

Antirretrovirales

Saquinavir

Características generales

El saquinavir fue aprobado por la FDA para su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos a finales de 1.995 siendo así el primer inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH.

In vitro actúa como un inhibidor selectivo y reversible de las proteasas del VIH con afinidad mucho menor por las proteasas humanas. In vitro, experimentos con cultivos celulares han indicado que saquinavir, en combinación con diversos antirretrovirales (incluidos zidovudina, zalcitabina, didanosina, lamivudina y ritonavir), tiene un efecto entre aditivo y sinérgico frente a VIH-1, sin aumentar la citotoxicidad. Saquinavir tiene una vida media de 1-2 horas, presenta un alto grado de unión a proteínas (cerca del 98 %) y alcanza concentraciones en LCR insignificantes. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado por la vía metabólica del citocromo P450, mediante el isoenzima específico CYP3A4, que es responsable de más del 90% del metabolismo del fármaco. Se elimina en heces y escasamente por orina.

En España tiene la siguiente indicación terapéutica: 'Inivrase, 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'.

Presentación y dosis

En noviembre del 1.997, la FDA aprobó una nueva formulación del saquinavir que presenta mejor biodisponibilidad que la cápsula dura: cápsulas suaves de 'gel' (saquinavir soft-gel capsule (Fortovase, SQV-SGC)), pero que todavía no se ha comercializado en España a pesar de la aprobación de la EMEA. Existen por lo tanto dos formulaciones diferentes de la misma droga, sin embargo su

potencia es muy diferente. La cápsula blanda tiene una potencia, aunque a dosis mayores, unas diez veces superior a la de la formulación original. Se debe tener en cuenta que el saquinavir en cápsula dura no es uno de los IP 'recomendados' en las pautas de triples combinaciones de antirretrovirales (véase combinaciones preferentes), debido fundamentalmente a su pobre biodisponibilidad (alrededor del 4%) y por lo tanto no se considera como una droga de primera línea; sin embargo la formulación en cápsula blanda se ha considerado similar a otros IP en combinación con dos NRTI y la combinación de saquinavir con ritonavir ha presentado buenos resultados en diferentes estudios.

Los datos que siguen hacen referencia a Indinavir, de momento la única presentación en nuestro país del saquinavir.

Se presenta en forma de cápsula cada una de las cuales contiene saquinavir mesilato en cantidad equivalente a 200 mg de saquinavir. Se recomienda una dosis de 600 mg tres veces al día para pacientes mayores de 16 años.

La presencia de alimentos incrementa el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima y a vez que aumenta el valor medio de las concentraciones plasmáticas máximas. Se ha demostrado que el efecto de los alimentos persiste durante 2 horas. Por lo tanto, se recomienda tomar saquinavir dentro de las dos horas que siguen a las comidas.

A la dosis recomendada, no es necesario un ajuste inicial de la posología en los casos de alteración hepática leve a moderada. El uso de saquinavir en pacientes con alteración hepática grave no ha sido estudiado por lo que se recomienda utilizar con precaución ya que sus niveles pueden aumentar. Lo mismo puede aplicarse a las alteraciones renales.

Nota: La formulación mejorada de saquinavir (Fortovase) también se presenta en cápsulas de 200 mg. Se ha utilizado como monoterapia

y asociada a NRTI a dosis de seis cápsulas de 200 mg (1.200 mg.) tres veces al día (dosis diaria total de 3.600 mg). Tenga presente que no se recomienda el empleo de ningún antirretroviral como monoterapia. En combinación con ritonavir las dosis usadas han sido de 400 mg dos veces/día (total diario de 800 mg, también para ritonavir). Con nelfinavir (750 mg tres veces/día - dosis total de 2.250 mg -) se ha empleado en dosis de 800 mg tres veces/día (dosis diaria total de 2.400 mg). Al igual que la formulación en cápsula dura se debe tomar con alimentos.

Reacciones adversas

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

- Erupción cutánea (4%)
- Cefalea (4%)
- Neuropatía periférica (4%)
- Diarrea (16%)
- Molestias abdominales (6%)
- Náuseas (4%)
- Astenia (4%)

Se han descrito otras muchas reacciones adversas muy poco comunes como confusión, ataxia, debilidad, anemia hemolítica, síndrome de Stevens-Johnson, crisis convulsivas, aumento de los niveles de transaminasas, tromboflebitis, trombocitopenia, exacerbación de enfermedad hepática crónica, erupción cutánea bullosa, poliartitis, nefrolitiasis; alguna de ellas, como la pancreatitis, puede ser mortal. Asociado a zalcitabina el principal efecto tóxico observado es la neuropatía periférica que no parece potenciada por el saquinavir como tampoco parece potenciar la toxicidad de zidovudina cuando se toman en combinación.

A tener en cuenta

El fármaco esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a saquinavir o a cualquiera de los componentes de la cápsula (lactosa).

El tratamiento debe interrumpirse si aparecen efectos tóxicos asociados al mismo: No se

recomienda disminuir la dosis de saquinavir por debajo de 600 mg 3 veces al día, salvo en asociación con ritonavir.

No se conoce que puede ocurrir en los casos de insuficiencia hepática o renal graves, en pacientes menores de 16 años o mayores de 60 o en pacientes con diarrea crónica o malabsorción. En caso de embarazo debe valorarse el riesgo frente al beneficio potencial; se aconseja suspender la lactancia antes de tomar saquinavir.

Se desconoce si produce efectos sobre la capacidad para conducir o el manejo de maquinaria.

Interacciones

Contraindicado su uso conjunto con: terfenadina, astemizol, cisaprida, derivados ergotamínicos, triazolam y miazolan. Puede ocasionar elevación de las concentraciones plasmáticas de todos ellos.

La rifampicina disminuye en un 80% las concentraciones de saquinavir por lo que se desaconseja su toma concomitante.

También se desaconseja la asociación de saquinavir cápsula dura y efavirenz, mientras que se recomienda administrar con precaución cuando se emplea la cápsula blanda (existe descenso de los niveles de los dos fármacos).

El aumento en los niveles de saquinavir se piensa que no son clínicamente relevantes, y por lo tanto no se recomienda en la mayoría de los casos un ajuste de dosis.

Los niveles de saquinavir aumentan por ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina, ketoconazol, zumo de pomelo y claritromicina. En asociación con ritonavir se aconsejan dosis de 400 mg dos veces al día para ambos antirretrovirales; para la asociación de fortovase y nelfinavir se aconsejan 800 mg de saquinavir tres veces al día. Su uso junto a ketonazol e itraconazol ocasiona un aumento de 1,5-3 veces las concentraciones de saquinavir; lo mismo podría ocurrir con fluconazol y miconazol. No se recomiendan cambios de dosis.

Los niveles de saquinavir se reducen por nevirapina, rifampina, rifabutina y posiblemente por los siguientes: fenobarbital, fenitoína, dexametasona y carbamezapina.

Resistencia

Se han detectado aislados de VIH con una susceptibilidad reducida a saquinavir. En los pacientes tratados con saquinavir se han detectado mutaciones específicas de la proteasa del virus (resistencia genotípica, L90M o G48V, la primera predominante y la combinación de ambas menos frecuente, pero que cuando ocurre desciende la susceptibilidad a saquinavir cerca de 100 veces). Otras mutaciones descritas afectan a los codones L10I, I54V, A71V, V82A, I84V y afectan de un modo parecido a las dos formulaciones de saquinavir.

La incidencia global de resistencia, en aproximadamente un año, en pacientes tratados con la combinación saquinavir +análogos de los nucleósidos (AZT y/o ddC) fue del 38%.

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

Las cepas que adquieren resistencia a saquinavir presentan un grado variable de resistencia cruzada con indinavir y ritonavir.

- 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