

## Capítulo 33

### ANTIRRETROVIRALES

---

*Felipe Díez García, Marcial Delgado Fernández y José Cabeza Barrera*

#### INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado espectacularmente nuestro arsenal de fármacos eficaces en la infección VIH. En el momento de redactar este capítulo se encuentran comercializados en España siete inhibidores de la transcriptasa inversa, seis de ellos análogos de los nucleósidos (zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina y abacavir) y un nucleótido (tenofovir disoproxil fumarato). Disponemos asimismo de dos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (nevirapina y efavirenz) y seis inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir y lopinavir/ritonavir). Próximamente dispondremos de otros fármacos como el fosamprenavir, atazanavir, tipranavir y enfuvirtide, que también hemos incluido en este capítulo.

El número elevado de fármacos antirretrovirales, el hecho de que se usen en combinaciones diversas, y las complejas interacciones entre ellos y otros fármacos, determinan que el manejo del TARGA sea en la actualidad complejo y especializado.

En las tablas siguientes (1, 2) se resumen de modo esquemático las características más relevantes de los fármacos antirretrovirales que podemos utilizar. Se han incluido aquellos fármacos que están comercializados en la actualidad y aquellos otros que se pueden conseguir como medicación extranjera o como tratamientos compasivos y que probablemente serán comercializados pronto.

El objetivo es disponer de una referencia rápida que nos ayude a recordar, probablemente en la consulta y delante del paciente, las dosis de una combinación, un efecto adverso o las posibles interacciones de un fármaco que estamos pensando prescribir con otros que ya recibe el paciente.

Hemos limitado el número de fármacos que pueden interaccionar con el TARGA a aquellos incluidos en el vademécum actual, eliminando otros que no están comercializados en nuestro país. De cualquier modo, recomendamos consultar las fichas técnicas de los fármacos y la información bibliográfica y de la literatura científica disponibles, dado que la información científica relacionada con este tema se renueva constantemente.

Tabla 1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos.

PRINCIPIO ACTIVO	ZIDOVUDINA (AZT) ó (ZDV)	ESTAVUDINA (d4T)	LAMIVUDINA (3TC)	DIDANOSINA (ddl)	ZALCITABINA (ddC)	ABACAVIR (ABC)	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)
NOMBRE COMERCIAL	Retrovir® Combivir®: AZT+3TC Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Zerit® Zerit XR® (aprobado por la FDA)	Epivir® Combivir®: AZT+3TC Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Videx®	Hivid®	Ziagen® Trizivir®: AZT+3TC+ABC	Viread®
PRESENTACIÓN	Cáps.de 100 y 250mg Comp. de 300 mg Sol. oral 50mg/5ml Vial iv 200 mg (10 mg/ml) Combivir®: AZT (300mg) + 3TC (150mg) Trizivir®: AZT (300mg) + 3TC (150mg)+ABC 300mg)	Zerit® - Cáps. de 15, 20, 30 y 40 mg - Sol. oral 1 mg/ml Zerit XR®: comp. de 75 y 100 mg	Comp.de 150 y de 300 mg Sol. oral: 10 mg/ml Combivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg) Trizivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg)+ABC 300 mg)	Comp. masticables dispersables de 25, 50,100,150 y 200 mg Cáps. gastroresistentes de 125, 200, 250 y 400 mg Polvo no tamponado de 2 g (5 mg/ml) y 4 g (10 mg/ml)	Comp. de 0,75 mg	Comp. de 300 mg Trizivir®: AZT (300mg)+3TC (150mg) + ABC 300 mg)	Comp. de 300 mg
DOSIS RECOMENDADA	250-300 mg b.i.d., ó Combivir®: 1 comp. b.i.d., ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	Zerit®: ->60 Kg:40mg b.i.d. -<60 Kg:30mg b.i.d. Zerit XR®: ->60 Kg:100mg q.d. -<60 Kg:75mg q.d.	150 mg b.i.d., ó 300 mg q.d., ó Combivir®: 1 comp. b.i.d., ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	>60 Kg: 400mg q.d. ó 200mg b.i.d. <60Kg: 250mg q.d. ó 125mg b.i.d.	0,75 mg t.i.d.	300 mg b.i.d.,ó Trizivir®: 1 comp. b.i.d.	300 mg q.d.
RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS	No	No	No	Tomar 1/2 h antes ó 2 h después de las comidas.	No	No	Tomar con alimentos
BIODISPONIBILIDAD ORAL	60-70%	85%	85%	30-40%	85%	83%	25% en ayunas, 40% tomado con alimentos

Tabla 1. (Cont.) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos.

PRINCIPIO ACTIVO	ZIDOVUDINA (AZT) ó (ZDV)	ESTAVUDINA (d4T)	LAMIVUDINA (3TC)	DIDANOSINA (ddI)	ZALCITABINA (ddC)	ABACAVIR (ABC)	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (TDF)
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	1,1 h	1 h	3-6 h	1,6 h	1,2 h	1,5 h	10-17 h
VIDA MEDIA INTRACELULAR	3 h	3,5 h	b.i.d.	25-40 h	3 h	3,3 h	10-50 h
PENETRACIÓN EN LCR	50-85%	40%	10%	20%	20%	27-33%	No datos
ELIMINACIÓN	Glucuronización hepática Excreción renal	Hepática (50%) y renal (50%)	Renal (70% inalterado)	Renal (50%)	Renal (70%)	Metabolizado por la alcohol deshidrogenasa y la glucoronil transferasa. Excreción renal (82%)	Renal (70-80%)
EFFECTOS ADVERSOS	Mielotoxicidad: anemia y/o neutropenia Intolerancia gastrointestinal Cefalea, mareo, insomnio Astenia Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Neuropatía periférica Pancreatitis Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Toxicidad escasa Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Pancreatitis Neuropatía periférica Náuseas, diarrea Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Neuropatía periférica Estomatitis Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Reacciones de hipersensibilidad (3%), potencialmente mortales: fiebre, exantema, náuseas, vómitos, astenia, anorexia... Acidosis láctica y esteatosis hepática Lipodistrofia	Intolerancia digestiva: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea Cefalea, astenia Proteinuria.
ASOCIACIONES CONTRAINDICADAS	d4T	AZT	ddC	ddC	ddl,3TC	No descritas	No descritas

Tabla 2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

PRINCIPIO ACTIVO	NEVIRAPINA (NVP)	EFAVIRENZ (EFV)	DELAVIRDINA (DLV)
NOMBRE COMERCIAL	Víramune®	Sustiva®	Rescriptor®
PRESENTACIÓN	Comp. de 200 mg	Cáps. de 50, 100 y 200 mg Comp. de 600 mg (próxima aprobación)	Comp. de 100 mg (no comercializada en España)
DOSIS RECOMENDADA	200 mg q.d. durante 14 días; después 200mg b.i.d.	600 mg q.d.	400 mg t.i.d. ó 600 mg b.i.d.
RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS	No	Evitar comidas copiosas en grasa (Aumento de niveles en un 50%)	No
BIODISPONIBILIDAD ORAL	>90%	66% (aumenta con comidas ricas en grasas)	>85% (requiere medio ácido; retrasar una hora antiácidos y ddl)
VIDA MEDIA PLASMÁTICA	25-30 h	40-50 h	6 h
PENETRACIÓN EN LCR	45%	69%	0,4%
ELIMINACIÓN	Metabolizada por el citocromo P450 (inducción). Eliminación renal (80%) y en heces (10%)	Metabolizada por el citocromo P450 (inducción/inhibición) Eliminación renal (34%) y en heces (16-61%)	Metabolizada por el citocromo P450 (inhibición) Eliminación renal (51%) y en heces (44%)
EFFECTOS ADVERSOS	Exantema (desde urticaria leve a Síndrome de Stevens-Johnson) Elevación de transaminasas Hepatitis aguda	Mareo, somnolencia, insomnio, sueños anormales, confusión, pensamiento alterado, disminución de la concentración, amnesia, agitación, despersonalización, alucinaciones, euforia Exantema Elevación de las transaminasas	Exantema Elevación de transaminasas Cefalea
INTERACCIÓN CON OTROS ANTIRRETROVIRALES	Ver TABLA 6	Ver TABLA 6	Ver TABLA 6

Tabla 3. Inhibidores de la proteasa.

PRINCIPIO ACTIVO	INDINAVIR (IDV)	NELFINAVIR (NFV)	RITONAVIR (RTV)	SAQUINAVIR GEL DURO (SQV-I)	SAQUINAVIR GEL BLANDO (SQV-F)	AMPRENAVIR (APV)	LOPINAVIR / RITONAVIR (LPV/r)
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	Crixivan®	Viracept®	Norvir®	Invirase®	Fortovase®	Agenerase®	Kaletra®
<b>PRESENTACIÓN</b>	Cáps. de 200 y de 400 mg	Comp. de 250 mg Polvo: 50 mg/g	Cáps. de 100 mg Sol. oral: 80 mg/ml	Cáps. duras de 200 mg	Cáps. blandas de 200 mg	Cáps. de 50 y 150 mg Sol.oral 15 mg/ml	Cáps. con 133,3/33,3 mg de LPV/r Sol. oral 80/20 mg/ml
<b>DOSIS RECOMENDADA</b>	IND (800 mg t.i.d.) ó IND (800 mg b.i.d.) +RTV (100-200 mg b.i.d.)	NFV (750 mg t.i.d.), ó NFV (1.250 mg b.i.d.)	RTV (600mg b.i.d.), ó (7,5ml b.i.d.)	SQV-I (400 mg b.i.d.) +RTV (400mg b.i.d.), ó SQV-I (1.000 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d.) Usar siempre combinado con RTV.	SQV-F (1.200 mg t.i.d.), ó SQV-F (1.000 mg b.i.d.) + RTV (100 mg b.i.d.) SQV-I asociado a RTV tiene mejor farmacocinética y se tolera mejor que SQV-F.	APV:1.200mg b.i.d., ó APV (600 mg b.i.d.) +RTV (100-200mg b.i.d.) ó APV (1.200 mg q.d.) +RTV (200 mg q.d.)	400/100 mg b.i.d.
<b>RESTRICCIÓN CON LAS COMIDAS</b>	Ayuno (1 h antes ó 2 h después), ó con leche desnatada / tostada con mermelada sin grasas Distanciar 1 hora la dosis de ddl	Recomendable tomar con alimentos	Recomendable tomar con alimentos Distanciar 2 horas la dosis de ddl	No, cuando se ingiere combinado con RTV	Recomendable tomar con una ingesta abundante de alimentos	Recomendable evitar ingerir con comidas ricas en grasas	Recomendable tomar con alimentos
<b>ALMACENAMIENTO</b>	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Las cáps. precisan refrigeración (la solución no)	Temperatura ambiente	No precisa refrigeración si se consume antes de 90 días	Temperatura ambiente	No precisa refrigeración si se consume antes de 60 días

Tabla 3. (Cont.) **Inhibidores de la proteasa.**

<b>BIODISPONIBILIDAD ORAL</b>	30-60%	20-80%	80%	4-8%	16-32%	>70%	70%
<b>VIDA MEDIA PLASMÁTICA</b>	1,5-2 h	3,5-5 h	3-5 h	1-2 h	1-2 h	9 h	5-6 h
<b>CONCENTRACIÓN INHIBITORIA</b>	90: <0,07 µg/ml (<0,098 µM)	95: 0,0046-0,13 µg/ml (0,007-0,196 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,138 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	90: 0,1 µg/ml (0,13 µM)	50: 0,006 µg/ml (0,012 µM)	50: 0,062 µg/ml (0,1 µM)
<b>METABOLISMO ADVERSOS</b>	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450	Citocromo P450
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Oncopatía Exantema Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Diarrea Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: diarrea, náuseas, vómitos Gusto amargo y sabor metálico. Parestesias circunmorales y en extremidades. Lipodistrofia Hiperglucemia. Dislipemia. Elevación de CPK, Hiperuricemia y Hepatitis. Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea Cefalea Elevación de transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, diarrea, dolor abdominal Cefalea Elevación de transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea Exantema. Parestesias circunmorales. Elevación de transaminasas Lipodistrofia, Hiperglucemia. Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea Astenia Elevación de las transaminasas Lipodistrofia Hiperglucemia Dislipemia Posible ↑ de hemorragias en hemofílicos
<b>FÁRMACOS CONTRAINDICADOS</b>	Cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, Simvastatina	Anticonceptivos orales, cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina	Amiodarona, anticonceptivos orales, bupropión, cisaprida, clorazepato, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, disulfiram, ergotamínicos, estatinas (excepto pravastatina), flecaína, fluracem, meperidina, midazolam, piroxicam, propafenona, quinidina, zolpidem	Carbamazepina, cisaprida, dexametasona, efavirenz, ergotamínicos, fenitoína, fenobarbital, lovastatina, midazolam, nevirapina, rifabutina, rifampicina, simvastatina	Carbamazepina, cisaprida, dexametasona, efavirenz, ergotamínicos, fenitoína, fenobarbital, lovastatina, midazolam, nevirapina, rifabutina, rifampicina, simvastatina	Anticonceptivos orales, cisaprida, ergotamínicos, lovastatina, midazolam, rifampicina, simvastatina	Anticonceptivos orales, bupropión, cisaprida, clorazepato, clozapina, dextropropoxifeno, diazepam, disulfiram, ergotamínicos, flecaína, lovastatina, midazolam, propafenona, quinidina, rifampicina, simvastatina

Tabla 4. Otros fármacos de próxima comercialización.

PRINCIPIO ACTIVO	FOSAMPRENAVIR	ATAZANAVIR	TIPRANA VIR	ENFUVRTIDE
<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la proteasa	Inhibidor de la fusión
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	No comercializado aún en España	No comercializado aún en España	No comercializado aún en España	Fuzeon®
<b>PRESENTACIÓN</b>	Comp. de 700 mg	Cáps. de 200 mg	Cáps. de 250 mg	Viales con 90 mg liofilizados (para reconstituir)
<b>DOSIS RECOMENDADA</b>	1.400 mg b.i.d., ó 700 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d., ó 1.400 mg q.d. + RTV 200 mg q.d.	400 mg q.d.	500 mg b.i.d. + RTV 100 mg b.i.d.	90 mg SC b.i.d.
<b>RELACIÓN CON LA INGESTA</b>	No	No	No	No
<b>ALMACENAMIENTO</b>	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	Náuseas y vómitos Diarrea Exantema	Cefalea Exantema Náuseas Diarrea Ictericia Hepatitis Lipodistrofia	Diarrea, Náuseas y vómitos Cefalea Astenia Vértigos Pesadillas e insomnio	Reacciones inflamatorias locales a la inyección, Fatiga, Insomnio, Neuropatía periférica
<b>DISPONIBILIDAD</b>	APROX JUNIO/03	FECHA DESCONOCIDA	FECHA DESCONOCIDA	YA, USO COMPASIVO

Tabla 5. Interacciones entre inhibidores de la proteasa.

	RITONAVIR (IDV)	SAQUINAVIR (SQV)	NELFINAVIR (NFV)	AMPRENAVIR (APV)	LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)
<b>INDINAVIR</b>	Niveles: IDV ↑ 2-5 veces Dosis: IDV (400 mg b.i.d.) + RTV (400 mg b.i.d.), ó IDV (800 mg b.i.d.) + RTV (100-200 mg b.i.d.), ó IDV (1.200 mg q.d.) + RTV (200 mg q.d.), en investigación	Niveles: IDV: No efecto SQV: ↑ 4-7 veces Antagonismo antirretroviral. NO COMBINAR.	Niveles: IDV: ↑ 50% NFV: ↑ 80% Dosis: Datos limitados para IDV (1.200 mg b.i.d.) + NFV (1.250 mg b.i.d.)	Niveles: AUC de APV ↑ 33% Dosis: No ajuste de dosis	Niveles: AUC de IDV incrementada. Dosis: Reducir IDV a 600 mg b.i.d.
<b>RITONAVIR</b>		Niveles: RTV: No efecto SQV: ↑ 20 veces Dosis: SQV (400 mg b.i.d.) + RTV (400 mg b.i.d.), ó SQV (1.000 mg b.i.d.) + RTV (100 mg b.i.d.), ó SQV (1.600 mg q.d.) + RTV (100-200 mg q.d.), en investigación	Niveles: RTV: No efecto NFV: ↑ 2 veces Dosis: NFV (500 ó 750mg b.i.d.) RTV (400mg b.i.d.) NFV (2.000mg q.d.) + RTV(200mg q.d.), en investigación	Niveles: AUC de APV ↑ 2,5 veces Dosis: APV (600-1200mg b.i.d.) + RTV (100-200mg b.i.d.) APV (1.200mg q.d.) + RTV (200mg q.d.)	No datos
<b>SAQUINAVIR</b>			Niveles: SQV: ↑ 3-5 veces NFV: ↑ 20% Dosis: NFV(750 mg t.i.d.) + SQV-F (800 mg t.i.d.) ó NFV (1.250 mg b.i.d.) + SQV-F (1.200 mg b.i.d.)	Niveles: AUC de APV ↓ 32% Dosis: Datos insuficientes	Niveles: AUC de SQV incrementada Dosis: LPV/r (400/100 mg b.i.d.) + SQV-r (800-1.000 mg b.i.d.), datos iniciales
<b>NELFINAVIR</b>				Niveles AUC de APV ↑ 1,5 veces. Dosis: APV (1.200 mg b.i.d.) + NFV (1.250 mg b.i.d.), datos insuficientes	No hay datos
<b>AMPRENAVIR</b>					Niveles: AUC de APV incrementada. Dosis: LPV/r (400/100 mg b.i.d.) + APV (600-750 mg b.i.d.)

**Tabla 6. Interacciones entre inhibidores de la proteasa e Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa**

	<b>NEVIRAPINA (NVP)</b>	<b>EFAVIRENZ (EFV)</b>	<b>DELAVIRDINA (DLV)</b>
<b>INDINAVIR (IDV)</b>	Niveles: IDV ↓ 30% NVP: No efecto Dosis: Aumentar la dosis de IDV a 1.000 mg t.i.d.	Niveles: IDV: ↓ 30% Dosis: Aumentar la dosis de IDV a 1.000 mg t.i.d.	Niveles: IDV: ↑ >40% DLV: No efecto Dosis: Disminuir la dosis de IDV a 600 mg t.i.d.
<b>RITONAVIR (RTV)</b>	Niveles: RTV ↓ 11% NVP: No efecto Dosis: habituales	Niveles: RTV: ↑ 18% EFV: ↑ 21% Dosis: habituales	Niveles: RTV: ↑ 70% DLV: No efecto Dosis: Dosis estándar de DLV. No datos sobre dosis de RTV
<b>SAQUINAVIR (SQV)</b>	Niveles: SQV ↓ 25% NVP: No efecto Dosis: Evitar la combinación Buenos resultados cuando se añade RTV (100 mg b.i.d.) a SQV-I (1.000 mg b.i.d.) + NEV (200 mg b.i.d.)	Niveles: SQV: ↓ 62% EFV: ↓ 12% Dosis: Combinación no recomendada. Buenos resultados cuando se añade RTV (100 mg b.i.d.) a SQV-I (1.000 mg b.i.d.) y EFV (600 mg q.d.)	Niveles: SQV: ↑ 5 veces DLV: No efecto Dosis: SQV (800 mg t.i.d.) + DLV a dosis habituales, escasos datos
<b>NELFINAVIR (NFV)</b>	Niveles: NFV: ↑ 10% NVP: No efecto Dosis: habituales	Niveles: NFV: ↑ 20%, no efecto sobre los niveles de EFV Dosis: habituales	Niveles: NFV: ↑ 2 veces DLV: ↓ 50% Dosis: No datos
<b>AMPRENAVIR (APV)</b>	Disminuyen los niveles de APV Datos insuficientes	Niveles: AUC de APV ↓ 36% Dosis: APV (1.200 mg b.i.d.) + RTV (200 mg b.i.d.) + EFV (600 mg q.d.)	Datos insuficientes
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)</b>	Niveles: ↓ la C <sub>min</sub> de LPV un 55% Dosis: Considerar ↑ la dosis de LPV/r a 533/133 mg b.i.d., en pacientes tratados previamente con IP	Niveles: ↓ la AUC de LPV un 40%. Dosis: Considerar ↑ la dosis de LPV/r a 533/133 mg b.i.d. Si es posible, determinar niveles de LPV/r	Datos insuficientes

## Bibliografía

1. Panel on Clinical Practices for treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>.
2. Rubio R, Berenguer J, Miro JM, et al. Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) y Consejo Asesor Clínico (CAC) del Pan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo: Recomendaciones sobre terapia antirretroviral en adultos con infección VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 244-303.