

MONITOREO TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN VIH Y SU UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Alicia Tarinas Reyes¹, Carlos L Rabeiro Martínez², Rosario Gravier Hernández², Yusimit Bermudez Alfonso², Lizette Gil del Valle*².

¹Dpto. Ensayos Clínicos, Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, La Habana, Cuba.

²Dpto. Investigaciones Farmacológicas, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba.

*email: lgil@ipk.sld.cu Teléfono: 53 72553236

Resumen

La terapia antirretroviral utilizada en el tratamiento de la infección VIH/sida se ha ido complejizando cada vez más. Los diversos esquemas terapéuticos; las toxicidades asociadas; las interacciones medicamentosas y con los alimentos, adicionan complicaciones al tratamiento y afectan la adherencia. Puesto que los especialistas no siempre cuentan con una metodología apropiada para monitorear la adherencia o las interacciones medicamentosas el monitoreo terapéutico de fármacos podría jugar un papel importante en el perfeccionamiento del tratamiento para esta patología.

El monitoreo terapéutico de fármacos es una herramienta que consiste en la determinación de las concentraciones plasmáticas de los mismos, y de ser necesario conlleva un posterior ajuste de los esquemas de dosificación. Con esta individualización de los esquemas se logra su optimización, retardando la aparición de resistencia viral y el desarrollo de manifestaciones adversas asociadas a la sobredosificación. Esto permitiría prolongar la vida útil de cada esquema, evaluar la adherencia de una forma más objetiva e influir en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Monitoreo terapéutico de fármacos, VIH, antirretrovirales.

THERAPEUTIC BLOOD MONITORING OF ANTIRETROVIRAL DRUGS IN HIV AND ITS CLINICAL PRACTICE USEFULNESS

Abstract

The antiretroviral therapy used in the treatment of HIV infection has been complex. The several therapeutics scheme; associate toxicities; interactions with other drugs and also with food, add complications to the treatment affecting the adherence. Sometimes, the specialists lack off an appropriate methodology to corroborate either adherence or the drugs interaction, that's why therapeutic drug monitoring could play an important role to improve the treatment of this pathology.

The therapeutic drug monitoring consists on the determination of drugs concentration in the biological matrixes and in some case encourages to adjust the dosage scheme. With the treatment individualization their optimization is achieved, avoiding the appearance of viral resistance and the development of adverse reactions associated with over dosage. Previous aspects will influence on prolonging the useful life of each scheme, also to evaluate adherence in a more objective way and to influence in the patient's quality of life.

Key words: Therapeutics drugs monitoring, HIV, antiretroviral treatment.

Introducción

Desde su surgimiento en 1996, la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE), permitió a los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) obtener importantes mejoras en su salud y calidad de vida, así como disminuir la morbimortalidad asociada a la infección ¹. Cuando el tratamiento se toma estrictamente como ha sido indicado, y de forma constante, los beneficios del mismo se traducen en disminución de la carga viral, en aumento del número de linfocitos TCD4+, y disminución notable de la probabilidad de progresión a sida y muerte ². Sin embargo, no todos los pacientes logran obtener el máximo beneficio con la TARVAE, debido a la aparición de fallos en la terapia. El fallo se clasifica en virológico, inmunológico o clínico, y su frecuencia puede estar en el rango entre 20-50% de los pacientes, al año de iniciado el tratamiento ³⁻⁶.

Gran cantidad de factores favorecen la aparición de fallos al tratamiento como son: las características del sujeto; una inadecuada adherencia al tratamiento; factores farmacocinéticos; actividad subóptima de los fármacos que conforman el esquema; entre otras. Tanto la inadecuada adherencia, como los diversos factores farmacocinéticos que afectan a cada paciente, pueden causar que el organismo se exponga a niveles inadecuados de los antirretrovirales (ARV). Estas concentraciones subinhibitorias están claramente relacionadas a una disminución de la actividad ARV, favoreciendo a su vez el desarrollo de resistencia viral.

Se entiende como adherencia, el grado en que el comportamiento de una persona se ajusta a tomar los medicamentos bajo las condiciones establecidas para este y ejecutando cambios del modo de vida que se corresponde con las recomendaciones indicadas por el personal médico. Señalando que la principal diferencia es que la adherencia requiere la conformidad del paciente respecto a las recomendaciones del personal de salud y además, considerando a los pacientes como socios activos de los profesionales de la salud en su propia atención ^{7,8}.

El documento de consenso del Grupo de Estudio del sida sobre la TARVAE del adulto de enero de 2010 define adherencia a este tratamiento como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral^{9, 10}.

Debe destacarse que no sólo es importante el porcentaje de dosis omitidas sino también los patrones de adhesión subóptima. Las interrupciones de tratamiento (más de dos días sin tomar ningún fármaco) presentan mayor repercusión en la respuesta viral que la omisión ocasional de dosis¹¹.

La base del monitoreo terapéutico de fármacos (MTF) es intentar comprender si los parámetros que describen la farmacocinética del mismo pueden explicar las propiedades farmacodinámicas. Es decir, la relación existente entre la concentración plasmática del fármaco, y la respuesta virológica. Si se encuentran tales relaciones es posible mejorar la efectividad de un fármaco modificando la concentración y prevenir también las toxicidades asociadas.

Desarrollo

Monitoreo Terapéutico de Fármacos antirretrovirales

El MTF se define como el análisis de las concentraciones de los fármacos in vivo y el ajuste de dosis sobre la base de estas concentraciones¹². Para la mayoría de los fármacos en el mercado, los resultados clínicos aceptables y los márgenes de seguridad se logran sin un MTF. Sin embargo, algunos agentes con rangos terapéuticos definidos, en particular los anticonvulsivos, los aminoglucósidos, los inmunodepresores y determinados fármacos cardíacos como la digoxina, se benefician de la monitorización de las concentraciones para garantizar una seguridad y eficacia aceptables¹³.

El MTF es el método más objetivo de evaluación de la adherencia a la TARVAE aunque tiene sus limitaciones como que requiere técnicas de laboratorio caras y complejas, no aplicables a la rutina en la mayoría de los centros asistenciales. Existen otros métodos para evaluar la adherencia como son: evaluación del profesional sanitario, cuestionarios, evolución clínica y datos de laboratorio, sistemas de control electrónico, recuento de medicación y registro de retiro de medicación^{14, 15}. Todos estos métodos para valorar la adherencia tienen sus fortalezas y debilidades. Por este motivo tiene vigencia la recomendación de combinar varios de ellos para obtener información de la situación real con la mayor exactitud posible¹⁵⁻¹⁷.

En general, para que un fármaco pueda ser monitoreado, debe presentar una serie de características, entre las cuales deben destacarse:

- Amplia variabilidad farmacocinética interindividual: frente a la administración de una misma dosis del fármaco a distintos individuos, se obtienen niveles de concentraciones plasmáticas muy variables.
- Correlación entre la concentración plasmática alcanzada y el efecto obtenido.
- Rangos terapéuticos establecidos.
- Disponibilidad de métodos analíticos adecuados para la determinación de su concentración en plasma.

Al aplicar la estrategia del MTF a los ARV, se están utilizando marcadores indirectos o intermedios para evaluar el tratamiento. Cuando los únicos parámetros utilizados para el seguimiento del tratamiento son la carga viral y el conteo de linfocitos TCD4+, no es posible prevenir la aparición de resistencia viral, ya que una vez que se observa el aumento de viremia, es muy probable que la resistencia ya se haya desarrollado. Por el contrario el monitoreo de las concentraciones plasmáticas en los inicios de los esquemas de tratamiento permitiría evidenciar en etapas más tempranas la exposición a concentraciones inadecuadas.

Aunque el MTF no puede ser recomendado para el seguimiento de los fármacos ARV de primera línea, existen distintas situaciones clínicas (falta de adherencia, toxicidad concentración dependiente, terapéutica en niños y mujeres embarazadas, y posibles interacciones entre fármacos) en las que el MTF brinda una información de gran utilidad ¹⁸.

Los medicamentos ARV cumplen con los criterios para monitorización de fármacos, principalmente debido a que presentan una importante variabilidad interindividual, llegando incluso hasta una variación de 10 veces en algunos fármacos. Esta variabilidad puede observarse en diversos parámetros farmacocinéticos, como la concentración mínima (Cmin), la concentración máxima (Cmáx), y el área bajo la curva de concentración plasmática en el tiempo (AUC por sus siglas en inglés), que refleja la exposición del organismo al fármaco. Para el caso específico de los ARV, esta importante variabilidad puede ser explicada, en parte, por las diferentes actividades de las isoformas del Citocromo P450, la variabilidad genética de las proteínas transportadoras (como la glicoproteína-P), o por interacciones con fármacos o alimentos ¹⁸.

En cuanto a los rangos terapéuticos, si bien no se encuentran definidos para la totalidad de los medicamentos ARV, (en especial los límites superiores), se cuenta en la actualidad con evidencia de los niveles mínimos que se deberían alcanzar para inhibir la replicación viral, al menos en pacientes no experimentados.

ARV como candidatos potenciales para la MTF

El tratamiento actual con ARV se basa en la combinación de tres o más fármacos para disminuir el riesgo de resistencia a los mismos ¹⁹: la base este tratamiento está formada por dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con el agregado de un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de proteasa (IP). Las guías actuales recomiendan que los IP se administren conjuntamente a una dosis pequeña de otro IP como potenciador para mejorar su biodisponibilidad. En los pacientes que habían recibido ARV previamente se puede incluir un inhibidor de integrasa (II) o un inhibidor de la entrada (antagonista de correceptor CCR5 o inhibidor de la fusión) como tratamiento adicional para el tratamiento de rescate ¹⁹. La selección del esquema de tratamiento debe ser individualizada en base a la eficacia virológica, la toxicidad, la frecuencia de dosis, el número de tabletas, las interacciones medicamentosas potenciales y los resultados de las pruebas de resistencia realizadas al paciente. Los ARV se administran habitualmente en dosis fijas estándar, sin ajuste de dosis para los factores que pueden afectar las concentraciones de los fármacos en individuos específicos como sexo, esquema dietético, polimorfismos genéticos o farmacocinética alterada (es decir, liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos).

ITINN

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo no competitivo. Constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista molecular y se unen directamente y de manera reversible al sitio catalítico de la transcriptasa inversa o en un lugar cercano al mismo. A diferencia de otros ARV, los ITINN son directamente activos, sin necesidad de ser modificados por enzimas celulares siendo específicos para VIH-1 ²⁰. Son metabolizados fundamentalmente a nivel hepático, con intervención de diferentes isoenzimas del citocromo P450, especialmente de CYP3A4, y también por glucuronoconjugación ²¹⁻²³. Se han comercializado un total de 5 ITINN: delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), nevirapina (NVP), etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV).

Dos ITINN se recomiendan con más frecuencia como parte del TARVAE en las guías internacionales: NVP y EFV ¹⁹. Los resultados obtenidos en diferentes estudios arrojan una asociación entre la concentración de NVP y una respuesta virológica de aparición rápida y duradera al tratamiento con ARV ²⁴⁻²⁶. También existen datos sobre las concentraciones de EFV que apoyan una correlación con los resultados virológicos. En un análisis de subgrupos en el estudio con 2 ITINN tener una concentración plasmática mínima de EFV mayor de 1,1 mg/L tuvo un valor predictivo del 89% de no

presentar fracaso virológico²⁶. Además, los efectos adversos neuropsiquiátricos como el insomnio, se asociaron con concentraciones supraterapéuticas de EFV^{27,28}.

IP

Los IP actúan sobre la proteasa del VIH, impidiendo la maduración de las proteínas virales e inhibiendo de forma potente la replicación viral. Actúan de forma directa, sin necesitar ninguna transformación en la célula²⁹. Su biodisponibilidad oral es escasa, se unen en proporción elevada a proteínas plasmáticas, lo que dificulta que alcancen altos niveles intracelulares³⁰. Los IP se metabolizan fundamentalmente a través del citocromo P450 (CYP3A4) lo que favorece la existencia de gran número de interacciones medicamentosas²¹⁻²³.

Los IP se pueden prescribir con una dosis pequeña no terapéutica de otro IP el ritonavir (RTV). Su función es inhibir el deterioro metabólico del inhibidor de proteasa primario y aumentar así la biodisponibilidad y la concentración terapéutica de los fármacos³¹.

La familia de los IP es la que más ARV nuevos ha aportado a lo largo de la última década, mejorando notablemente la tolerabilidad y la posología. Actualmente están comercializados 10 IP: atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), nelfinavir (NFV), RTV, amprenavir (APV), saquinavir (SQV) y tipranavir (TPV)³².

Existen pruebas observacionales retrospectivas significativas del tratamiento con IP que apoyan la asociación entre la exposición a los fármacos y la supresión virológica^{12, 33}. La relación entre la toxicidad y las concentraciones de IP en plasma se ha descrito en estudios con muestras pequeñas^{12, 33}. En el caso de los efectos adversos a corto plazo bien conocidos de los IP, como diarreas y náuseas, se pueden asociar con concentraciones plasmáticas cercanas a los valores mínimos tóxicos³³.

ITIAN

Son fármacos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH por un mecanismo competitivo con los nucleósidos endógenos. Estos fármacos requieren de fosforilación en el interior de la célula para activarse. Los efectos adversos característicos de los ITIAN aparecen a largo plazo y se relacionan con su toxicidad mitocondrial³⁴.

Se han comercializado un total de 8 ITIAN. Actualmente están disponibles 7, que son: abacavir (ABC), didanosina (ddl), emtricitabina (FTC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), tenofovir (TDF) y zidovudina (AZT), ya que la zalcitabina (ddC) fue retirada del mercado por su toxicidad y compleja posología³².

Debido a que los ITIAN necesitan activarse intracelularmente, las concentraciones plasmáticas de las formas inactivadas no serían a priori un buen indicador de su actividad antiviral. En diferentes estudios se encontró una buena correlación entre las concentraciones intracelulares con la respuesta al tratamiento y la toxicidad, pero el proceso de cuantificación de estas concentraciones es complejo y costoso. A pesar de ello, algunos estudios han demostrado la utilidad de mantener unas concentraciones plasmáticas controladas de ITIAN para obtener así mayores concentraciones intracelulares de las formas trifosfato y mejor respuesta virológica^{35, 36}. En este caso se considera que se necesitan de estudios más profundos, dada la diferencia de criterios existentes.

II e Inhibidores de la entrada

El maraviroc un antagonista de los correceptores CCR5, es substrato de CYP3A4 y cuando es administrado de forma conjunta con potentes inductores o inhibidores del CYP3A4 se observa una gran variabilidad en sus concentraciones, además de requerir ajustes en su dosificación con frecuencia^{37, 38}. En este caso los datos que apoyen el uso del MTF son limitados.

Los ARV que pertenecen al grupo de los inhibidor de fusión (enfuvirtide) y los II (dolutegravir, elvitegravir y raltegravir), presentan escasas interacciones medicamentosas y no utilizan el CYP450, por lo que en general estos agentes no se consideran susceptibles a MTF³⁹.

Recomendaciones para MTF en pacientes VIH

Si bien los ensayos clínicos controlados aleatorizados no han podido demostrar aún un beneficio de la aplicación de rutina del MTF, en términos de efectividad de los tratamientos, hay diversas situaciones en las cuales las guías internacionales recomiendan la aplicación de esta práctica^{40, 41}.

- Alteraciones fisiopatológicas que pueden modificar la farmacocinética de los medicamentos ARV: la alteración de la funcionalidad hepática puede modificar la farmacocinética de estos fármacos^{42, 43}.
- Mujeres embarazadas: Como consecuencia del embarazo se producen cambios en las características farmacocinéticas que pueden conducir a la obtención de niveles plasmáticos subterapéuticos.
- En pacientes con larga historia de tratamiento, que pueden tener cepas virales con susceptibilidad disminuida a los ARV. La limitación de la aplicación del MTF en esta población, es la falta de niveles plasmáticos de referencia para cepas resistentes.
- Pacientes pediátricos: El MTF podría ser de particular utilidad en el tratamiento de los niños con infección por VIH, ya que la farmacocinética de muchos de los ARV difiere de la de los adultos, a la vez que puede variar en el tiempo debido a cambios originados por la maduración

de los órganos involucrados en la absorción y metabolismo de los medicamentos. Aunque la biodisponibilidad de los ARV en pacientes pediátricos en general es adecuada, pueden observarse algunos problemas en la dosificación de las mismas, debido a la alta variabilidad farmacocinética que presenta este grupo de fármacos. Los cambios en la actividad enzimática hepática y la maduración de la función renal pueden influenciar la eliminación de fármacos en los niños ⁴⁴⁻⁴⁶.

- Método para detectar fallas en la adherencia al tratamiento ARV, tanto en niños como en adultos.

Se estima que aproximadamente el 35% de los pacientes tratados con IP presentan niveles sub-óptimos de estos en plasma, de los cuales aproximadamente un 30% presentarán falla virológica por lo que para la optimización de la dosis resulta crucial el MTF.

Limitaciones para el uso del MTF

No obstante lo anteriormente expuesto existen múltiples factores que limitan el uso del MTF en la clínica de pacientes con VIH, ellos incluyen ¹⁸:

- La falta de estudios prospectivos que demuestren que el MTF mejora el resultado clínico. Este es el factor limitante más importante para la implementación del monitoreo hasta el presente.
- La falta de franjas terapéuticas definidas de concentraciones, que se asocien con una óptima respuesta terapéutica y/o una reducción en la frecuencia de eventos adversos asociados al tratamiento.
- La falta de disponibilidad de laboratorios que puedan cuantificar la concentración de los distintos ARV bajo normas rigurosas de aseguramiento de calidad/control de calidad.
- La falta de médicos o farmacéuticos especialistas en la interpretación de las concentraciones de ARV, su correlación con las características del paciente (y su medicación concomitante) y la utilización de esta información para asesorar al médico de cabecera en la eventual reformulación de su dosificación.

Métodos de determinación analítica que pueden emplearse en MTF

Dado que el valor de las concentraciones plasmáticas de fármacos en cada individuo, es la base sobre la cual actúa el personal médico para optimizar la eficacia del tratamiento, los métodos analíticos empleados para la determinación cuantitativa de los fármacos y de sus metabolitos en muestras biológicas juegan un papel significativo en la aplicación y desarrollo exitoso del MTF. La selección del método analítico depende de la sensibilidad y de la especificidad del mismo, así como

de las posibilidades del laboratorio y la experiencia del analista ⁴⁷. Una vez seleccionado el método de análisis, es preciso realizar su validación para asegurar que el procedimiento analítico seleccionado dará resultados reproducibles y confiables que sean adecuados para el propósito previsto. Es necesario señalar que los métodos descritos en monografías de farmacopeas u otros textos oficiales se consideran validados aunque debe aclararse que ellos se refieren solamente a métodos generales y a materias primas ⁴⁸.

Como métodos de medición tenemos básicamente la espectrofotometría, la fluorometría, la polarografía, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC; por sus siglas en inglés), la cromatografía gaseosa, y los métodos inmunoenzimáticos (ej.ELISA, Radioinmunoensayo). Dentro de este grupo las técnicas cromatográficas son las de elección dada sus amplias ventajas.

Aplicaciones del MTF

El MTF también ha sido empleado como herramienta para la selección de los pacientes en algunos estudios relacionados con el metabolismo redox. En estos estudios era necesario garantizar la adherencia a la TARVAE para poder establecer una relación entre estos fármacos y el comportamiento del metabolismo redox de los pacientes, o sea que las modificaciones en este último estuvieran dadas solamente por el uso de la terapia ⁴⁹.

Como parte de un estudio exploratorio se ha utilizado para ver el alcance y la aplicación práctica del MTF de antirretrovirales en los pacientes cubanos con TARVAE a los cuales se le realizó la determinación de las concentraciones plasmáticas según la metodología descrita por Tarinas A y colaboradores ^{50, 51} con 6 meses de diferencia entre ambas determinaciones. Los valores de concentración plasmática se relacionaron con marcadores de progresión (linfocitos T CD4+ y Carga Viral). Con los resultados de este estudio se pudo tomar acciones que llevaron a una optimización de la terapia ARV. Además sirvió como base para crear un proyecto institucional donde se estudiará la utilización del MTF en un mayor número de pacientes según las situaciones que aparezcan y lo declarado en el protocolo.

Los médicos encuentran con determinada frecuencia pacientes que a pesar de consumir TARVAE presentan un aumento notable en su carga viral y una disminución de los linfocitos T CD4+ o alguna otra irregularidad en cuanto a los marcadores de progresión, con criterios para cambio de tratamiento, sospechando que el tratamiento no es efectivo. Es este, uno de los momentos en que se hace necesario el MTF para saber si realmente en el sitio de acción la concentración de ARV es la adecuada y así tomar medidas ante esta situación, pudiéndose evitar un cambio innecesario de tratamiento y prolongando la vida útil del mismo.

La concentración del fármaco debe permanecer dentro del rango terapéutico para incrementar la probabilidad de obtener una respuesta contra el VIH (efectividad), no generar resistencia y no causar toxicidad. Cuando el nivel de fármaco esta fuera del intervalo terapéutico puede deberse a diversos factores, incluyendo: frecuencia, dosis incorrecta, pasar por alto requerimientos de dieta, interacción con otros medicamentos, errores al tomar la muestra u otras causales relacionadas con una mala adherencia.

El resultado del MTF puede alertar a cambio de dosis o cambio de esquema, siempre que se consideren: interacciones con otros medicamentos, presencia de mutaciones que confieran resistencia, manejo de toxicidades y a valorar los casos en que haya limitadas opciones de cambios de tratamiento para pacientes con larga historia de tratamiento. El MTF puede resultar una herramienta extremadamente importante para el manejo clínico, solo si es utilizado como parte de un diagnóstico clínico integrado.

Literatura citada

1. Palella F, Moorman K, Loveless A, Fuhrer M, Satten J. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; **338**: 853-60.
2. Bangsberg M, Deeks S. Paradoxes of adherent and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004; **5**: 696-9.
3. Moore RK, Gebo K, Lucas G. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **39**: 195-8.
4. May MS, Costagliola D. The antiretroviral therapy cohort collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North América in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006; **368**: 451-8.
5. Waters LN. Why do patients fail HIV therapy. *Int J Clin Pract* 2007; **61**: 983-90.
6. Del Rio C. Current concepts in antiretroviral therapy failure. *Top HIV Med* 2006; **14**: 102-6.
7. Haynes R. Determinants of compliance: The disease and the mechanics of treatment. Baltimore MD: Johns Hopkins University Press 1979.
8. Rand C. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *American Journal of Cardiology* 1993; **72**: 68-74.
9. Gesida. Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto 2010.

http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf2013).

10. Knobel HP, Escobar I. Recomendaciones Gesida / SEFH / PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. 2008. http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf2013).
11. Knobel HU, Gonzalez A, Sorli M, Montero M, Carmona A. Impact of different patterns of nonadherence on the outcome of highly active antiretroviral therapy in patients with long-term follow-up. *HIV Med* 2009; **10**: 6364-369.
12. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002; **16** (1): 5-37.
13. Gibbon C. South African Medical Formulary. Cape Town: Health and Medical Publishing Group, SAMA; 2005.
14. Codina C, Martínez M, Tuset M, Del Cacho E, Martín M, Miró J. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; **20**(10): 484-90.
15. Knobel HA, Casado J, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; **16**(4): 605-13.
16. OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. 2004. <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.pdf>.
17. Cuevas M, Ortega L, Pérez M, Mostaza J, Alcoba M, Martín V. Prospective Study of Adherence and Virologic Failure in HIV-Infected Patients: Role of a Single Determination of Plasma Levels of Antiretroviral Medications. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007; **6**(4): 245-50.
18. Bramuglia G, Curras V, Höcht C, Rubio M. Monitoreo terapéutico de drogas en el tratamiento de la infección por VIH. *Actualizaciones en Sida* 2008; **16**(62): 128-35.
19. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines2013>).
20. Ribera E, Tusetb M, Martín M, del Cacho E. Características de los fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; **29**(5): 362-91.
21. Back D, Koo S, Gibbon S. HIV Drug Interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org2010>).

22. Tuset M, Miró J, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. www.interaccionesshiv.com2010.
23. Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: an update. *Antiviral Res* 2010; **85**: 176–89.
24. Veldkamp A, Weverling G, Lange J, Montaner J, Reiss P, Cooper D. High exposure to nevirapine in plasma is associated with improved virological response in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2001; **15**: 1089–95.
25. De Requena D, Bonora S, Garazzino S, Sciandra M, D'Avolio A, Raiteri R. Nevirapine plasma exposure affects both durability of viral suppression and selection of nevirapine primary resistance mutations in a clinical setting. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2005; **49**: 3966-9.
26. Van Leth F, Kappelhoff B, Johnson D, Losso M, Boron- Kaczmarek A, Saag M. Pharmacokinetic parameters of nevirapine and efavirenz in relation to antiretroviral efficacy. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2006; **22** (3): 232–9.
27. Hasse B, Gunthard H, Bleiber G, Krause M. Efavirenz intoxication due to slow hepatic metabolism. *Clinical Infectious Diseases* 2005; **40**: 22-3.
28. Back D, Gibbons S, Khoo S. An update on therapeutic drug monitoring for antiretroviral drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; **28**(3): 468-73.
29. Curran A, Falcó V, Ribera E. Inhibidores de la proteasa. In: Soriano V, González-Lahoz J, eds. Manual de sida. 8a ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009: 167–202.
30. Flórez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 3ª ed. Barcelona MASSON S.A.; 1998.
31. Kredt T, Van der Walt J, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
32. aidsmap. Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH. Fármacos aprobados en la Unión Europea. 2014. http://gtt-vih.org/files/active/0/Tabla_ARV_2014.pdf.
33. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher C, Flexner C, Garaffo R. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 2005; **10**: 375-92.
34. McComsey G. Updated on mitochondrial toxicity of antiretrovirals and its link to lipodystrophy. *AIDS Reviews* 2002; **4**: 140–7.
35. Baheti G. Plasma and Intracellular Population Pharmacokinetic Analysis of Tenofovir in HIV Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(11): 5294- 9.

36. Fletcher C. Concentration-controlled compared with conventional antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 2002; **16**(4): 551-60.
37. Healthcare. Selzentry (maraviroc) tablets prescribing information. http://www.viivhealthcare.com/products/~/_media/Files/G/GlaxoSmithKline-Plc/Attachments/pdfs/products/us_selzentry_jul2011.pdf (accessed 21 July 2011).
38. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed 1 July 2011).
39. Pretorius E, Klinker H, Rosenkranz B. The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit* 2011; **33**: 265–74.
40. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf2013>.
41. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> (accessed 5/5/2016).
42. Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jiménez-Nácher I, Martín-Carbonero L. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007; **195**: 973-79.
43. Peng JP, Causemaker S, Li J, Lorenzo A, Cepeda C. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2006; **46**: 265-74.
44. Ren YN, Egbers C, Eley B, Meyers T, Smith P. High prevalence of subtherapeutic plasma concentrations of efavirenz in children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; **45**: 133-36.
45. Verweel G, Sheehan N, Bergshoeff A, Warris A, van der Knaap L. Plasma concentrations of the HIV protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther* 2007; **12**: 453-58.
46. Bramuglia G, Curras V, Höcht C, Mangano A, Niselman V, Cáceres Guido P. Therapeutic drug monitoring of indinavir and lopinavir boosted with ritonavir in children with HIV-1 infection: Possible influence of P-gp on protease inhibitors absorption. *Ther Drug Monit* 2007; **29**: 487.
47. Shah V, Midha K, Dighe S, Mc Gilveray I, Skelly J, Yakobi A. Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Int J Pharm* 1992; **82**: 1-7.

48. Jenke D. Chromatographic method validation. Guidelines for primary validation parameters. *J Liq Chromatogr R T* 1996; **19**(5): 737-57.
49. Gravier R, González I, Tarinas A, Pérez D, Hernández D, Bermúdez Y, et al. Antiretroviral concentration, redox indexes and progression markers in HIV-infected patient's blood samples follow-up during six month. *Oxid Antioxid Med Sci* 2014; **3**(2): 99-108.
50. Tarinas A, Tápanes R, González D, Ferrer G, Abreu D, Pérez J. Bioequivalence study of two nevirapine tablet formulations in human immunodeficiency virus-infected patients. *Farm Hosp* 2007; **31**(3): 165-8.
51. Tarinas A, Tápanes R, Ferrer G, Pérez J. Validation of high-performance liquid chromatography methods for determination of zidovudine, stavudine, lamivudine and indinavir in human plasma. *Farm Hosp* 2007; **34**(4): 243-7.