

## Antirretrovirales

# Nelfinavir

### Características generales

Nelfinavir fue aprobado por la FDA en marzo de 1.997 para su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, siendo así el cuarto inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH; junto con ritonavir la FDA aprobó su uso en pacientes pediátricos.

En España, Viracept está indicado en combinación con análogos de los nucleósidos, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH-1 con inmunodeficiencia avanzada o progresiva.

Nelfinavir inhibe el VIH a concentraciones de 6-40 mg/L. No precisa transformarse en el interior de la célula, y es tóxico para las líneas celulares a concentraciones 500 veces por encima de las terapéuticas. Tiene una acción sinérgica (zidovudina, lamivudina, zalcitabina) o aditiva (didanosina, estavudina) in vitro con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Nelfinavir se metaboliza en el hígado (sistema del citocromo P-450) y se elimina por vía fecal (98-99%) y renal (1-2%).

La aprobación por parte de la FDA se basó fundamentalmente en los resultados obtenidos sobre los marcadores de progresión (carga viral, recuento de CD4, etc.) ya que en la actualidad aún no hay resultados de ensayos clínicos controlados que evalúen el efecto de la terapia con nelfinavir sobre la progresión clínica de la infección VIH (supervivencia o incidencia de infecciones oportunistas). Los estudios 511 (nelfinavir+AZT+3TC vs. AZT+3TC) y 506 (nelfinavir+d4T vs. d4T en monoterapia) sirvieron para demostrar el descenso significativo de la carga viral y el aumento de CD4 que siguen al tratamiento de nelfinavir combinado con NRTI.

### Dosificación y administración

Se presenta en comprimidos de 250 mg de nelfinavir, existiendo también una presentación en polvo para uso oral que contiene 50 mg de nelfinavir por gramo.

Nelfinavir se administra por vía oral y debe ingerirse preferiblemente con alimentos: Las concentraciones plasmáticas alcanzadas son 2-3 veces más altas cuando se toma con alimentos que en ayunas.

La dosis recomendada para adultos y niños mayores de 13 años es de 750 mg de nelfinavir (3 comprimidos de 250 mg) tres veces al día: En pacientes incapaces de ingerir los comprimidos, la dosis recomendada de Viracept polvo para uso oral es de 750 mg tres veces al día.

En niños de 2 a 13 años de edad, se recomiendan 20/30 mg/kg. de peso corporal tres veces al día, pudiendo administrarse comprimidos (en pacientes pediátricos con peso corporal igual o superior a 18 kilos: de 18 a menos de 23 kg., 2 comprimidos; y si el peso es igual o superior a 23 kg., 3 comprimidos) o polvo para uso oral. El polvo para uso oral puede mezclarse con agua, leche preparada, leche de soja, suplementos nutritivos o puddings, pero una vez realizada la mezcla, se recomienda emplearla en las 6 horas siguientes (no debe añadirse agua a los frascos de polvo para uso oral):

No se recomienda administrar nelfinavir en alimentos o zumos ácidos (por ejemplo, zumo de naranja, zumo de manzana).

### Reacciones adversas

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

- Produce diarrea en el 15-30% de los casos, que se puede tratar con antiadiarréicos. En los casos más severos puede ser necesario

suspender el tratamiento (menos del 2% de los casos).

- Flatulencia y dolor abdominal.
- Astenia, fatiga.
- Náuseas.
- Se han descrito casos ocasionales de diabetes o hiperglicemia.
- En pacientes hemofílicos se han observado hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis.
- Se puede observar alteración de los enzimas hepáticos por lo que se debe controlar la función del hígado en los pacientes que tienen hepatitis.

### A tener en cuenta

- El fármaco está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto.
- No existe experiencia clínica en mujeres embarazadas, por lo que mientras no se disponga de más datos, en caso de embarazo debe valorarse el riesgo frente al beneficio potencial del tratamiento con nelfinavir.
- Nelfinavir está contraindicado en mujeres en período de lactancia.
- No se conoce que puede ocurrir en los casos de insuficiencia hepática o renal graves: Por ello, la administración de nelfinavir a pacientes con función renal o hepática deteriorada debe hacerse con precaución. Sin embargo, dado que menos del 2% de nelfinavir se excreta en la orina, el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de nelfinavir debe ser mínimo.
- No se ha determinado la seguridad y actividad de nelfinavir en niños menores de 2 años: por consiguiente, sólo debe emplearse nelfinavir en niños menores de 2 años cuando sus posibles beneficios superen claramente a los riesgos.
- En pacientes hemofílicos tratados con inhibidores de la proteasa se han descrito aumentos de las hemorragias, incluidos hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis.
- La presentación de nelfinavir en polvo para vía oral contiene 11,2 mg de fenilalanina por gramo de polvo, lo que

deberá ser tenido en cuenta en pacientes con fenilcetonuria.

### Contraindicaciones e interacciones

- Su empleo concomitante con rifabutina produce un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina y un descenso de las de nelfinavir; si se emplean simultáneamente se aconseja reducir a la mitad la dosis de rifabutina.
- No se aconseja su empleo simultáneo con rifampicina ya que ésta reduce en un 82% los niveles séricos de nelfinavir.
- Cuando se administra conjuntamente con ketoconazol se produce un aumento de los niveles de nelfinavir; este hecho parece no tener transcendencia clínica, por lo que no se aconseja ajustar las dosis.
- Cuando se administre con ddl, dado que éste se debe tomar con el estómago vacío, nelfinavir debe tomarse separado, 2 horas antes o 1 hora después.
- Su empleo conjunto con AZT reduce las concentraciones de éste; sin embargo esta reducción no parece tener transcendencia. No se han observado cambios cuando se administra junto a 3TC o d4T.
- La coadministración de nelfinavir con indinavir ha resultado en un 83% de incremento de los niveles de nelfinavir en plasma y en un 51% de incremento en los de indinavir: No se ha establecido la seguridad de esta combinación.
- La coadministración de nelfinavir con ritonavir ha resultado en un 152% de incremento de los niveles de nelfinavir en plasma: no se ha establecido la seguridad de esta combinación.
- La coadministración de nelfinavir con saquinavir ha resultado en un 18% de incremento de los niveles de nelfinavir en plasma y en un 392% de incremento en los de saquinavir: Cuando nelfinavir y saquinavir se utilizan en combinación, no es necesario ajustar las dosis.

- Efavirenz produce un aumento (26%) de los niveles de nelfinavir.
- Su empleo cuando se toma contracepción oral puede disminuir la protección de ciertos anticonceptivos (etinilestradiol), por lo que se aconseja su sustitución o la adopción de medidas adicionales.
- Carbamazepina, fenitoina y fenobartbital disminuyen las concentraciones de nelfinavir pudiendo conducir a niveles ineficaces, por lo tanto no deben administrarse conjuntamente. Debe evitarse la administración concomitante de nelfinavir con fármacos que sean sustratos del CYP3A4 del que nelfinavir es inhibidor (amiodarona, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, terfenadina y alcaloides ergotamínicos). La administración conjunta puede conducir a la inhibición competitiva del metabolismo de dichos fármacos y a la posibilidad de acontecimientos adversos graves y/o de riesgo de muerte, como arritmias cardíacas (p.ej., terfenadina, astemizol, cisaprida), sedación prolongada o depresión respiratoria (p.ej., triazolam, midazolam).

### Resistencia

- Se han detectado aislados de VIH con una susceptibilidad reducida a nelfinavir. En algunos pacientes tratados con nelfinavir se han

detectado mutaciones en el genoma vírico. La principal mutación asociada se localiza en la posición 30 (D30N), pero el VIH con esta mutación es sensible in vitro a saquinavir, ritonavir e indinavir: Sin embargo, en el uso clínico se ha verificado la existencia de resistencia cruzada con todos los inhibidores de la proteasa disponibles en la actualidad probablemente relacionado con la mutación L90M en pacientes que no siguen bien las dosis y administración recomendadas. Observaciones preliminares sugieren que la combinación de ritonavir + saquinavir (con estavudina y lamivudina) puede ser eficaz en estos pacientes.

- Se han detectado otras mutaciones como las M36I, A71V, V77I, N88D que aparecen fundamentalmente como polimorfismos (están presentes con una frecuencia baja en pacientes que no han recibido nunca tratamiento) y cuya importancia aún no se conoce bien.
- La resistencia cruzada de nelfinavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable ya que tienen acción sobre diferentes enzimas.

- 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](mailto:fpardo@ctv.es).
- Estas hojas tienen un mero carácter divulgativo. Su distribución es gratuita, no debe pagar nada por ellas: EJEMPLAR GRATUITO