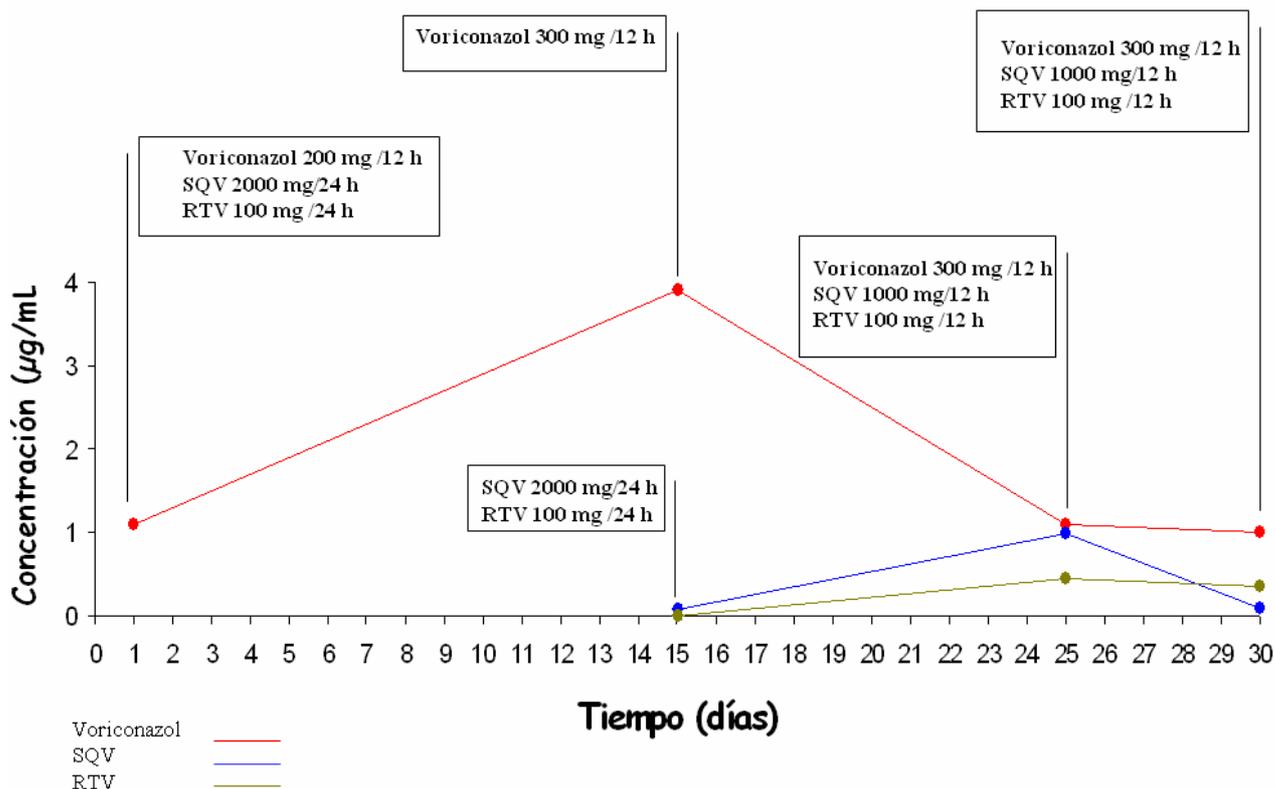


Figura 50. Evolución de las Cmin de los IP y voriconazol

4.2.6.3 Discusión

La pauta del TARV que se instauró al paciente, no incluyó el EFV por el riesgo demostrado de IF¹⁵⁸. La dosis inicial de los IP fueron bajas y el antifúngico se utilizó a las dosis habituales recomendadas, posiblemente para prevenir las IF y realizar un escalado de dosis de los fármacos según los resultados. La MT inicial del voriconazol, mostró un valor de Cmin=1,1 µg/mL (1,0 µg/mL -5,5 µg/mL), situada en el límite inferior. A partir de estos datos se incrementó la dosis del voriconazol, llegando hasta una Cmin = 3,9 µg/mL. Los IP permanecieron por debajo de las Cp recomendadas, sobre todo el SQV. En este caso no se observa efecto inhibitor del antifúngico sobre los IP. Esta situación obligó a incrementar las dosis de los IP y en este momento, a los 10 días de tratamiento, la MT del voriconazol muestra una Cmin 1,1 µg/mL. La Cp de los IP aumentó hasta las recomendadas como terapéuticas. Siete días después las Cmin del antifúngico siguieron disminuyendo hasta valores de 0,8 µg/mL. Posteriormente, se incrementó la dosis del antifúngico hasta los 400 mg/12h. No se tuvieron más datos de

MT, pero la evolución clínica en el seguimiento realizado, no mostró efectos adversos ni tampoco fallo terapéutico.

El paciente presentó una IF por efecto inductor del RTV sobre el voriconazol. IF que se manifiesta cuando se aumentaron las dosis de RTV, siempre utilizando este IP como potenciador farmacocinético del SQV. Este IP es un sustrato del CYP3A4, de la glicoproteína P, y en menor medida del CYP2D6⁶⁷. Se ha comprobado, que este fármaco presenta un efecto paradójico dependiente de la dosis sobre el CYP3A4 y la glicoproteína P, que puede provocar tanto inhibición como inducción¹⁶⁸. El RTV también presenta una acción inhibidora moderada dosis dependiente del isoenzima CYP2D6, y efecto inductor sobre los isoenzimas CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19^{169,170}. Así, las IF generadas con sustratos en estos isoenzimas pueden generar fracasos terapéuticos, o toxicidad si el metabolito que se produce puede generar efectos adversos. En la tabla XXXII se muestran los efectos inductores sobre los diferentes isoenzimas y los sustratos que se pueden afectar. Como se puede comprobar, en la mayoría de casos puede hacerse necesario un aumento de dosis de los fármacos metabolizados por los distintos isoenzimas que induce el RTV. El voriconazol es un antifúngico metabolizado de forma primaria por el isoenzima CYP2C19 y también, pero en menor grado, por el CYP3A4 y el 2C9. Un estudio farmacocinético sencillo mostró que la administración de 300 mg/12h de RTV durante 2 días y una dosis única de voriconazol, aumentaba 4,5 veces el AUC y disminuía hasta un 43% del aclaramiento del antifúngico¹⁷¹. Estos datos son compatibles con el efecto inhibidor inicial de RTV. Posteriormente se han realizado más estudios farmacocinéticos en los que la administración de RTV, tanto a dosis altas (400 mg/12h) como a dosis bajas (100 mg/12) producían una disminución del AUC entre un 39-82% del voriconazol¹⁷². Así, la administración conjunta del voriconazol con RTV a dosis altas (400-600 mg) está contraindicada por la posibilidad de generar fallo terapéutico en el tratamiento antifúngico⁶⁷. La administración concomitante con dosis bajas, no está recomendada, valorando siempre el beneficio-riesgo de esta asociación y realizando MT del antifúngico¹⁵⁷. En este caso, se siguieron estas recomendaciones, de forma que aunque se produjo la IF, la evolución clínica fue satisfactoria.

Cabe destacar que para el SQV, no se ha descrito efecto inductor, a diferencia de otros IP como NFV y TPV ^{66, 173}, por lo que en este caso, el efecto inductor es solo atribuible al RTV.

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19
Efectos dosis dependientes del RTV sobre los isoenzimas	-Inducción a dosis elevadas -Ligera inducción a dosis bajas (RTV asociado a LPV produce un 43% de incremento de la actividad del isoenzima)	-Inducción a dosis elevadas -Inducción a dosis bajas	-Inducción modesta a dosis bajas (RTV asociado a LPV produce un 29% de incremento de la actividad del isoenzima)	-Inducción potente a dosis elevadas y bajas (100% de incremento de la actividad del isoenzima)
Fármacos afectados	* Teofilina (↓ 43% del AUC): monitorizar Cp * Cafeína (↑ 43% del aclaramiento) * Olanzapina (↓ 53% del AUC): incrementar dosis	* Bupropion (↓ 33-57% AUC): puede ser necesario aumento de las dosis * Meperidina (↓ 67% AUC, ↑ del metabolitoneurotóxico, normeperidina): ↓ analgesia ↑ neurotoxicidad. * EFV y NVP : a pesar de ser sustratos, no hay IF notificada significativa. * Sertralina (↓ 49% AUC): aumento de dosis paulatino.	* s-Wafarina y acenocumarol (↓ 29 % AUC de s-Wafarina): puede ser necesario ↑ de 2 a 3 veces la dosis del anticoagulante. Monitorizar el INR y ajustar la dosis * Fenitoína (↓ 31 % AUC y un 33% del AUC de LPV). MT de ambos fármacos, puede ser necesario ↑ dosis de LPV/RTV a 533/133 mg cada 12h * Fenobarbital (↓50% de las Cp y presencia de convulsiones): puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de fenobarbital	* Metadona (↓ 36 %-50% del AUC con varios IP) monitorizar efectos adversos ligados al síndrome de abstinencia de la metadona durante semana y ajustar dosis si es necesario. * Voriconazol (↓ 82% del AUC en estado de equilibrio estacionario del RTV a dosis de 400 mg/12h). (↓ 39% del AUC a dosis de 100 mg/12h). Evitar asociación por posible fallo del antifúngico

Tabla XXXII⁷⁴. Efectos inductores del RTV sobre los diferentes isoenzimas y sustratos que se pueden afectar. AUC: área bajo la curva, Cp: concentraciones plasmáticas. EFV: efavirenz, INR: ratio internacional normalizado, IP: inhibidores de la proteasa, NVP: nevirapina, LPV: lopinavir, MT: monitorización terapéutica, RTV: ritonavir, ↑: incremento, ↓: disminución.

4.2.6.4 Clasificación de la Interacción Farmacológica detectada

4.2.6.4.1 Probabilidad

Aplicación de la EPIF de Horn para el RTV como FP y voriconazol como FO (tabla XXXIII):

-Pregunta 1: ¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos? La IF está descrita, la búsqueda que utilizó el algoritmo de las figuras 25-28 mostró como resultado diferentes referencias^{172,157}.

-Pregunta 2: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FP? El RTV puede actuar, dependiente de la dosis, como inductor de los principales isoenzimas que metabolizan voriconazol: CYP2C19 y CYP2C9. La IF es consistente

-Pregunta 3: ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del FO? El voriconazol es sustrato de los isoenzimas CYP2C19 y CYP2C9. La IF es consistente.

-Pregunta 4: ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)? El incremento de la dosis de RTV, produjo a los 10 días una disminución de las C_{min} de voriconazol. La relación temporal es consistente.

-Pregunta 5: ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el FP sin cambiar el FO? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6) No se anuló. Ambos fármacos se mantuvieron todo el tiempo.

-Pregunta 6: ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el FP en presencia del FO? Esta acción no se realizó.

-Pregunta 7: ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables? En este caso se desconoce si podía haber otras causas.

-Pregunta 8: ¿Se detectó el FO en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta? La respuesta es afirmativa, ya que se realizó MT del voriconazol y de RTV y SQV.

-Pregunta 9: ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del FO otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)? No hubo otras evidencias.

-Pregunta 10: ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del FP o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco? La IF se produjo cuando se aumentó la dosis del RTV. No se realizó un nuevo incremento de la dosis que pudiera manifestar una IF mayor.

<p>La escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF) se ha diseñado para determinar la probabilidad de relacionar un evento con una interacción farmacológica. Está basada en la escala de probabilidad de efectos adversos de Naranjo (Clin Pharmacol Ther 1981; 30: 239-45).</p>			
<p>Directrices para la cumplimentación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc....) 			
Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0
<p>Puntuación total: 5</p> <p>Altamente probable: >8</p> <p>Probable: 5-8</p> <p>Posible: 2-4</p> <p>Dudosa: <2</p>			

Tabla XXXIII. Resultado de la aplicación del Algoritmo de Horn para RTV como FP y voriconazol como FO.

La cumplimentación de la EPIF de Horn mostró un resultado de **probable**.

Si se aplican los criterios de la EPIF modificada, en la que se suprimen las cuestiones 6 y 10, estableciéndose la nueva clasificación, que considera un máximo de 8 puntos:

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

Esta IF se seguiría clasificando como *probable*, pero en el límite superior.

4.2.6.4.2 Relevancia Clínica

El grado de significación clínica propuesto, en el que se utiliza el RTV a dosis bajas (100 mg/12h asociado a SQV), sería de nivel 2, evitar la asociación, y si no es posible, realizar MT de voriconazol y del RTV, pudiendo ser necesario el ajuste de la dosis de ambos fármacos.

4.3 DISCUSIÓN GLOBAL

La HPLC-UV es la técnica de referencia, hasta el momento, para la determinación analítica de fármacos ARV. En este trabajo se ha utilizado una técnica especialmente diseñada, estandarizada y validada, que permite la determinación simultánea de ocho fármacos IP y de un NN (EFV) en un solo cromatograma y de una forma eficiente. El método ha resultado ser específico, sensible, reproducible, preciso y exacto y se ha utilizado para la cuantificación de concentraciones plasmáticas de estos fármacos con aplicación a la MT tanto en muestras de pacientes adultos como pediátricos. Aunque algunos autores discrepan sobre la utilidad de la MT de los fármacos en la que se utiliza la HPLC, principalmente por su coste, lentitud y complejidad, es la alta especificidad y sensibilidad y la posibilidad de estandarizar y automatizar la técnica, determinando varios fármacos en un solo cromatograma, lo que hace que la HPLC-UV, sea una técnica útil, sobre todo para estudios o situaciones clínicas en los a que un paciente se le administran varios fármacos de forma concomitante, como es el caso del paciente VIH positivo, y cuya MT requiere verificar la Cp de todos los fármacos.

Entre los factores de riesgo que condicionan la aparición de IF se encuentran el paciente y el fármaco. En general, se ha establecido que pacientes polimedicados, en tratamiento con más de 8 fármacos, y con edad avanzada, el riesgo de IF es casi del 100%^{175, 176, 177}. A partir de estos datos se han establecido poblaciones de riesgo como son pacientes con patologías crónicas que requieren tratamientos con combinaciones diversas de fármacos, en las que se incluiría el paciente VIH positivo. En cuanto al fármaco, los principios activos que presentan un metabolismo básicamente hepático, de intervalo terapéutico estrecho y con un perfil de seguridad muy dependiente de la dosis, se considera que son medicamentos de riesgo muy elevado de IF¹⁵. En este caso, los fármacos revisados en los casos clínicos, como son: IP, NN, antipépticos, antifúngicos, antituberculosos y alcaloides incluidos en plantas medicinales se consideran fármacos de riesgo. Así, este estudio incluye tanto pacientes de riesgo como fármacos de riesgo.

Es interesante destacar el trabajo de M Tuset¹⁷⁸ en el que se realiza un estudio retrospectivo de las IF en una amplia cohorte de pacientes VIH positivos. De sus

resultados destaca que los grupos farmacológicos y principios activos más usados de forma concomitante con los ARV eran: antimicrobianos para el tratamiento de infecciones oportunistas (cotrimoxazol, pentamidina, fluconazol y tuberculostáticos), metadona, hipnóticos (lorazepam), protectores gástricos, hipolipemiantes, analgésicos y antidepressivos. Dentro de cada uno de los grupos se incluían aquellos que podían generar un menor riesgo de IF. Tuset diferencia IF entre los diferentes ARV e IF entre ARV y otros fármacos. En el primer grupo mostró una incidencia de 16,3 IF potenciales por cada 100 pacientes-año de seguimiento, siendo la incidencia de las clínicamente relevantes de 2,17 /100 pacientes-año. En el segundo grupo, la incidencia anual que obtiene es de 41,2 IF potenciales por cada 100 pacientes por año de seguimiento, aunque la incidencia de las IF clínicamente relevante fue de 0,98 / 100 pacientes- año de seguimiento. Otros autores han establecido que hasta un 96% de los pacientes VIH tratados con el TARV pueden presentar como mínimo una situación clínica o utilizar un fármaco adicional que podría generar la aparición de problemas de inseguridad o inefectividad de la terapia ARV³⁸. Sin embargo, los resultados de Tuset muestran que la incidencia real de IF clínicamente relevantes es baja. Este hecho, aunque el diseño del estudio de Tuset es diferente, coincide con los resultados encontrados en este trabajo, en el que la incidencia es baja (6 pacientes de los 85 con MT presentaron 9 IF clínicamente relevantes). Sin duda, y al igual que concluye Tuset, estos resultados podrían deberse a que el manejo del paciente VIH positivo se realiza por profesionales especializados en su terapia farmacológica, por lo que la IF más frecuentes o previsibles se evitan y aparecen solo las inéditas como es el caso de la interacción de los IP y la planta medicinal *Uña de gato* y otras previsibles pero de difícil manejo: voriconazol y EFV, TPV y SQV, voriconazol y RTV, rifampicina y EFV, CBZ y RTV y SQV.

Otro estudio a destacar, es el de Miller et al¹⁷⁹, que trata de establecer la prevalencia y tipo de IF en una población de pacientes VIH. De sus resultados destacaron que el tratamiento con más de 3 ARV y las combinaciones que incluían IP, generaban un mayor riesgo de IF. Así, en este estudio, 4 de los 6 casos (6 de las 9 IF descritas) implicaban un IP y en todos los casos los pacientes eran tratados con combinaciones que incluían 3 ARV o más.

Las IF observadas en los 6 casos descritos son de carácter farmacocinético, produciéndose en todas alteraciones de las Cp de los fármacos implicados. Estos resultados coinciden con la revisión de Mur et al, que establece que hasta un 80% de las IF en pacientes VIH positivos son de este tipo¹⁸⁰. También coincide con los resultados de la revisión sistemática de Amariles et al³⁸ en la que se establece que el 80% de las IF con relevancia clínica se deben a la inhibición, e inducción del CYP3A4. Así, de las 9 IF detectadas en este estudio, 8 requirieron cambios en la terapia farmacológica del paciente (1 IF de Nivel I, 6 IF de Nivel II, 1 IF de Nivel III y 1 de riesgo no determinado).

Es importante destacar que tanto los IP como los NN no son fármacos con un intervalo terapéutico estrecho establecido, pero deben de mantener Cmin eficaces durante todo el intervalo de dosificación. Un aumento de sus Cp genera fácilmente toxicidad, y una disminución de la Cmin, provoca ineficacia, manifestada inicialmente en los marcadores CV y número de linfocitos T CD4.

La falta de eficacia por IF, no se observó en ninguno de los casos en los parámetros clínicos evaluados, posiblemente debido a la detección de las IF de forma rápida y solo en el “caso 2” existieron síntomas de toxicidad causados por las Cp elevadas de CBZ. Destaca el caso de la IF entre el voriconazol y EFV en el que ambos fármacos experimentaron un incremento de sus Cp, dato que no se corresponde con la evidencia disponible muy reciente¹⁵⁹. El aumento de la evidencia en esta IF, puede corroborar o descartar estos resultados.

La IF de TPV con SQV y RTV está descrita ampliamente, y este caso es un ejemplo que concuerda con la evidencia publicada.

El caso del paciente pediátrico muestra que la MT es necesaria en la asociación de EFV y rifampicina, ya que la aplicación directa de las recomendaciones generales en el adulto no generó un Cmin de EFV eficaz. Los resultados de la MT sugirieron un incremento mayor de la dosis del ARV con resultados satisfactorios. Este caso, refleja las diferencias a nivel del metabolismo hepático entre el paciente pediátrico y el adulto, que incluye tanto las reacciones en fase I como las de fase II¹⁸¹. Así, algunos autores han establecido que la inducción enzimática del CYP3A4 es mayor en el niño que en el adulto. Este hecho confirmaría la necesidad de incrementar las dosis de fármacos que

sean sustratos del CYP3A4 cuando se administran con inductores potentes, como es el caso de EFV y rifampicina¹⁸².

Cabe destacar la falta de estudios prospectivos que utilicen la MT de los ARV para prevenir IF en combinaciones de fármacos concretos, en los que se conoce una capacidad de influir sobre el citocromo P450, como pueden ser las combinaciones con antifúngicos, antiepilépticos y antituberculosos. En estas combinaciones farmacológicas, la MT debería de realizarse de forma sistemática. En este aspecto es importante destacar una revisión cuantitativa sistemática publicada muy recientemente por Kredo et al (Revisión Cochrane)¹⁸³ sobre la utilidad de la TDM en pacientes VIH positivos. Estos investigadores, tras revisar 8 ensayos clínicos con un total de 1181 pacientes, llegan a la conclusión de que la TDM de los ARV no estaría indicada de forma rutinaria en todos los pacientes tratados, aunque si podría ser útil en determinados pacientes o situaciones clínicas. Así, recomiendan la necesidad de generar más evidencia cuando puede haber IF, en pediatría, en el embarazo y en pacientes tratados con tuberculostáticos. Sin duda, este estudio puede contribuir a aumentar la evidencia en esas situaciones clínicas.

En cuanto a la probabilidad de las IF detectadas, cabe destacar que la EPIF de Horn es una herramienta útil y más adaptada que los algoritmos utilizados clásicamente para la evaluación de la probabilidad de un efecto adverso. En este aspecto, cabe destacar alguna limitación, descrita anteriormente, y que se ha puesto de manifiesto en alguno de los casos. En el caso I, la falta de evidencia publicada en humanos de la IF entre la Uña de Gato y los IP no puntuó impidiendo que la IF pasara de probable a altamente probable. La utilización de la EPIF de Horn en casos de IF nuevas, difícilmente establecerá puntuaciones altas. Así, tal y como se ha descrito anteriormente, puede plantearse la mejora de la EPIF de Horn, de forma que si existen argumentos para el establecimiento de un mecanismo científicamente explicable de la IF, se podría puntuar con un +1 esta pregunta, aunque no se haya evidenciado en humanos. Otra de las cuestiones de difícil respuesta es la número 6 que propone la readministración del FP una vez suspendido, ante la sospecha de la IF. Este acción difícilmente se realiza una vez se detecta una IF, ya que el riesgo de ineficacia o toxicidad, obliga a realizar modificaciones del tratamiento farmacológico, que frecuentemente implica la anulación del FP. La nueva administración del FP implica un

riesgo difícilmente asumible por el clínico. La pregunta 10 plantea el mismo problema, ya que difícilmente se realizará un aumento de la dosis del FP para evidenciar aún más la IF. Así, las preguntas 6 y 10 no se respondieron en ninguna de las IF de este estudio. Con estos datos, puede plantarse una EPIF modificada de Horn en la que la pregunta 1 se plantearía de forma diferente y no se incluirían las preguntas 6 y 10. La EPIF modificada sería según la tabla XXXIV, quedando en 8 preguntas y una puntuación máxima 8.

Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas modificada (EPIFM)				
Directrices para la cumplimentación:				
<ul style="list-style-type: none"> - Seleccionar la respuesta correcta para cada pregunta y calcular la puntuación global. - Fármaco objeto: fármaco afectado por la interacción. Fármaco precipitante: Fármaco que genera la interacción. - Seleccionar desconocido (Desc.) o no aplicable (NA) si se carece de la información o si la pregunta no es aplicable (dosis no cambiada, etc.) 				
	Preguntas	Si	No	Desc./NA
1-	¿Existen notificaciones, documentación creíble o una explicación científica razonable de la interacción en humanos?	+1	-1	0
2-	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0
3-	¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0
4-	¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0
5-	¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0
6-	¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0
7-	¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0
8-	¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0
Puntuación total:				
	Altamente probable:	>6		
	Probable:	4-6		
	Posible:	2-3		
	Dudosa:	<2		

Tabla XXXIV. Escala de probabilidad de interacciones farmacológicas modificada (EPIFM) propuesta según los resultados de las diferentes IF planteadas.

La aplicación de la EPIF de Horn a las 9 IF detectadas generó 7 IF probables, 1 IF posible y 1 IF dudosa. Aplicando esta EPIFM, se obtuvieron 3 IF altamente probables, 5 IF probables y una IF posible.

La EPIFM permite aumentar la probabilidad de las IF, sobre todo de aquellas que tienen puntuaciones en el límite superior de cada intervalo, de forma que se ajusta más a la realidad de la práctica clínica y permite establecer con mayor solidez las IF más evidentes. La aplicación de la EPIFM a otras IF permitirá establecer aún más su validez en esta área de conocimiento.

CONCLUSIONES

1. Se propone una nueva metodología para el análisis simultáneo de 9 ARV por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC-UV).
2. Se concluye que la metodología analítica propuesta es selectiva, específica, reproducible, precisa y exacta con una linealidad entre 0,1 µg/mL y 10 µg/mL.
3. La determinación de los ARV por HPLC-UV por un método estandarizado y validado que permite el análisis simultáneo de 9 principios activos es adecuado para realizar MT de los IP y EFV en pacientes VIH positivos, tanto adultos como pediátricos.
4. La MT de los IP y NN, sobre todo el EFV, es una herramienta muy útil para la prevención y detección de IF poco frecuentes o no establecidas, contribuyendo a generar evidencia en esta área de conocimiento.
5. La administración conjunta de IP, NN y otros fármacos inductores o inhibidores potentes del citocromo P450 (antiepilépticos, antifúngicos, antituberculosos), genera frecuentemente IF complejas, siendo recomendable también la MT, tanto de los ARV como de estos fármacos.
6. Las IF predecibles entre IP y NN con otros fármacos inductores o inhibidores potentes del citocromo P450 (antiepilépticos, antifúngicos, antituberculosos) en las que hay recomendaciones *a priori* del ajuste de dosis de alguno de los fármacos también pueden requerir MT, sobre todo cuando se extrapolan recomendaciones de la población adulta a la pediátrica.

7. Las IF con los IP y NN no solo pueden estar provocadas por otros fármacos, si no también por plantas medicinales. Sería conveniente que los pacientes VIH positivos fueran interrogados en cuanto a la utilización de todas las terapias alternativas utilizadas en su tratamiento.
8. Se demuestra que la extrapolación de los datos farmacocinéticos en la población adulta pueden generar resultados ineficaces en la población pediátrica.
9. El caso I ha evidenciado una IF entre ATV, RTV, SQV (FO) y un preparado fitoterapéutico que contiene la especie vegetal *Uncaria Tomentosa Wild* (FP) clasificada como probable y nivel I de relevancia clínica
10. El caso II ha evidenciado tres IF :
 - a. SQV, RTV (FO) y CBZ (FP), clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica
 - b. CBZ (FO) y SQV, RTV (FP), clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica
 - c. OXCBZ (FO) y ATV (FP), clasificada como dudosa y de riesgo no determinado
11. El caso III ha evidenciado dos IF:
 - a. Voriconazol (FO) y EFV (FP), clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica
 - b. EFV (FO) y Voriconazol (FP), clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica
12. El caso IV ha evidenciado una IF entre SQV, RTV (FO) y TPV (FP) clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica.
13. El caso V ha evidenciado una IF entre EFV (FO) y rifampicina (FP) clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica.

14. El caso VI ha evidenciado una IF entre voriconazol (FO) y RTV (FP) clasificada como probable y nivel II de relevancia clínica.
15. La utilización de la EPIF de Horn para determinar la probabilidad de las IF descritas es una herramienta útil que permite reflexionar sobre los diferentes aspectos farmacológicos y farmacocinéticos de los fármacos implicados, pero debido a su reciente publicación requiere una utilización más sistemática para determinar las limitaciones o aportar mejoras que permitan establecer de forma más eficiente la probabilidad de las IF.
16. Se propone una mejora de la EPIF de Horn, considerando que la pregunta 1 se modifica y las preguntas 6 y 10 se anulan por no ser realizadas en la práctica clínica habitual, quedando como una Escala de Probabilidad de Interacciones Farmacológicas Modificada (EPIFM) con 8 preguntas y un máximo de 8 puntos con la siguiente escala de valoración.

Altamente probable:	>6
Probable:	4-6
Posible:	2-3
Dudosa:	<2

17. Son necesarios más estudios de carácter epidemiológico para generar la suficiente evidencia para que la MT se indique con el mayor grado de recomendación en grupos de pacientes tratados con IP, NN y fármacos, inductores o inhibidores potentes del citocromo P450.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Nielsen MH, Pedersen FS and Kjens J. Molecular strategies to inhibit HIV-1 replication. *Retrovirology* 2005; 2:10. Disponible en <http://www.retrovirology.com/content/2/1/10>.

² Lin SS, Xu F, Liao PH, Yang CC. Recent progress in the development of inhibitors of human immunodeficiency virus (hiv) integrase for the management of hiv infection. *Acta Virol* 2008;52(4):197-2

³ Portalfarma. [*consultado 25/06/2009*] Disponible en: <http://www.portalfarma.com/Home.nsf/Home?OpenForm>.

⁴ Rathbun RC, Lockhart SM, Stephens JR. Current HIV treatment guidelines-an overview. *Curr Pharm Des*, 2006;12:1045-63.

⁵ Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352:1725-30.

⁶ Palella FJ, Jr Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338(13):853-60.

⁷ Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al TARV en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2009) [*consultado 26/04/2009*]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp> .

⁸ Bartlett JA, Fath MJ, DeMasi R, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *AIDS* 2006; 20(16):2051-2064.

⁹ Nelson DR, Koumans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily. Up date of new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 1996; 6: 1-42.

¹⁰ Lewis DF. 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*, 2004; 5: 305-18.

¹¹ Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Daujat M et al. CYP gene induction by xenobiotics and drugs. *Drug Metabolizing Enzymes*. En Lee JS, Obach SR, Fisher. Editorial MB. New York (USA), 2003; 337-65.

¹² Bertilsson L, Dahi ML, Dalen P, et al. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2002; 53: 111-22.

¹³ Gellner K, Eiselt R, Hustert E, et al. Genomic organization of the human CYP3A locus: identification of a new, inducible CYP3A gene. *Pharmacogenetics*, 2001;11:111-21.

¹⁴ Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin. Pharmacother*, 2005; 6(2): 233-53.

¹⁵ Stockley IH. Consideraciones generales y revision de algunos mecanismos básicos de interacción. *Stockley Interacciones farmacológicas*. Primera edición. Pharma editores, S.L. Barcelona (España), 2004; 1-12.

¹⁶ Villar AM, Bermejo P, Martin-Aragon S. Aspectos farmacológicos del citocromo P-450. *Citocromo P-450*. Real Academia Nacional de Farmacia 2004; 361-386.

¹⁷ Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother*, 2002; 36: 1193-1203.

¹⁸ Pfister M, Labbe L, Lu JF, et al. AIDS Clinical Trial Group Protocol 398 Investigators. Effect of coadministration of nelfinavir, indinavir and saquinavir on the pharmacokinetics of amprenavir. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 72: 133-141.

¹⁹ Corbett AH, Eron JJ, Fiscus SA, et al. The pharmacokinetics, safety and initial virologic response of a triple-protease inhibitor salvage regimen containing amprenavir, saquinavir, and ritonavir. *JAIDS*, 2004; 36: 921-928.

²⁰ Yeh R, Gaver V, Park J, et al. Lopinavir/ritonavir induces CYP2C9 and 2C19 activity, as measured by warfarina and omeprazole biomarkers in healthy human volunteers. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 1-3 , Roma, (Italia) 2004. Abstract: 13.

²¹ Pfister M, Labbe L, Lu JF, et al. AIDS Clinical Trial Group Protocol 398 Investigators. Effect of coadministration of nelfinavir, indinavir and saquinavir on the pharmacokinetics of amprenavir. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 72: 133-141.

²² Ward BA, Gorski JC, Jones DR, et al. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003; 306: 287-300.

²³ Maraviroc. Ficha técnica. [consultado 26/01/2009] Disponible en <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>.

²⁴ Foster BC, Vandenhoeck S, Hana J, et al. In vitro inhibition of human cytochrome P-450 mediated metabolism of marker substrates by natural products. *Phytomedicine*, 2003; 10: 334-42.

²⁵ Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al. Effect of St John's Wort on Drug Metabolism by Induction of Cytochrome P4503A4 Enzyme. *JAMA*, 2003; 290: 1500-4.

²⁶ InteraccionesHIV.com. [consultado 26/01/2009] Disponible en <http://www.interaccioneshiv.com/tabla4.asp>.

²⁷ David S. Tatro. Drug Interactions Facts 2009. Wolters Kluwer Health. St Louis 2009.

²⁸ Drug Interactions. [consultado 26/01/2009] Disponible en: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/spanish.htm>

²⁹ Hiv-druginteractions. [consultado 26/01/2009] Disponible en <http://www.hiv-druginteractions.org/>)

³⁰ Schinikel AH, Jonker JW. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette(ABC) family: an overview. Adv Drug Deliv Rev 2003;55:3-29.

³¹ DuBuske LM. The Role of P-Glycoprotein and Organic Anion-Transporting Polypeptides in Drug interactions. Drug safety 2005; 28 (9): 789-801

³² Perloff ES, Duan SX, Skolnik PR, et al. Atazanavir: effects on P-glycoprotein transport and CYP3A4 metabolism in vitro. Drug Metab Dispo 2005;33:764-70.

³³ Lucía MB, Golotta C, Rutella S, et al. Atazanavir inhibits P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein efflux activity. JAIDS 2005;39:635-37.

³⁴ Giménez F, Fernández C, Mabondzo A. Transport of HIV protease inhibitors through the blood-brain barrier and interactions with the efflux proteins, P-glycoprotein and multidrug resistance proteins. JAIDS 2004;36:649-58.

³⁵ Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. Clin Pharmacokinet 2003;42:59-98.

³⁶ Kristina Johnell and Inga Klarin. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly A Study of Over 600 000 Elderly

Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety*, 2007; 30 (10): 911-918.

³⁷ Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med clin*, 2007; 129: 27-35.

³⁸ Amariles, N. A. Giraldo, M. J. Faus. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica *Farm Hosp*, 2007; 31(5): 283-302

³⁹ Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000; 356: 1423-30.

⁴⁰ Ribera E, Lopez-Cortes LF, Soriano V, et al. Monitorización terapéutica y cociente inhibitorio de los fármacos antirretrovirales: ¿son aplicables a nuestra realidad?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005; 23 (Suppl 2): 41-54.

⁴¹ La Porte CJL, Back DJ, Blaschke T, et al. Updated guideline to perform therapeutic drug monitoring for antiretrovirals agents. *Reviews in Antiretroviral Therapy*, 2006; 3: 4-14.

⁴² Optimising TDM in HIV Clinical Care. Recommendations for performing TDM of antiretroviral agents. Disponible en www.hivpharmacology.com. (consultado enero 2009).

⁴³ Hill A, Craig C, Whittaker L. Prediction of drug potency from C_{min}/IC_{95} ratio: false prediction?. 4th International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies. Sitges, Spain, June 2000.

⁴⁴ Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002;16:51-60

⁴⁵ Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, et al. Therapeutic drug monitoring: an aid to optimising response to antiretroviral drugs?. *Drugs* 2003;63:741-53.

⁴⁶ Gieschke R, Fotteler B, Buss N, et al. Relationships between exposure to saquinavir monotherapy and antiviral response in HIV-positive patients. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:75-86.

⁴⁷ Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient : a method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *JAMA* 1981;246:1575-78.

⁴⁸ Stevens RC, Kakuda TN, Bertz R, et al. Inhibitory quotient of protease inhibitors using a standardized determination of IC₅₀. 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 27-29 March 2003, Cannes.

⁴⁹ Piliero PJ. The utility of inhibitory quotients in determining the relative potency of protease inhibitors. *AIDS* 2002;16:799-800.

⁵⁰ Marcelin AG, Cohen-Codar I, Kings MS, et al. Virological and pharmacological parameters predicting the response to lopinavir-ritonavir in heavily protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1720-26.

⁵¹ Rendon A, Novoa SR, Barreiro P et al. GIQ predicts response to ritonavir-boosted atazanavir. 3th European HIV Drug Resistance Workshop. March 30- April 1, 2005 Athens.

⁵² Hoefnagel JGM, van der Lee MJ, Koopmans PP, et al. The genotypic inhibitory quotient and the (cumulative) number of mutations predict the response to lopinavir therapy. *AIDS* 2006;20:1069-71.

⁵³ Lam S, Delisle M, Labbé L, et al. Genotypic inhibitory quotient as best pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) predictor of virologic response to a Lopinavir/Saquinavir dual Ritonavir-boosted regimen in patients with multiresistant

HIV-1. 7thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal.

⁵⁴ Bonora S, González de Requena D, Calcagno A, et al. 7thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal.

⁵⁵ Alexander CS, Montaner JS, Asselin JJ, et al. Simplification of therapeutic drug monitoring for twice-daily regimens of lopinavir/ritonavir for HIV infection. *Ther Drug Monit* 2004;26:516-23.

⁵⁶ López RM, Pou L, Azuaje C, et al. Limited sampling strategy to estimate the systemic exposure of lopinavir in HIV infected patients. 10th European AIDS Conference (EACS). November 17-20, 2005. Dublin, Ireland.

⁵⁷ Dickinson L, Back D, Pozniak A, et al. Limited sampling strategy analysis to predict AUC of twice-daily boosted saquinavir (1000/100mg bid). 10th European AIDS Conference (EACS). November 17-20, 2005. Dublin, Ireland.

⁵⁸ López RM, Pou L, Azuaje C, et al. Limited sampling strategy to estimate the systemic exposure of atazanavir in HIV infected patients. 7thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal

⁵⁹ Kappelhoff BS, Crommentuyn KML, de Maat MMR, et al. Practical Guidelines to interpret plasma concentrations to antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:845-53.

⁶⁰ Gibbons S, Robinson L, Dickinson L, et al. Therapeutic drug monitoring of atazanavir in routine clinical settings in the UK. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, November 2004.

⁶¹ Ficha técnica Amprenavir (Agenerase[®]). [*consultado 18/01/2009*] Disponible en www.agemed.es.

⁶² Ficha técnica Fosamprenavir (Telzir[®]). [consultado 18/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶³ Ficha técnica Atazanavir (Reyataz[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁴ Ficha técnica Indinavir (Crixivan[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁵ Ficha técnica Lopinavir (Kaletra[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁶ Ficha técnica Nelfinavir (Viracept[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁷ Ficha técnica Ritonavir (Norvir[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁸ Ficha técnica Saquinavir (Invirase[®], Fortovase[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁶⁹ Ficha técnica Efavirenz (Sustiva[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁷⁰ Ficha técnica Nevirapina (Viramune[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁷¹ Ficha técnica Tipranavir (Aptivus[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁷² Ficha técnica Darunavir (Prezista[®]). [consultado 25/01/2009] Disponible en www.agemed.es.

⁷³ Fletcher CV, Anderson PL, Kakuda TN, et al. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002;16:551-60.

⁷⁴ Clevenbergh P, Garraffo R, Durant J, et al: a randomized prospective study to evaluate the benefit of therapeutic monitoring of protease inhibitors: 12 week results. *AIDS* 2002; 16 (17):2311-5

⁷⁵ Burger D, Hugen P, Reiss P, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2003;17: 1157-65.

⁷⁶ Demeter LM, Jiang H, Mukherjee AL, et al. A randomized trial of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in antiretroviral-experienced, HIV-1-infected patients. *AIDS* 2009; 23(3): 357-68

⁷⁷ Lawrence C, Ghoshal M, Metz S, Root R, et al. Detection of nelfinavir (NFV) and its M8 metabolite in automated immunoassay. 5thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 1-3, 2004. Rome, Italy.

⁷⁸ Lawrence CC, Thomas A, Shastri S, et al. An automated microparticle agglutination immunoassay for the therapeutic drug monitoring of nelfinavir. 9thInternational Congress Therapeutic Drug Monitoring, April 23-28, 2005. Louisville, Kentucky, USA.

⁷⁹ Burger D, Berg T, Teulen M, et al. Pilot study results of the Roche Automated Immunoassay for therapeutic drug monitoring of the HIV Protease Inhibitor Nelfinavir. 7thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal.

⁸⁰ Soriano G, Meiser A, Jones JLT, et al. An automated immunoassay for therapeutic drug monitoring in human serum or plasma of the HIV protease inhibitor, lopinavir. 6thInternational Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 21-23, 2005. Quebec, Canada.

⁸¹ Lawrence C, Yoder K, Hui R, et al. An automated micro-particle agglutination immunoassay for the Therapeutic Drug Monitoring of Saquinavir. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal.

⁸² Akeb F, Ferrua B, Creminon C, et al. Quantification of plasma and intracellular levels of the HIV protease inhibitor ritonavir by competitive ELISA. *J Immunol Methods* 2002;263:1-9.

⁸³ Azoulay S, Nevers MC, Creminon C, et al. An enzyme immunoassay for the quantification of plasma and intracellular lopinavir in HIV-infected patients. *J Immunol Methods* 2004;295:37-48.

⁸⁴ Azoulay S, Nevers MC, Creminon C, et al. Sensitive enzyme immunoassay for measuring plasma and intracellular nevirapine levels in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:104-9.

⁸⁵ Holland D, Espina-Quinto R, Stefanski E, et al. Rapid, automated immunoassay for atazanavir in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) using ARK ATV-TestTM. Methods validation, application and comparison with HPLC plasma method. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. April 20-22, 2006. Lisbon, Portugal

⁸⁶ Elens Laure, Veriter Sophie, Vicent Di Fazio et al. Quantification of HIV-Protease Inhibitors and 2 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors by Ultra Performance Liquid Chromatography with Diode array detection. *Clinical Chemistry* 2009; 55 (1): 170-4.

⁸⁷ Checa A, Oliver R, Hernández-Cassou S et al. Reversed-phase liquid chromatography method with spectrophotometric detection for the determination of antiretrovirals drugs. *Analytica Chimica Acta* 2008;616:85-94.

⁸⁸ D'Avolio A, Baietto L, Siccardi M et al. An HPLC-PDA Method for the Simultaneous Quantification of the HIV Integrase Inhibitor Raltegravir, the New Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Etravirine, and 11 Other Antiretroviral Agents in the Plasma of HIV-Infected Patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:662-9

⁸⁹ Choi SO, Rezk NL, Kashuba ADM. High-performance liquid chromatography assay for the determination of the HIV-protease inhibitor tipranavir in human plasma in combination with nine other antiretroviral medications. *J of Pharmaceutical and Biomed Analysis* 2007;43:1562-67.

⁹⁰ Weller DR, Brundage RC, Balfour HH Jr et al. An isocratic liquid chromatography method for determining HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor concentrations in human plasma. *J of Chromatography B* 2007;848:369-73.

⁹¹ Verbesselt R, Van Wijngaerden E, de Hoon J. Simultaneous determination of 8 HIV protease inhibitors in human plasma by isocratic high-performance chromatography with combined use of UV and fluorescence detection: Amprenavir, indinavir, atazanavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir and M8-nelfinavir metabolite. *J of Chromatography B* 2007;845:51-60.

⁹² Rezk NL, Crutchley RD, Yeh RF et al. Full Validation of an Analytical Method for the HIV-Protease Inhibitor Atazanavir in Combination With 8 Other Antiretroviral Agents and its Applicability to Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2006;28:517-25.

⁹³ Hirabayashi Y, Tsuchiya K, Kimura S et al. Simultaneous determination of six HIV protease inhibitors (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir), the active metabolite of nelfinavir (M8) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (efavirenz) in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Biomedical Chromatography* 2006;20:28-36.

⁹⁴ Notari S, Bocedi A, Ippolito G et al. Simultaneous determination of 16 anti-HIV drugs in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2006; 831(1-2):258-66.

⁹⁵ Poirier JM, Robidou P, Jaillon P. Simple and Simultaneous Determination of the HIV-Protease Inhibitors Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir and Saquinavir Plus M8 nelfinavir Metabolite and the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Efavirenz and Nevirapine in Human Plasma by reversed-phase Liquid Chromatography. *Ther Drug Monit* 2005;27:186-192.

⁹⁶ Takahashi M, Yoshida M, Oki T et al. Conventional HPLC Method Used for Simultaneous Determination of the Seven HIV Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse Transcription Inhibitor Efavirenz in Human Plasma. *Biol. Pharm. Bull* 2008;28:1286-90.

⁹⁷ Tribut O, Verdier MC, Arvieux C et al. Simultaneous Quantitative Assay of Atazanavir and 6 Other HIV Protease Inhibitors by Isocratic Reversed-Phase Liquid Chromatography in Human Plasma. *Ther Drg Monit* 2005;27:265-69.

⁹⁸ Dailly E, Raffi F, Jolliet P. Determination of atazanavir and other antiretroviral drugs (indinavir, amprenavir, nelfinavir and its active metabolite M8, saquinavir, ritonavir, lopinavir, nevirapine and efavirenz) plasma levels by high performance liquid chromatography with UV detection. *J of Chromatography B* 2004; 813:353-58.

⁹⁹ Rezk NL, Tidwell RR, Kashuba ADM. High-performance liquid chromatography assay for the quantification of HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in human plasma. *J of Chromatography* 2004;805:241-47.

¹⁰⁰ Droste JAH, Verwij-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 Monitor* 2003;25:393-99.

¹⁰¹ Keil K, Frerichs VA, DiFrancesco R et al. Reverse Phase High-Performance Liquid Chromatography Method for the Analysis of Amprenavir, Efavirenz, indinavir, Lopinavir, Nelfinavir and its Active Metabolite (M8), Ritonavir, and Saquinavir in Heparinized Human Plasma. *Ther Drug Monit* 2003;25:340-46.

¹⁰² Turner ML, Reed-Walker K, King JR et al. Simultaneous determination of nine antiretroviral compounds in human plasma using liquid chromatography. *J of Chromatography* 2003;784:331-341.

¹⁰³ Justesen US, Pedersen C, Klitgaard NA. Simultaneous quantitative determination of the HIV protease inhibitors indinavir, amprenavir, ritonavir, lopinavir, saquinavir, nelfinavir and the nelfinavir active metabolite M8 in plasma by liquid chromatography. *J of Chromatography* 2003;783:491-500

¹⁰⁴ Tribut O, Arvieux C, Michelet C et al. Simultaneous Quantitative Assay of Six HIV Protease Inhibitors, One Metabolite, And Two Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Human Plasma by Isocratic Reversed-Phase Liquid Chromatography. *Ther Drug Monit* 2002;24:554-562

¹⁰⁵ Titier K, Lagrange F, Péhourcq F et al. High-Performance Liquid Chromatography Method for the Simultaneous Determination of the Six HIV-Protease Inhibitors And Two Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors in Human Plasma. *Ther Drug Monit* 2002;24:417-424.

¹⁰⁶ Poirier JM, Robidou P, Jaillon P. Simultaneous Determination of the Six HIV Protease Inhibitors (Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir and Saquinavir) Plus M8 Nelfinavir Metabolite and the Nonnucleoside Reverse Transcription Efavirenz in Human Plasma by Solid-Phase Extraction and Column Liquid Chromatography. *Ther Drug Monit* 2002;24:302-309.

¹⁰⁷ Leibenguth P, Le Guellec C, Besnier JM et al. Therapeutic Drug Monitoring of HIV Protease Inhibitors Using High-performance Liquid Chromatography With Ultraviolet or Photodiode Array Detection. *Ther Drug Monit* 2001;23:679-688.

¹⁰⁸ Gehrig AK, Mikus G, Haefeli WE, et al. Electrospray tandem mass spectroscopic characterisation of 18 antiretroviral drugs and simultaneous quantification of 12 antiretrovirals in plasma. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007;21:2704-16.

¹⁰⁹ D'Avolio A, Siccardi M, Sciandra M, et al. HPLC-MS method for the simultaneous quantification of the new HIV protease inhibitor darunavir, and 11 other antiretroviral agents in plasma of HIV-infected patients. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;859:234-40.

¹¹⁰ Jung BH, Rezk NL, Bridges AS, et al. Simultaneous determination of 17 antiretroviral drugs in human plasma for quantitative analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2007;21:1095-104.

¹¹¹ Ter heine R, Rosing H, van Gorp EC, et al. Quantification of protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in dried blood spots by liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; Apr 8.

¹¹² Jung BH, Rezk NL, Bridges AS, et al. Simultaneous determination of 17 antiretroviral drugs in human plasma for quantitative analysis with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2007;21(10):1095-104.

¹¹³ Guidance for Industry. Bioanalytical Methods Validation for Human studies. U.S Department of Health and Human services. FDA. Center For Drug evaluation and REsearch (CDER). April 2003.

¹¹⁴ Droste JA, Aarnoutse RE, Koopmans PP, et al. Evaluation of antiretroviral drug measurements by an interlaboratory quality control program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ;32 :287-91.

¹¹⁵ Haynes RB. Of the studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the “5S” evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med* 2006; 11; 162-64.

¹¹⁶ Web de Información Médica. Rafael Bravo. [consultado 03/04/2009] Disponible en: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/> .

¹¹⁷ Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drugreactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30: 239-245.

¹¹⁸ Horn JR, Hansten PD and Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate Drug interaction Cases. *Ann Pharmacother*, 2007; 41: 674-80

¹¹⁹ Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med clin*, 2007; 129: 27-35.

¹²⁰ Medinteract. [consultado 15/06/2009] Disponible en www.medinteract.net.

¹²¹ Lexi-comp. [consultado 15/06/2009]. Disponible en www.lexi.com

¹²² FASS (Pharmaceutical Specialities in Sweden). Stockholm: INFO Lakemedelsinformation AB (Drug information), 1997. [Fecha de acceso 25 marzo 2004]. Disponible en: <http://www.fass.se> (Swedish)

¹²³ Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions A Structured Assessment Procedure Clinical Relevance of Drug-Drug Interactions.A Structured Assessment Procedure Drug Safety 2005; 28 (12): 1131-1139

¹²⁴ Estudio INFITO sobre el consumo de plantas medicinales en España 2007. [consultado 15/06/2009]. Disponible en: <http://www.fitoterapia.net/img/pdf/infito-estudio-consumo-2007.pdf>

-
- ¹²⁵ Ladenheim D, Horn O, Werneke U, *et al.* Potential health risks of complementary alternative medicines in HIV patients. *HIV Med*, 2008; 9 (8): 653-9.
- ¹²⁶ Gardiner P., Phillips R., Shaughnessy A.F. Herbal and Dietary Supplement–Drug Interactions in Patients with Chronic Illnesses. *Am Fam Physician*. 2008;77(1):73-78.
- ¹²⁷ Sparreboom A.S., Cox M.C., Acharya M.R, *et al.* Herbal Remedies in the United States: Potential Adverse Interactions With Anticancer Agents. *J Clin Oncol* 22:2489-2503.
- ¹²⁸ Elmer G.W., Lafferty W.E., Tyree P.T, *et al.* Potential Interactions Between Complementary/Alternative. Products and Conventional Medicines in a Medicare Population. *Ann Pharmacother* 2007;41:1617-24.
- ¹²⁹ Tomás E, Farriols-Danés A, Cantarell-Alexandri C, *et al.* Interactions between herbal components and immunosuppressive drugs. *Med Clin*, 2006; 127 (5): 177-84
- ¹³⁰ Piscitelli SC, Burstein AH, Chait D, *et al.* Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*, 2000; 355: 547-8.
- ¹³¹ De Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, *et al.* Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS*. 2001 16;15(3):420-1.
- ¹³² Nota informativa de la agencia española del medicamento sobre el riesgo de interacciones medicamentosas con hypericum perforatum (hierba de san juan). [consultado 15/06/2009]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/hiperico.htm>
- ¹³³ Beukel van den Bout-van den CJP, Bosch MEW, Burger DM, *et al.* Toxic lopinavir concentrations in an HIV-1 infected patient taking herbal medications. *AIDS*, 2008, 22(10): 1243-1244.

¹³⁴ Joseph Pepping. Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw. Am J Health-Syst Pharm 2009; 66 (1): 992-5

¹³⁵ Catálogo de Plantas Medicinales. Colección Consejo Plus 2009. Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos.

¹³⁶ Aguilar JL, Rojas P, Marcelo A, et al. Anti-inflammatory activity of two different extracts of Uncaria tomentosa (Rubiaceae). J Ethnopharmacol 2002;81(2):271-6

¹³⁷ Mur E, Hartig F, Eibl G, et al. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of uncaria tomentosa for the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(4):678-81.

¹³⁸ Fetrow CW, Avila JR. Professional's Handbook of Complementary & alternative medicines. Third Edition. Springhouse, Pennsylvania

¹³⁹ Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, et al. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. Phytomedicine, 2000; 7 (4): 273-82

¹⁴⁰ Ficha técnica Carbamazepina (Tegretol[®]). [*consultado 20/07/2009*] Disponible en www.agemed.es.

¹⁴¹ Myllynen P, Pienimäki P, Raunio H, et al. Microsomal metabolism of carbamazepine and oxcarbazepine in liver and placenta. Hum Exp Toxicol 1998;17: 668-76.

¹⁴² Anderson GD. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. Ann Pharmacother 1998; 32 : 554-63.

¹⁴³ Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, et al. Carbamazepine–indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. Ann Pharmacother 2000; 34:465-70.

¹⁴⁴ Ji P, Damle B, Xie J et al. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and carbamazepine after múltiple-dos administration in helathy subjects. J Clin Pharmacol 2008; 48 (8): 948-56.

¹⁴⁵ Corbett AH, Lim ML, Kashuba AD. Kaletra (lopinavir/ritonavir). Ann Pharmacother 2002; 36: 1193-203.

¹⁴⁶ Oxcarbacepina (Trileptal®). Ficha técnica. [consultado 20/07/2009] Disponible en www.agemed.es.

¹⁴⁷ Armijo, J. Adín, N. Sánchez-Baglietto, et al. Monitorización de los niveles séricos de los nuevos antiepilépticos. Rev Neurol 2002;35:116-20.

¹⁴⁸ Levetiracetam (Keppra)® (. Ficha técnica. [consultado 20/07/2009] Disponible en www.agemed.es.

¹⁴⁹ Mateu-de Antonio J, Grau S, Gimeno-Bayon JL, et al. Ritonavir induced carbamazepine toxicity. Ann Pharmacother 2001; 35:125-6.

¹⁵⁰ Garcia AB, Ibarra AL, Etesam JP, et al. Protease inhibitor induced carbamazepine toxicity. Clin Neuropharmacol 2000;23: 216-8.

¹⁵¹ Kato Y, Fujii T, Mizoguchi N, et al. Potential interaction between ritonavir and carbamazepine. Pharmacotherapy 2000;20: 851- 4.

¹⁵² Burman W, Orr L. Carbamazepine toxicity after starting combination antiretroviral therapy including ritonavir and efavirenz. AIDS 2000;14: 2793- 4.

¹⁵³ Bates DE, Herman RJ. Carbamacepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. Ann Pharmacother, 2006; 40:1190-5.

¹⁵⁴ Mediteract.net [consultado 27/07/2009] Disponible en <http://www.medinteract.net/>

¹⁵⁵ Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:649-63.

¹⁵⁶ Mikus G, Schowel V, Drzewinska M, et al. Potent cytochrome P450C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126-35.

¹⁵⁷ Ficha técnica de Voriconazol (Vfend®). [*consultado 27/07/2009*] Disponible en www.agemed.es.

¹⁵⁸ Liu P, Foster G, LaBadie RR, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and efavirenz at steady state in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2008 ; 48(1): 73-84.

¹⁵⁹ Yakiwchuk EM, Foisy MM, Hughes CA. Complexity of Interactions Between Voriconazole and Antiretroviral Agents. *Ann Pharmacother*, 2008; 42: 698-703.

¹⁶⁰ Carbonara S, Regazzi M, Ciraci E et al. Long-Term Efficacy and Safety of TDM-Assisted Combination of Voriconazole plus Efavirens in an AIDS Patient with Cryptococcosis and Liver Cirrosis. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 978-84.

¹⁶¹ Ficha técnica de Tipranavir (Aptivus®). [*consultado 30/07/2009*] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm>

¹⁶² Vourvahis M, Kashuba AD. Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir. *Pharmacotherapy*, 2007; 27: 888–909.

¹⁶³ Ficha técnica de Rifampicina (Rifaldin®). [*consultado 30/07/2009*] Disponible en www.agemed.es.

¹⁶⁴ Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*, 2005; 19(14): 1481-6.

¹⁶⁵ Schaaf HS, Willemsse M, Cilliers K et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. [*consultado 30/07/2009*] Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/7/19>

¹⁶⁶ Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C et al. High prevalence of therapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 1;45(2):133-6

¹⁶⁷ Rifabutin (Ansatin[®]). [*consultado 30/07/2009*] Disponible en www.portalfarma.es

¹⁶⁸ Hsu A, Granneman GR, Win G et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 898-905

¹⁶⁹ Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and 1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:52-60.

¹⁷⁰ Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:275-91.

¹⁷¹ Mikus G, Schowel V, Drzewinska M, et al. Potent cytochrome P450 C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126-35.

¹⁷² Liu P, Foster G, Labadie R, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ritonavir at steady state in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77: 40.

¹⁷³ Vourvahis M, Kashuba ADM. Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir. *Pharmacotherapy* 2007;27:888-909.

¹⁷⁴ Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction Effects of ritonavir: Implications for Drug Interactions. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1048-59.

¹⁷⁵ Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2005; 30 (1); 13-20

¹⁷⁶ Teodoro Oscanoa. Interacciones medicamentosa en Geriatría. *Anales de la Facultad de medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos* 2004; 65(2); 119-26

¹⁷⁷ Kristina Johnell and Inga Klarin. The Relationship between Number of Drugs and Potential Drug-Drug Interactions in the Elderly A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Safety* 2007; 30 (10): 911-918

¹⁷⁸ M Tuset. Interacciones de los fármacos antirretrovirales: de la teoría a la práctica clínica. Estudio retrospectivo de una cohorte de 2140 pacientes atendidos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del Hospital Clínic de Barcelona. [consultado 30/07/2009] Disponible en <http://www.tesisexarxa.net/>

¹⁷⁹ Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ et al. Prevalence and Risk Factors for Clinically Significant Drug Interactions with Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (10): 1379-86.

¹⁸⁰ Mur La Laguna MA, Cobos Campos R, Hurtado Gómez MF, et al. Study of interactions between anti-retroviral agents and concomitant drugs. *Farm Hosp.* 2003; 27 (2): 84-92.

¹⁸¹ Yokoi T. Essentials for starting a pediatric study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sciences* 2009; 34: SP307-SP312.

¹⁸² Yukawa E. Approach to individualized pharmacotherapy-Analysis of population pharmacokinetic parameters. *TDM research* 2007; 24: 8-16.

¹⁸³ Kredon T, Van der Walt JS, Siegfried N et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art.No.: CD007268. DOI: 10.1002/14651858.CD007268.pub2.