

Antirretrovirales

Indinavir

Características generales

El indinavir fue aprobado por la FDA para su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos en marzo de 1.996 siendo así el tercer inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH.

En el primer trimestre de 1.998 indinavir ha obtenido la aprobación tradicional de la FDA basada en estudios clínicos, fundamentalmente el ACTG 320 y el protocolo Merck 028, que demuestran que el tratamiento de combinación con indinavir retrasa la aparición de enfermedades definitorias de SIDA o evolución a muerte y mantiene una supresión prolongada de los niveles de ARN del VIH (<500 copias/ml).

In vitro actúa como un inhibidor competitivo de las proteasas del VIH-1 y del VIH-2 (frente a éste posee una selectividad 10 veces menor) y posee escasa actividad inhibitoria frente a las proteasas humanas.

En España tiene la siguiente indicación terapéutica: 'Crixivan está indicado, en combinación con antirretrovirales análogos de nucleósidos, para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH-1 con un inmunodeficiencia progresiva o avanzada'.

Presentación y dosis

Se presenta en forma de cápsulas que contiene 500 mg o 250 mg de sulfato de indinavir que equivalen respectivamente a 400 y 200 mg de indinavir.

Las cápsulas son sensibles a la humedad por lo que se recomienda protegerlas en un lugar seco a temperatura ambiente, en su frasco original herméticamente cerrado y conservando los desecantes que contiene. Las cápsulas deben tragarse enteras.

La dosis aprobada es de 800 mg por vía oral cada 8 horas. Recientemente (septiembre de

1.998) la compañía fabricante ha suspendido los estudios de la administración simplificada de dos dosis diarias de 1.200 mg, tras haberse demostrado la superior eficacia del régimen aprobado de 800 mg cada 8 horas cuando indinavir se toma en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa.

Para lograr una absorción óptima debe administrarse sin alimentos pero con agua 1 hora antes, o 2 horas después, de una comida. Una comida de unas 800 calorías que contenga algo menos de 50 gr. de grasa y 30 gr. de proteínas puede producir una reducción del 80 % de la concentración de indinavir. Si se prefiere, en lugar de con agua puede tomarse con zumos, café, té, o leche desnatada o descremada. Si no es posible tomarlo sin alimentos, es admisible una comida ligera baja en grasas, como una tostada con mermelada o confitura de fruta, zumo y café con leche desnatada o descremada y azúcar, o una comida ligera como cereales, leche desnatada o descremada y azúcar. Se aconseja que el paciente beba como mínimo 1,5 litros de líquido al día y mantenga una correcta hidratación.

Reacciones adversas

Su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa no modifica el perfil de toxicidad de estos medicamentos.

Entre los efectos adversos que se han observado atribuidos a indinavir destacan:

- Náuseas (35,3%)
- Cefalea (25,2%)
- Diarrea (24,6%)
- Astenia, fatiga (24,3%)
- Exantema (19,1%)
- Alteraciones del gusto (19,1%)
- Sequedad de piel (16,2%)
- Dolor abdominal (14,6%)
- Vómitos (11%)
- Mareo (10,7%)

Se han descrito otras muchas reacciones adversas poco comunes. Con la conclusión de los estudios clínicos y su amplia utilización en la práctica diaria, se han puesto de manifiesto una serie de reacciones adversas que fueron infravaloradas o no descritas con los primeros datos disponibles, algunas de las cuales son comunes para otros IP.

Nefrolitiasis: Aproximadamente un 20% del indinavir tomado se elimina inalterado por la orina sin que existan diferencias farmacocinéticas dependientes del sexo o la raza. La nefrolitiasis con dolor en el flanco, con o sin hematuria se ha producido en el 9,3% (193/2071) de los pacientes; de ellos un 3,1% desarrolló hidronefrosis y en un 3,6% fue necesario suspender el indinavir. En menor proporción se han descrito otras alteraciones de los riñones, como microcristaluria y nefritis intersticial. Como primera aproximación a la aparición del problema se puede suspender la toma de indinavir durante 1-3 días o definitivamente si no se soluciona el problema.

Anemia hemolítica aguda: Se han descrito algunos casos graves; se manifiesta fundamentalmente por cansancio; además del tratamiento médico necesario se debe suspender la administración de indinavir.

Hepatitis: Se han descrito casos de fracaso hepático agudo y muerte, si bien no se ha esclarecido si se debían al indinavir o a las terapias concomitantes. Se pueden encontrar elevaciones de los enzimas hepáticos en los controles rutinarios hasta en un 1% de los tratados. Igualmente puede existir hiperbilirrubinemia y se sugiere que su toma en el embarazo podría aumentar la que se produce fisiológicamente en el recién nacido.

Hiperglucemia: La elevación de las cifras de glucosa se ha descrito con el uso de todos los IP. Pueden ocasionar el debut de una diabetes clínica o la exacerbación de una preexistente. Se han descrito casos graves con coma. Puede ser necesario que los pacientes diabéticos que tomen indinavir requieran un ajuste de sus dosis de insulina o la toma de hipoglucemiantes orales. Las cifras altas de glucosa pueden persistir aún después de abandonar el indinavir.

Redistribución y acumulo de grasas: Posiblemente relacionadas con una alteración en el metabolismo de los lípidos, hay informes crecientes que sugieren que los IP pueden conducir a depósitos grasos anormales, especialmente la llamada 'barriga del críxivan' o el cuello o joroba de búfalo. Se están realizando estudios controlados para tratar de conocer las repercusiones que sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono pueden tener los IP a largo plazo. Existe la potencial preocupación de la asociación de los depósitos grasos con lipomas, el aumento del colesterol y con los depósitos de grasas en arterias.

En general las aportaciones de la V CRIO sobre los efectos adversos asociados con el uso prolongado de los IP pueden resumirse en

- Su presentación parece ser más frecuente en personas de mayor edad y en los que han recibido tratamiento con IP durante, por lo general, más de 10 meses.
- La incidencia de diabetes parece ser menos frecuente de lo que se pensaba.
- Se han descrito cada vez más casos de cambios en la distribución de la grasa, fundamentalmente los llamados 'barriga de los IP', 'joroba de búfalo', desgaste periférico en cara, brazos y piernas, etc. con incidencia variable según los estudios presentados. Se han relacionado con alteraciones hormonales, inmunológicas y, principalmente, metabólicas, aunque su origen no está claro. Parece que se producen con todos los IP y tal vez se relacionaría con las dosis totales.

A tener en cuenta

El fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto. Entre los ingredientes inactivos de la cápsula se encuentran lactosa, esteroato de magnesio, gelatina, dióxido de titanio y lauril sulfato sódico.

En los casos de insuficiencia hepática leve o moderada es necesario reducir las dosis de indinavir. En los pacientes con cirrosis debe ajustarse la dosis de indinavir a 600 mg. cada 8 horas. No se conoce que puede ocurrir en

los casos de insuficiencia hepática o renal graves, ni tampoco en niños.

Se desconoce si indinavir es perjudicial para el feto cuando lo toma la mujer gestante: por ello, en caso de embarazo debe valorarse el riesgo frente al beneficio potencial. Se aconseja suspender la lactancia antes de tomar indinavir. Aunque indinavir se elimina en la leche materna de roedores se desconoce si lo hace en la humana; independientemente las madres seropositivas no deben amamantar a sus hijos para evitar la posible transmisión del VIH.

En pacientes hemofílicos tratados con inhibidores de la proteasa se ha observado la presencia de sangrado espontáneo que en algunos casos ha requerido factor VIII adicional.

No existe información específica que sugiera que indinavir influye en la capacidad para conducir o manejar maquinaria: sin embargo, en caso de experimentar visión borrosa o mareos durante el tratamiento, se debe evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

Cuando se olvida la toma de alguna dosis no se debe tomar más tarde al darse cuenta del olvido, sino limitarse a seguir el horario habitual: se tomará la siguiente dosis normal de 800 mg (nunca se debe doblar la dosis por el olvido).

Contraindicaciones e interacciones

Indinavir no se debe administrar conjuntamente con terfenadina, cisapride, astemizol, triazolam, midazolam y derivados del cornezuelo del centeno. Su administración conjunta puede conducir a un aumento de los niveles de estas drogas que pueden poner en peligro la vida.

Su empleo concomitante con rifabutin produce un aumento de las concentraciones séricas de rifabutin y una disminución de las de indinavir por lo que si se emplean simultáneamente debe reducirse a la mitad la dosis de rifabutin y aumentar a 1.000 mg. cada 8 horas la dosis de indinavir.

No se aconseja su empleo simultáneo con rifampicina. Se ha demostrado que la toma durante una semana de dosis diarias de 600 mg. de rifampicina junto a las aconsejadas de 800 mg. para indinavir puede ocasionar un descenso del 90% de las concentraciones del IP.

Cuando se administra conjuntamente con ketoconazol (dosis de 400 mg.) deben ajustarse las dosis de indinavir a 600 mg cada 8 horas.

Los niveles plasmáticos de indinavir podrían descender con su uso concomitante con fenobarbital, carbamacepina, fenitoina y dexametasona (esta interacción se desconoce, pero es posible).

No se requiere un ajuste de dosis cuando se administra con NRTI, etinilestradiol-noretindrona, cimetidina, cotrimoxazol, fluconazol, isoniacida o claritromicina (algunos de ellos antimicrobianos esenciales en la profilaxis de algunas infecciones oportunistas).

Si indinavir y didanosina (ddi) se administran conjuntamente, las tomas de cada fármaco deben producirse con al menos una hora de separación y en ayunas.

Numerosos medicamentos que sean inductores de la CYP3A4 (al igual que la rifampicina) pueden ocasionar un descenso significativo de los niveles séricos de indinavir; del mismo modo los inhibidores CYP3A4 ocasionan una elevación. Estas circunstancias se deben tener en cuenta cuando se administren conjuntamente.

Resistencia y Estudios clínicos

Se han detectado aislados de VIH con una susceptibilidad reducida a indinavir. En los pacientes tratados con indinavir en monoterapia se han detectado mutaciones en el genoma vírico. Se han observado con más frecuencia cuando el tratamiento con indinavir se empezaba con dosis inferiores a los 2,4 g/día recomendados. Se han descrito al menos 11 mutaciones que pueden conferir resistencia al indinavir (ver resistencia a los

antirretrovirales); en general los niveles más altos de resistencia se han asociado con mayores sustituciones de aminoácidos en las mutaciones. Las mutaciones en los codones 46 y 82 se consideran las principales para indinavir; otras mutaciones se han observado en los codones 10, 20, 32, 54, 63, 71, 84 y 90. Los cambios en ciertas posiciones del gen de la proteasa, especialmente la 63 y 71 que pueden conferir resistencia a los cuatro IP aprobados, se pueden presentar en cepas de pacientes que no han tomado nunca IP.

La resistencia cruzada de indinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable ya que tienen acción sobre diferentes enzimas (in vitro se ha demostrado sinergia de indinavir con AZT y ddl). Se ha observado resistencia cruzada completa entre indinavir y ritonavir, y se han observado grados variables de resistencia cruzada entre indinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH.

El ensayo ACTG 320 fue un estudio multicéntrico, doble ciego randomizado con punto final clínico. Comparaba los regímenes AZT + 3TC frente a AZT + 3TC + indinavir. Participaron 1.156 pacientes con una edad media de 39 años que habían recibido AZT pero nunca IP ni lamivudina. Al inicio del estudio el recuento medio de CD4 era de 87 CD4/mm³ (condición de participación CD4 igual o menor de 200 mm³). La carga viral inicial media para un subconjunto de 190

pacientes era de 4,98 lg₁₀ (95.432 copias/ml). Entre los participantes un 17% eran mujeres, un 28% negros y un 18% hispanos.

En el grupo de la triple combinación 35 pacientes alcanzaron el punto final del estudio (presentación de enfermedad definitiva de SIDA y/o muerte) frente a los 63 que lo alcanzaron con la combinación doble. Por lo tanto el grupo del indinavir presentó un 44% menos de pacientes con evolución desfavorable.

El protocolo Merck 028 evaluó 996 pacientes distribuidos en diferentes grupos: indinavir solo, AZT solo y AZT + indinavir (con posterioridad a su inicio se añadió 3TC a los grupos con AZT). En él un 28% de los participantes eran mujeres. El estudio demostró que los pacientes que recibían combinaciones con indinavir había un 69% menos de progresión a SIDA y/o muerte.

El protocolo Merck 035 sirvió para demostrar que las combinaciones triples de AZT + 3TC + indinavir podían producir un descenso de la carga viral por debajo de los niveles de detección de la técnica (Amplicor, 500 copias/ml). EL 90% de los pacientes, que habían recibido previamente AZT, tenían niveles indetectables de ARN del VIH a las 24 semanas de tratamiento y en un número limitado de pacientes que permanecieron en el estudio los niveles seguían indetectables después de un año.

- La infección por el VIH requiere cuidados precisos que sólo un equipo multidisciplinario puede prestar. La información que se da sobre medicamentos tiene sólo carácter informativo, **de ningún modo** debe servir como guía para 'automedicarse'; tampoco se debe tomar la sintomatología como guía para 'autodiagnosticarse'.
- En el momento de su edición, las Hojas Informativas VIH y SIDA reproducen el contenido del sitio web "VIH y SIDA" (<http://www.ctv.es/USERS/fpardo/home.html>). La información a la que hacen referencia cambia constantemente por lo que algunos de los datos recogidos pueden no estar actualizados. Su contenido y mantenimiento son responsabilidad exclusiva de su autor que, en la medida de su conocimiento y posibilidades, incluye información científicamente contrastada que considera puede ser de utilidad general.
- Las Hojas Informativas y por lo tanto su contenido pueden ser reproducidos con fines no comerciales ni lucrativos sin que sea necesaria ninguna autorización. Si lo desea puede ponerse en contacto con el autor mediante correo electrónico: fpardo@ctv.es.
- Estas hojas tienen un mero carácter divulgativo. Su distribución es gratuita, no debe pagar nada por ellas: EJEMPLAR GRATUITO