

Antirretrovirales

Ritonavir

Características generales

El ritonavir 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 el segundo inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH.

In vitro actúa como un inhibidor selectivo de las proteasas del VIH-1 y VIH-2, pero posee escasa actividad inhibitoria frente a las proteasas humanas. Tiene una vida media de 3-5 horas alcanzando un pico sérico de 7 mg/l tras la administración oral de la dosis recomendada.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado poseyendo una afinidad alta por algunas formas isoméricas del citocromo P450, fundamentalmente por el isoenzima CYP3A4, habiéndose identificado hasta cuatro metabolitos de los que el isopropiltiazol posee una actividad similar al ritonavir. Ritonavir compete con otros medicamentos que se metabolizan por el sistema citocromo P450, del que es un inhibidor, a la vez que es capaz de regular su propio metabolismo, de modo que si se comienza a dosis de 600 mg en las primeras dos semanas se obtienen niveles más altos del medicamento hasta que llegan a estabilizarse con el tiempo. Se elimina fundamentalmente por heces y menos de un 10% por orina. Su grado de fijación a las proteínas plasmáticas es del 98-99% lo que hace que su eliminación por diálisis peritoneal o hemodiálisis sea probablemente baja. Tiene escasa penetración en el SNC. Los datos de toxicidad en animales indican que tiene como principales órganos diana el hígado, retina, riñón y tiroides.

Indicación terapéutica

Norvir, en combinación con antirretrovirales análogos de nucleósidos, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH-1 con un inmunodeficiencia progresiva o avanzada'. Posteriormente ha recibido la

aprobación acelerada para el tratamiento de la infección VIH menos avanzada y en marzo de 1.997 recibió la aprobación para su uso en pacientes pediátricos.

Los estudios clínicos que han evaluado la monoterapia con ritonavir han demostrado un descenso potente (1,5 a 2 lg10) de la carga viral ARN del VIH, sin embargo este descenso era transitorio. En el protocolo Abbott 247, un estudio clínico randomizado doble ciego en 1090 pacientes, se demostró que ritonavir retrasaba la aparición de SIDA y o muerte (en el grupo placebo evolucionaron un 34% de los pacientes frente al 17% del grupo que tomaba ritonavir, la diferencia era significativa estadísticamente).

Forma de presentación y dosis

Se presenta en forma de solución oral que contiene 80 mg/ml de ritonavir y como cápsulas que contienen 100 mg del producto. A finales del verano de 1.998 se interrumpió el suministro de cápsulas debido a la presencia de una estructura cristalina en los preparados. Por lo tanto la forma de presentación disponible en la actualidad es la solución oral.

Se debe tomar por vía oral y preferentemente con alimentos ya que su absorción aumenta alrededor de un 15%, aunque su biodisponibilidad se considera suficiente aún cuando se toma en ayunas.

Las dosis recomendadas son

Adultos y mayores de 14 años: 600 mg (7,5 ml de la solución oral) dos veces al día. Para evitar los problemas de intolerancia que se presentan, sobre todo en las dos primeras semanas de administración, se puede comenzar con una dosis escalonada de 300 mg, que se aumentará 100 mg, cada uno o dos días si se tolera, hasta llegar hasta los 600 mg. en 7-10 días.

Niños menores de 14 años: 400 mg/m²/12 h. Se puede comenzar con una dosis escalonada

de 250 mg/m²/12 h, que se aumentará 50 mg, cada pocos días si se tolera, hasta llegar hasta los 400 mg en una o dos semanas y sin sobrepasar nunca los 600 mg. cada 12 horas (para una superficie corporal de 1,5 m²).

No existen datos de la necesidad de ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia hepática o renal, aunque la insuficiencia hepática grave es una contraindicación para el uso de ritonavir.

Ritonavir a pesar de estar vehiculizado en la solución oral con sabor a menta y caramelo tiene un gusto metálico amargo que hace desagradable su toma y que a veces puede enmascararse si se mezcla con un batido de chocolate o antes y después de su ingestión se toman alimentos (pe. crema de cacao) que enmascaren su sabor.

Debe conservarse en su frasco opaco, agitándose bien antes de la toma; una vez abierto se debe consumir en 30 días y conservar a temperaturas por debajo de los 25 °C: La información sobre su refrigeración (2-8 °C o frigorífico) es contradictoria una vez en poder del paciente y empezado el frasco. El vaso dosificador debe limpiarse con agua caliente y detergente y secarse bien entre tomas.

Reacciones adversas

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

- Gastrointestinales: Náuseas (47,5%), diarrea (44,9%), vómitos (23,6%), dolor abdominal (11,6%) y alteraciones del gusto (11,4%). Menos frecuentes son dispepsia, pérdida del apetito, irritación de la garganta, flatulencia, sequedad de boca, eructos y úlceras en boca.
- Sistema nervioso: Parestesia perioral (26,6%), parestesia periférica (15,4%), mareos, somnolencia, insomnio y ansiedad.
- Piel: Erupciones, picor y sudoración.
- Sistema respiratorio: faringitis y aumento de tos.
- Otros: Astenia (22,3%), dolor de cabeza (15,5%), vasodilatación, fiebre, dolores musculares, pérdida de peso.

Se han descrito otras muchas reacciones adversas menos comunes pero los efectos

indeseables claramente atribuibles a ritonavir son las náuseas, vómitos, diarrea, cansancio general, decaimiento, alteraciones del gusto y parestesias alrededor de la boca.

Se han descrito cuadros de reacciones tipo alérgico, fundamentalmente urticaria y erupciones cutáneas, broncoespasmo y angioedema. En casos más raros se han descrito cuadros de anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson.

También se ha descrito la elevación de las transaminasas cinco veces por encima de sus valores normales, hepatitis clínica y fallo hepático en pacientes que toman ritonavir en combinación con otros antirretrovirales o solo. En el caso de hepatitis víricas B o C subyacentes el riesgo de elevación de los enzimas hepáticos puede ser mayor por lo que la administración de ritonavir en pacientes que tiene una alteración hepática se debe controlar rigurosamente.

A tener en cuenta

El fármaco esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ritonavir o a cualquiera de sus excipientes.

No se conoce que puede ocurrir en los casos de insuficiencia hepática o renal ni se ha establecido perfectamente la seguridad y eficacia de ritonavir en pacientes menores de 12 años.

La insuficiencia hepática grave es una contraindicación.

En caso de embarazo debe valorarse el riesgo frente al beneficio potencial; se aconseja suspender la lactancia antes de tomar ritonavir.

Se desconoce si produce efectos sobre la capacidad para conducir o el manejo de maquinaria, aunque los mareos y la somnolencia son efectos adversos conocidos (la solución oral contiene un 43% de alcohol).

En caso de diarrea se recomienda un seguimiento cuidadoso ya que existe la posibilidad de que se vea afectada la absorción y eficacia del ritonavir y otros

medicamentos. En casos con vómitos intensos se puede afectar la función renal.

Ritonavir inhibe el metabolismo de saquinavir lo que produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de éste. Su administración conjunta puede presentar una mayor incidencia de efectos secundarios.

Contraindicaciones e interacciones

Para un listado completo de todos los medicamentos que pueden presentar interacciones con ritonavir se debe consultar el prospecto del fármaco o tablas que contengan la información.

Lo realmente importante es que consulte con su médico la toma de cualquier medicamento y que ponga en su conocimiento los que está tomando cuando sepa que va a tomar ritonavir o, en general, cualquier antirretroviral.

Numerosos medicamentos metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450 pueden sufrir un aumento significativo de sus niveles séricos por lo que su administración con ritonavir debe ser controlada evaluando los posibles beneficios y riesgos: Amitriptilina, carbamazepina, ciclosporina, desipramina, dexametasona, eritromicina, fentanilo, fluoxetina, haloperidol, imipramina, itraconazol, ketoconazol, loratadina, metadona, nortriptilina, paroxetina, prednisolona, risperidona, sertralina, tacrolimus, tioridazina, tolbutamida, warfarina.

A pesar de que teóricamente la toma conjunta de metadona y ritonavir debería aumentar las concentraciones de la primera, en estudios clínicos se ha comprobado que éstas descienden alrededor de un 35%. Se ha descrito un caso fatal de asociación ritonavir, anfetaminas y alcohol con crisis convulsiva y parada cardiorespiratoria.

Está contraindicado el uso conjunto de ritonavir con amiodarona, astemizol, bepridil, bupropión, cisaprida, clozapina, dihidroergotamina, encainida, ergotamina, flecainida, meperidina, pimozida, piroxicam, propafenona, proxifeno, quinidina, rifabutina y terfenadina ya que puede producir elevación de las concentraciones plasmáticas de todos ellos lo que puede ocasionar arritmias, alteraciones hematológicas, convulsiones y

otros afectos adversos graves como ergotismo severo con vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades.

El uso conjunto con ciertos sedantes e hipnóticos también está contraindicado por la posibilidad de que produzcan sedación profunda y depresión respiratoria: alprazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam y zolpidem.

Igualmente está contraindicado su empleo concomitante con rifabutina por la posibilidad de uveítis por un aumento de las concentraciones séricas de rifabutina (hasta 350%).

Ritonavir aumenta las concentraciones de claritromicina que no debe administrarse a dosis superiores a 1 g/día cuando se toma ritonavir (en los casos de insuficiencia renal es necesario reajustar la dosis del antibiótico) y desipramida de la que se deberá reducir la dosis. Puede ser necesario la reducción de dosis de ciclosporina, clindamicina, clonazepam, indinavir, metronidazol, pirimetamina, saquinavir, simvastina, talidomida, verapamilo y warfarina cuando se administran conjuntamente con ritonavir

Ritonavir puede disminuir los niveles de Azt y ddl, etinilestradiol, teofilina y trimetropin /sulfametoxazol y posiblemente de morfina. En el caso de los antirretrovirales no parece ser necesario la modificación de sus dosis, pero la toma con ddl se debe hacer con una separación de al menos 2,5 horas para evitar las incompatibilidad de los preparados.

Se debe aumentar la dosis de los anticonceptivos que contengan etinilestradiol o considerar otros anticonceptivos orales. Igualmente se debe aumentar la dosis de teofilina. En el caso del cotrimoxazol no parece ser necesario el aumento de la dosis.

Ketoconazol, itraconazol, delavirdina y cimetidina aumentan las concentraciones de ritonavir; por el contrario, fenobarbital, hidantoína y rifampicina las disminuyen.

Tenga presente que como otros inhibidores de la proteasa, ritonavir, puede asociarse con lipodistrofia, alteraciones metabólicas de glúcidos y lípidos y presentación de hemorragias en pacientes con hemofilia.

Resistencia

Se han detectado aislados de VIH con una susceptibilidad reducida a ritonavir especialmente cuando el fármaco se ha empleado a dosis subóptimas o en monoterapia.

En los pacientes tratados con ritonavir en monoterapia se han detectado mutaciones sobre todo de los codones 82 y 84 (V82A/F/T, I84V). Otras mutaciones observadas son las L10I, K20R, M36I, M46I, I54V/L, A71V/L, L90M: Pero parece ser que se necesita una mutación inicial en el codón 82 para que se

desarrollen otras mutaciones y aparezcan rápidas mutantes resistentes.

La resistencia cruzada de ritonavir y los inhibidores de la transcriptasa inversa es poco probable ya que tienen acción sobre diferentes enzimas.

Las cepas con descenso de la sensibilidad a ritonavir no parecen mostrar un descenso concordante de la sensibilidad a saquinavir pero sí a indinavir. Los datos actuales parecen indicar que el empleo simultáneo o secuencial de indinavir y ritonavir no es adecuado

- 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