



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Efecto de las concentraciones de ritonavir en la
farmacocinética de atazanavir: aplicación de
técnicas de modelado y simulación
farmacocinético poblacional**

Javier Alejandro Estévez Gómez

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departament de Farmacologia, de Terapèutica, i de Toxicologia

2016

Efecto de las concentraciones de ritonavir en la farmacocinética de
atazanavir: aplicación de técnicas de modelado y simulación
farmacocinético poblacional

Memoria presentada para optar por el Grado de Doctor en Farmacología
Universitat Autònoma de Barcelona

Javier Alejandro Estévez Gómez

Directora: Dra. Marta Valle Cano

Barcelona
2016

La Dra. Marta Valle Cano, profesora associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona e Investigadora Associada Responsable del Grupo de Modelado y Simulación Farmacocinética/Farmacodinámica del Institut de Investigació Biomèdica de l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Certifica:

Que el trabajo científico y la memoria de la tesis doctoral con el título: “Efecto de las concentraciones de ritonavir en la farmacocinética de atazanavir: aplicación de técnicas de modelado y simulación farmacocinético poblacional” ha sido realizada por Javier Alejandro Estévez Gómez bajo su supervisión y la misma reúne los requisitos para ser defendida delante de un tribunal y optar por el grado de Doctor en Farmacología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, queda constancia del presente documento firmado en Barcelona, 5 de Septiembre de 2016.

Dra. Marta Valle Cano

Dedicado a todas las personas que viven con VIH

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado en el Institut de Investigació Biomèdica de l'Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona conjuntamente con el Departament de Farmacologia de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona y en colaboración con el hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el hospital Germans Trias i Pujol.

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento a la Dra. Marta Valle Cano por darme la oportunidad de trabajar junto a ella durante todos estos años. Por haberme enseñado, orientado, dirigido y ayudado no solo en la realización de esta tesis. Gracias por siempre darme aliento, por intentar entender mis “arrocés con mango” y por hacerme saber que puedo aún, después de haber pasado tanto tiempo, contar contigo.

Al Dr. José Moltó Marhuenda, por su especial colaboración activa en este proyecto, facilitarnos las fuentes de datos y contribuir con sus consejos y valiosos conocimientos. Gracias por tu ayuda.

Al querido Dr. Manel Barbanoj, que ya no está con nosotros, pero que nos motivó a todos inculcándonos la pasión por la investigación con su espíritu incansable.

Gracias también a todo el excelente equipo del Centre d'Investigació del Medicament y todo el personal implicado de ambos hospitales. También a los colaboradores y co-autores de este trabajo, sin ellos no hubiese sido posible llegar a buen puerto.

Esta tesis se hizo financiada parcialmente por dos becas: una beca doctoral del Programa Alβan (Beca No. E06D101499CU) y otra del Ministerio de Salud Español (Proyecto: TRA-076). A estas entidades también muchas gracias.

Gracias a mi padre (in memoriam), por inculcar en mi parte de su ser, por haberme enseñado que lo más importante es tener un doctorado en “buena persona”. A mi familia, especialmente a mi madre y a mi querida Tía Rosa, por prescindir de mi compañía cuando “cruce el charco” y por darme soporte emocional y aliento todo este tiempo, incondicionalmente. ¡Gracias por confiar en mí!

A mis amigos de la comunidad cubano-europea, que son muchos, y que son como parte de la familia cuando emigramos. Gracias especialmente a Jose, por ayudarme con el diseño y las figuras de la tesis.

A mis “Aussie friends”: Pam, Trevor and Cathy. Thanks for your support, trusting in me barley knowing me, making possible my trip to Spain come true. I will never get tired of thanking you!

A los voluntarios sanos y pacientes que participaron en los dos estudios que componen este trabajo y que son al final la savia que hizo posible esta investigación.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGA	α 1-glicoproteína ácida
ARN	Acido ribonucleico
ARV	Antirretroviral
AUC	Área bajo la curva de sus siglas en inglés: <i>Area under the curve</i>
b.i.d	Dos veces al día
CL/F	Aclaramiento de distribución aparente
C _{max}	Concentración máxima
C _{min}	Concentración mínima
CYP450	Complejo enzimático citocromo P ₄₅₀
EMA	de sus siglas en inglés: European Medicines Agency
FDA	de sus siglas en inglés: Food and Drug Administration
hOATPs	de sus siglas en inglés: human organic anion transporting polypeptide
IC ₅₀	Concentración inhibitoria 50 %
IP	Inhibidor de la proteasa del VIH
IP(s)	Inhibidores de la proteasa del VIH
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de los nucleós(t)idos
ITINAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos
MRP	de sus siglas en inglés: <i>multidrug resistance protein</i>
naïve	sin experiencia antirretroviral previa
OMS	Organización Mundial de la Salud
P-gp	Glicoproteína P
q.d	una vez al día
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
t _{1/2}	Semivida de eliminación
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad.
TDM	de sus siglas en inglés: <i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
UGT1A1	Enzima uridina difosfato glucoronil transferasa
V/F	Volumen de distribución aparente
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	1
1.1. Historia natural de la infección por el VIH.....	1
1.2. Ciclo de vida del VIH. Dianas terapéuticas	3
1.3. Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)	5
1.4. Los inhibidores de la proteasa y su uso como parte de la TARGA.....	6
2. Atazanavir	7
2.1. Mecanismo de acción.....	8
2.2. Actividad farmacológica <i>in vitro</i>	8
2.3. Eficacia	8
2.3.1. Eficacia en pacientes <i>naïve</i>	8
2.3.2. Eficacia en pacientes con tratamiento antirretroviral previo	9
2.4. Resistencias.....	11
2.5. Tolerabilidad y Seguridad	11
2.6. Farmacocinética de atazanavir	12
2.6.1. Absorción	12
2.6.2. Distribución	13
2.6.3. Metabolismo	14
2.6.4. Eliminación.....	14
2.7. Farmacocinética de atazanavir en poblaciones especiales	15
2.8. Interacciones farmacocinéticas	16
3. Ritonavir: De IP único a potenciador terapéutico	17
3.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas	18
3.2. Tolerabilidad y reacciones adversas	19
3.3. Farmacocinética de ritonavir	19
3.3.1. Absorción	19
3.3.2. Distribución	20
3.3.3. Metabolismo	20
3.3.4. Eliminación.....	20
3.4. Reducción en la dosis de ritonavir como potenciador terapéutico.....	20
4. Farmacocinética	21
4.1. Análisis no compartimental	22
4.2. Análisis compartimental. Modelos farmacocinéticos empíricos.....	24
4.3. Análisis compartimental aplicando modelos fisiológicos.....	27
4.4. Análisis compartimental aplicando métodos de aproximación poblacional	29
4.4.1. Método poblacional no lineal de efectos mixtos.....	30
4.4.1.1. Modelo estructural.....	31
4.4.1.2. Modelo estocástico	33
4.4.1.2.1. Variabilidad interindividual	33
4.4.1.2.2. Variabilidad intraindividual	34
4.4.1.2.3. Variabilidad residual	35
4.4.1.3. Diagnóstico y discriminación de modelos poblacionales	36
4.4.1.4. Validación del modelo poblacional	39
4.4.2. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional	41
II. HIPÓTESIS.....	45
III. OBJETIVOS.....	47
IV. PUBLICACIONES	49
V. DISCUSIÓN	54
VI. CONCLUSIONES.....	63
VII. BIBLIOGRAFIA.....	65

Introducción

I. INTRODUCCIÓN

1. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Según datos de la OMS, a finales del año 2014 había aproximadamente 36.9 millones de personas viviendo con VIH en todo el mundo de los cuales 2.6 millones eran niños menores de 15 años. Un total de 2 millones de personas adquirieron el virus ese propio año 2014.^[1]

El VIH es un lentivirus perteneciente a la familia de los retrovirus y del que se reconocen hasta la fecha dos tipos, el VIH-1 y el VIH-2. Ambos se introdujeron en la especie humana debido a transmisiones cruzadas múltiples entre especies del Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios.^[2, 3]

Microscópicamente, los viriones de VIH son partículas esféricas de aproximadamente 100-120 nm^[4] cuyo genoma viral está compuesto por dos copias de una cadena simple de ARN y las enzimas necesarias para su replicación (transcriptasa inversa, integrasa y proteasa). Dicho genoma se encuentra rodeado por una cápside de proteína viral p24 envuelta a su vez por una matriz compuesta de proteína p17 que se encuentra insertada en la superficie interna de la membrana lipídica del virión. La membrana lipídica que conforma la envoltura viral proviene de la célula huésped y contiene complejos de glicoproteínas virales gp120 y gp41 que son fundamentales para facilitar la interacción con la nueva célula diana.^[5]

1.1. Historia natural de la infección por el VIH

El VIH entra al organismo mediante el intercambio de fluidos corporales, principalmente por vía sexual, transfusiones de sangre, intercambio de agujas contaminadas o también mediante transmisión vertical de la madre al feto.

Una vez dentro del organismo, el curso de la infección por el VIH está sucedido por diferentes fases (Figura 1). Durante las primeras semanas post infección, el VIH es transportado a los ganglios linfáticos, principalmente por las células epiteliales de Langerhans, las cuales son responsables de más del 95 % de la diseminación del VIH por el organismo.^[6] De esta forma comienza la fase aguda o de infección primaria y en la que la cantidad de virus en sangre periférica (carga viral) aumenta de manera exponencial en las primeras tres a seis semanas post infección.^[7] También en esta primera semana se desarrolla la respuesta inmunológica celular a la infección observándose complejos inmunes antígeno-anticuerpo de células B-virus. Entre una y dos semanas más tarde, lo hace la respuesta humoral, mediante la circulación de anticuerpos anti-gp41 y anti-gp120, los cuales no tienen un efecto apreciable en los niveles de viremia.^[8, 9] Esta fase

de primoinfección se caracteriza por una rápida depleción de las células T CD4+ y puede manifestarse clínicamente en el 30-50 % los casos, con la aparición de síntomas similares

a los de la gripe, pero también puede pasar desapercibida ya que sus síntomas son los propios de una viriasis común.^[10]

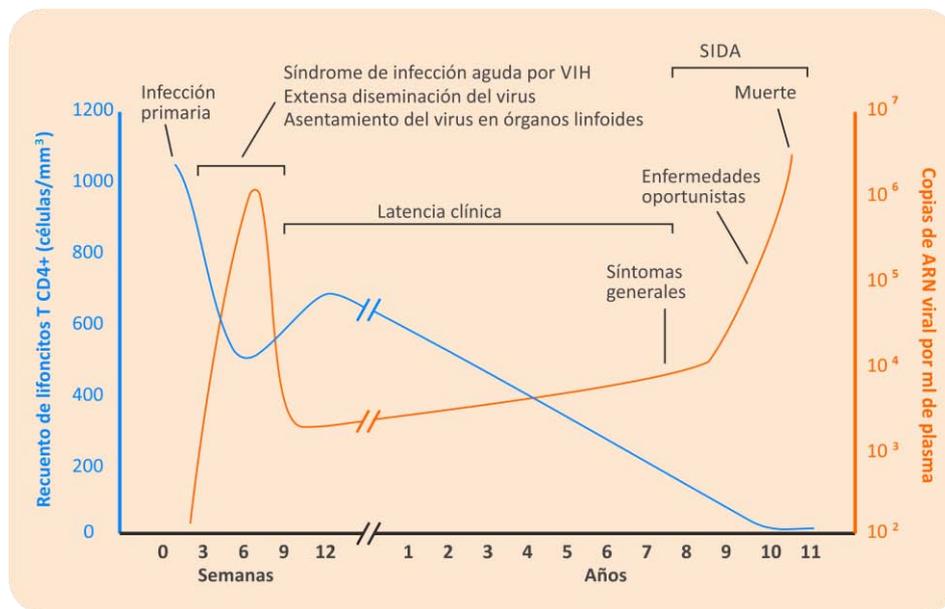


Figura 1: Curso natural de la infección por el VIH utilizando tiempos ilustrativos. Figura modificada de Wikipedia (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d0/Hiv-timecourse-es.png>) y originalmente publicada por Pantaleo G y colaboradores, 1993.^[11]

Tras la fase de infección aguda tiene lugar la fase de latencia clínica, también conocida como fase asintomática, cuya duración puede oscilar entre pocos meses y varios años. Durante esta fase, los niveles plasmáticos de copias de ARN viral se mantienen estables, lo que se conoce como el *set point* de la carga viral. Este punto de equilibrio, (representado en la Figura 1 alrededor de la semana 9) es el resultado de la interacción entre los factores virales e inmunológicos del individuo infectado y en ocasiones se utiliza en la clínica como un indicador de la velocidad de progresión de la enfermedad, de manera que, cuanto mayor sea el *set point* viral, más rápida será la disminución en el nivel de las células T CD4+ y más rápida la progresión a SIDA y la muerte.^[12]

El SIDA constituye la última y más avanzada etapa de la infección. Se define por una profunda inmunosupresión con un recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/mL debido a la apoptosis inducida por la hiperactivación del sistema inmunológico secundaria a la presencia de replicación viral de forma descontrolada.^[13] Este deterioro del sistema inmunitario deriva en la aparición de enfermedades oportunistas, principalmente de tipo infeccioso o neoplásico que son responsables de la morbi-mortalidad asociada a la infección.^[14-16]

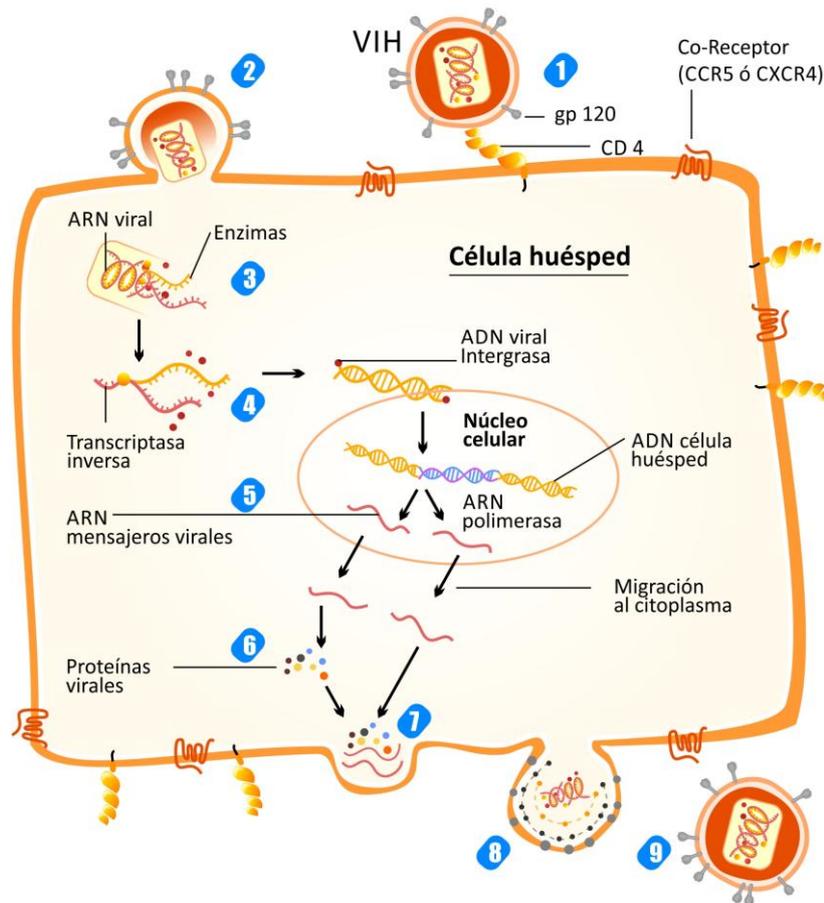
Aunque los objetivos de esta tesis se centran en el VIH-1, vale la pena mencionar la existencia del serotipo 2 del VIH (VIH-2) cuya infección se caracteriza por una fase asintomática más larga y una progresión más lenta hacia SIDA que la infección por VIH-1. Sin embargo, si los pacientes no reciben tratamiento antirretroviral (ARV) el recuento de células T CD4+ baja, desarrollando las mismas enfermedades oportunistas que aquellos pacientes infectados por VIH-1. A pesar de que el VIH-1 es el responsable de la mayor parte de la epidemia mundial,^[17] ambos tipos de virus comparten los mismos factores de riesgo y modos de transmisión. El VIH-2 es menos infeccioso que el VIH-1 y endémico en los países del África Occidental aunque en los últimos años se ha extendido hacia otras partes de África, países de Europa (principalmente Francia y Portugal), la India y los Estados Unidos. La co-infección VIH-1/2 tiene una prevalencia muy baja y la tasa de mortalidad de estos pacientes es similar a la de los portadores de VIH-1.^[18, 19]

Actualmente la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica y controlable gracias a los sustanciales avances en el diagnóstico pero principalmente, al éxito de la introducción de tratamientos antirretrovirales eficaces capaces de suprimir la replicación viral de forma sostenida, aumentando de esta forma la etapa de latencia clínica y la esperanza de vida de los pacientes.^[20]

1.2. Ciclo de vida del VIH. Dianas terapéuticas

El VIH tiene un ciclo de vida complejo que consta de dos fases con varias etapas (Figura 2): la fase temprana o pre-integración, que incluye las etapas desde la interacción del virus hasta la integración de su genoma en el de la célula huésped y la fase tardía o post-integración, que caracteriza las fases que se relacionan con la producción de nuevas partículas virales: expresión, ensamblaje y liberación de nuevos viriones.

La fase temprana comienza cuando la glicoproteína gp120 que forma parte de los heterodímeros de glicoproteína extracelular gp120/gp41 de la superficie de una partícula vírica madura, interactúan con el receptor CD4 presentes en los linfocitos T, los macrófagos, las células dendríticas o la microglía. Esta interacción produce cambios conformacionales en la gp120 que favorecen la interacción en un segundo lugar de unión: los co-receptores CCR5 y CXCR4 de la célula. El resultado final es el acercamiento del virus a la célula huésped y la fusión de la envuelta viral con la membrana celular. De esta forma, tiene lugar la formación de un poro a través del cual se introduce la nucleocápside viral en el interior del citoplasma celular. Posteriormente se produce la desencapsidación.^[21-24] De esta manera se liberan dentro de la célula huésped dos cadenas de ARN viral y tres enzimas esenciales para la replicación del virus: la integrasa, la proteasa y la transcriptasa inversa. La transcriptasa inversa convierte la cadena simple de ARN en una cadena doble de ADN.^[25, 26] Este ADN viral una vez sintetizado se acopla a otros componentes del virus y proteínas celulares formando un complejo de preintegración viral^[27] el cual es transportado al núcleo e incorporado al ADN celular por la integrasa viral; el ADN viral integrado en el ADN celular es comúnmente denominado ADN proviral.^[28, 29]



- 1 Fusión del virus a la célula huésped.
- 2 ARN, enzimas y otras proteínas virales entran en la célula.
- 3 Formación del ADN viral por transcripción inversa.
- 4 Incorporación del ADN viral al ADN de la célula.
- 5 Síntesis de proteínas a partir de los ARN mensajeros.
- 6 La proteasa viral escinde proteínas para hacerlas funcionales.
- 7 Migración de ARN y las proteínas virales a la superficie de la célula.
- 8 Brote del virión usando parte de la pared celular.
- 9 Virión maduro.

Figura 2: Etapas del ciclo de vida del VIH

A partir de este momento comienza lo que se conoce como fase post-integración en la cual, al activarse la célula, el ADN proviral es transcrito en ARN mensajero mediante la

ARN polimerasa de la célula huésped.^[29] El ARN mensajero migra al citoplasma y sirve como guía para la síntesis de proteínas que formarán parte del nuevo virus. Las largas cadenas de proteínas formadas por el proceso de traducción del ARN mensajero, son divididas en pequeñas proteínas individuales por la proteasa viral, paso que es crucial para la producción de viriones con capacidad infecciosa. Estas nuevas proteínas se unen con copias del material genético del ARN del virus, proteínas y enzimas virales formando una cápside. La nueva partícula viral ensamblada e inmadura sale de la célula huésped usando parte de su superficie de membrana. Posteriormente, el nuevo virión madura desarrollando las proteínas estructurales^[30, 31] necesarias para que se una a la superficie de otras células huésped, infectándolas.

Teniendo en cuenta que cada paso del ciclo de vida del VIH es crucial para su exitosa replicación, los distintos procesos críticos que lo componen constituyen dianas terapéuticas potenciales para el desarrollo de fármacos antirretrovirales. Así se han descubierto i) fármacos capaces de inhibir el proceso de fusión y entrada a la célula huésped, ii) fármacos que inhiben la transcriptasa inversa (análogos nucleos(t)ídicos o no análogos de los nucleósidos, iii) fármacos que inhiben la acción de la integrasa y iv) fármacos inhibidores de la proteasa (IPs). En este último grupo de antirretrovirales se encuentran los fármacos sobre los cuales se centran los estudios de esta tesis: atazanavir y ritonavir.

1.3. Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)

La TARGA es la combinación de tres fármacos antirretrovirales pertenecientes al menos a dos familias diferentes, la cual ha demostrado ser capaz de reducir la morbimortalidad asociada a la infección por el VIH. Su objetivo es lograr una supresión mantenida de la replicación del VIH, prevenir la aparición de resistencias, facilitar una óptima recuperación del sistema inmune y mejorar la salud del paciente. A pesar de su gran actividad, la TARGA actual no es capaz de erradicar al virus del organismo. Este hecho hace que la TARGA deba ser suministrada indefinidamente, por lo que la elección del tratamiento ha de ser cuidadosamente estudiada en función de su eficacia, de la conveniencia del paciente, los perfiles de resistencia así como la toxicidad y la tolerabilidad del tratamiento entre otros factores, lo que de cierta forma condicionará la adherencia al mismo.

La introducción de la TARGA ha sido un avance exitoso en el tratamiento de la infección por el VIH. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes la esperanza de vida aún es inferior a la de las personas sanas. Los principales motivos son los procesos inflamatorios persistentes presentes en la infección (*inflammaging*), las comorbilidades,^[32] la toxicidad y los factores de riesgo y la falta de recursos para sustentar tratamientos de por vida en el caso de algunos países subdesarrollados.^[33]

Aunque con la TARGA el índice de mortalidad ha disminuido notablemente y cada vez es mayor el número de personas que tiene acceso al tratamiento ARV, 1.2 millones de personas aproximadamente fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el

SIDA en el año 2014 a nivel mundial y se estima que cerca de 34 millones de personas han muerto por causas relacionadas con la pandemia.^[1]

El tratamiento de elección es individualizado, prefiriéndose aquellos regímenes que demuestran una eficacia óptima y duradera, así como un buen perfil de tolerabilidad y toxicidad, además de facilidad de uso. Estos regímenes consisten en la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos (ITIAN) y un tercer antirretroviral. De las diferentes posibilidades de tercer fármaco (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos [ITINAN], inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la integrasa) los inhibidores de la proteasa han sido una parte fundamental del TARGA durante décadas y hasta hace pocos años.^[34-36]

1.4. Los inhibidores de la proteasa y su uso como parte de la TARGA

La proteasa del VIH, como se ha comentado anteriormente, es una enzima constitutiva que procesa las proteínas virales esenciales para la maduración de los viriones infecciosos por lo que su actividad es fundamental para la culminación del ciclo de vida del virus.^[37]

Los inhibidores de la proteasa del VIH son compuestos químicos de tipo peptídicos que inhiben competitivamente la acción de la proteasa viral en la última fase del ciclo de replicación del virus impidiendo la formación de nuevos viriones.

La disponibilidad de la primera generación de los IPs (saquinavir, indinavir, nelfinavir y ritonavir) a partir de la segunda mitad de la década de los 90 supuso un antes y un después en la historia natural y el tratamiento de la infección por el VIH. Este grupo de fármacos, usados en terapia combinada, permitieron lograr por primera vez una supresión sostenida en la replicación del virus, así como una sucesiva restauración del sistema inmune y supervivencia prolongada en pacientes infectados por el VIH sin evolucionar a SIDA.^[38] Muestra de ello fue el drástico descenso en la tasa de muertes a causa de SIDA en los países desarrollados a finales de esta década.^[3]

Los primeros IPs comercializados presentan una biodisponibilidad limitada, lo que suponía una alta frecuencia de dosis, elevado número de comprimidos/cápsulas a administrar y toxicidad concomitante,^[39] lo que limita su uso debido a dificultades en la adherencia al tratamiento y por tanto disminución en la efectividad a largo plazo provocando la aparición de resistencias.^[40]

El siguiente gran avance en el uso de este grupo de fármacos fue el descubrimiento de que ritonavir, a bajas dosis, es capaz de reducir el metabolismo de los IPs co-administrados debido a la inhibición del CYP3A4, lo que tiene como consecuencia un aumento en la exposición al IP principal, una mayor semivida de eliminación y al mismo tiempo una disminución en la toxicidad relacionada con la administración de las dosis altas de ritonavir.^[37, 41]

Más tarde, surgieron una serie de IPs de segunda generación (amprenavir/fosamprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) que presentan un mejor perfil farmacocinético que permite una menor frecuencia de dosis, una mejor adherencia al tratamiento ARV y a su vez una disminución en la probabilidad de aparición de resistencias que los IPs de primera generación.^[42, 43]

De todos los IPs comercializados atazanavir es el único que, bajo especiales circunstancias, se puede usar sin potenciar con ritonavir.^[39]

2. Atazanavir

El atazanavir (Figura 3) es un azapéptido cuyo nombre químico es (3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-dimetiletil)-8-hidroxi-4,11-dioxo-9-(fenilmetil)-6-[[4-(2-pirindil)fenil]metil]-2,5,6,10,13-ácido pentaazatetradecanedioico dimetil éster, siendo su fórmula química $C_{38}H_{52}N_6O_7$, lo que se corresponde con un peso molecular de 704.9.

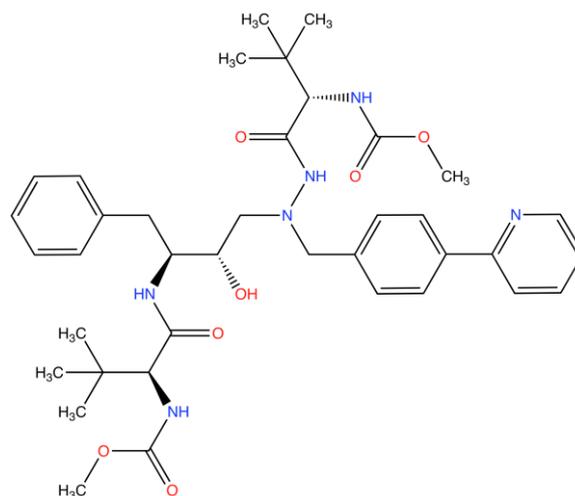


Figura 3: Estructura química del atazanavir

El fármaco fue desarrollado por los laboratorios Bristol-Myers Squibb Pharma para el tratamiento de la infección por el VIH y se comercializa en Europa y Estados Unidos con el nombre de Reyataz®. Las formas farmacéuticas pueden ser: cápsulas que contienen 100, 150, 200 o 300 mg del producto activo como sulfato y también polvo para administrar como solución oral con una concentración de 50 mg de atazanavir por 1.5 g de polvo. La FDA aprobó su uso en pacientes adultos en el año 2003 para administrarse en dosis de 300 mg potenciado con 100 mg de ritonavir o en dosis de 400 mg sin potenciar, ambos tratamientos administrados una vez al día. Un año más tarde la EMA

aprobó el uso de 300mg potenciado con 100mg de ritonavir en Europa, aunque actualmente también está aprobada la dosis de 400 mg sin potenciar.

2.1. Mecanismo de acción

Atazanavir es un fármaco ARV que inhibe la proteasa del VIH-1 evitando el procesamiento de las cadenas poliprotéicas precursoras Gag y Gag-Pol en el citoplasma de las células infectadas impidiendo de este modo la formación de partículas virales maduras.^[44]

2.2. Actividad farmacológica *in vitro*

Atazanavir posee mayor potencia *in vitro* mayor que otros fármacos IPs. El valor de la EC_{50} para diferentes cepas de virus y distintos tipos celulares osciló entre 2.62 y 5.28 nM. Valor que disminuye 2.7 veces en presencia de un 40 % de suero humano en el medio de cultivo pero el cual continua siendo entre 9 y 30 veces menor que para otros IPs.^[45] El cociente inhibitorio (IQ_{50}) de atazanavir (C_{min}/EC_{50}) oscila entre 10.2 y 25.5^[46] y la mediana del valor del cociente inhibitorio IQ_{90} de atazanavir (35) es similar al de lopinavir (34) cuando ambos fármacos se administran potenciados con ritonavir en pacientes sin experiencia ARV previa.^[47] Atazanavir es citotóxico a concentraciones que son de 6500 a 23000 veces mayores que los que se requieren para alcanzar actividad antiviral.^[46]

2.3. Eficacia

2.3.1. Eficacia en pacientes *naïve*

Numerosos estudios han evaluado la eficacia de atazanavir como parte del TARGA en pacientes *naïve*. La concentración valle y en general la exposición que se alcanza a atazanavir cuando se administra conjuntamente con dos ITIAN desde el inicio de la TARGA en pacientes sin experiencia ARV previa, se relaciona con una eficacia ARV robusta y una tolerabilidad aceptable a corto y largo plazo, independientemente de que sea potenciado o no con ritonavir.^[48-54]

Atazanavir tuvo una eficacia no inferior a lopinavir cuando ambos fármacos se administraron potenciados con ritonavir según los resultados del estudio CASTLE^[55] pero con la ventaja de presentar un mejor perfil lipídico, posológico y estar asociado a una menor incidencia de acontecimientos adversos de tipo gastrointestinales. La eficacia de atazanavir, según los resultados del estudio ACTG-5202 tampoco es inferior a la de efavirenz pero con la ventaja de presentar menos acontecimientos adversos a nivel del sistema nervioso central y en el perfil lipídico.^[56-61]

A pesar de estos resultados alentadores, el desarrollo posterior de darunavir y raltegravir ha hecho que atazanavir potenciado con ritonavir haya dejado de ser la opción preferente en las guías, y aunque tiene una eficacia similar a la de raltegravir o darunavir en pacientes *naïve* (estudio ACTG-5257), presenta un perfil de tolerabilidad desfavorable.^[62] El resultado es distinto en pacientes *naïve* con inmunosupresión severa donde atazanavir muestra una menor tasa de respuesta virológica que darunavir a las 48 semanas de tratamiento.^[63]

2.3.2. Eficacia en pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En este grupo de pacientes la elección del tratamiento con IPs se basa fundamentalmente en los test de resistencias genotípicos y fenotípicos, los tratamientos antirretrovirales previos y las reacciones adversas que estos provocaron.^[34]

Cuando atazanavir se administra potenciado con ritonavir como parte de la terapia ARV provoca una supresión virológica sostenida a largo plazo.^[64, 65] No obstante, la exposición anterior a otros IPs como fosamprenavir y lopinavir^[66] así como la existencia de resistencia genotípica y fenotípica basales^[67] pueden estar relacionadas con el fallo terapéutico al tratamiento con el fármaco.

La simplificación de la TARGA se logra reduciendo el número de fármacos o tomas al día, utilizando aquellos que provocan menos reacciones adversas o los que se pueden tomar sin alimentos. Dicha simplificación se traduce en una mejor adherencia a largo plazo, la reducción del riesgo de fracaso terapéutico y una mejor calidad de vida.^[68] Debido a su perfil lipídico y posológico así como a su cociente inhibitorio y alta barrera genética a la resistencia, atazanavir es un buen candidato para simplificar la triple terapia ARV en pacientes que han alcanzado una supresión virológica previa.^[69, 70]

Varios estudios han evaluado el uso de atazanavir administrado sin potenciar con ritonavir como estrategia de simplificación. La concentración valle recomendada para atazanavir debe oscilar entre 150 y 850 ng/mL, rango que está relacionado con una mayor probabilidad de respuesta terapéutica y su vez con una menor probabilidad de ocurrencia de hiperbilirrubinemia.^[71] Parecen obtenerse concentraciones menores a 150 ng/mL con una mayor frecuencia en aquellos pacientes que toman atazanavir sin potenciar,^[49, 72] sin embargo, algunos estudios publicados señalan que el porcentaje de pacientes con carga viral por debajo de 50 copias/mL es similar a la de aquellos pacientes que toman el fármaco potenciado con ritonavir^[72, 73] y que el conocimiento del perfil genético del paciente cuando el esquema de tratamiento se escoge sobre esta base evita concentraciones fuera del rango recomendado para atazanavir.^[74] Existen además evidencias de que la supresión de ritonavir en pacientes con experiencia ARV previa y niveles de viremia estables se traduce en una mejor en el perfil de tolerabilidad y un adecuado mantenimiento de la carga viral a corto plazo.^[75, 76]

Por otra parte, otros estudios han evaluado sustituir fármacos ARV que conllevan una mayor frecuencia de dosis y un mayor número de comprimidos a administrar comparados con atazanavir. Los estudios SLOAT^[77], ATAZIP^[78] y SWAN^[79] evaluaron la eficacia de simplificar la terapia ARV basada en lopinavir u otros fármacos IPs de primera generación por un tratamiento basado en atazanavir potenciado o no con ritonavir en pacientes con supresión virológica previa. En estos estudios atazanavir provocó una reducción significativa en los niveles de colesterol total y triglicéridos manteniendo una adecuada supresión virológica y sin que ello implicara un riesgo de fallo terapéutico al cabo de las 48 semanas y con ventajas en el perfil posológico. Resultado similar se observó en pacientes con adiposidad abdominal tras 96 semanas de tratamiento.^[80]

Atazanavir es también un buen candidato para simplificar el tratamiento ARV y convertirlo en una terapia dual efectiva y mejor tolerada en los casos en los que los pacientes demuestran toxicidad o resistencia a algún ITIAN o ITINAN.^[81-87]

En pacientes *naïve* que alcanzan previamente niveles de copias de ARN viral inferiores a 50 copias/mL con atazanavir potenciado con ritonavir, la supresión del potenciador resulta ser también un tratamiento eficaz en el mantenimiento de la carga viral y la inmunidad.^[52] En estas circunstancias, la eficacia de atazanavir administrado con dos ITIAN y sin potenciar con ritonavir no fue inferior a cuando se administró atazanavir potenciado con ritonavir. Esto convierte a atazanavir en una alternativa efectiva a otros IPs ya que al administrarse sin potenciar con ritonavir puede provocar menos efectos indeseables en aquellos pacientes con problemas de tolerancia,^[88] así como mejorar el perfil lipídico con una baja incidencia de fallos virológicos.^[89]

Yendo un poco más lejos, algunas investigaciones soportan el criterio de que atazanavir, potenciado con ritonavir, puede ser utilizada como monoterapia en aquellos pacientes que previamente han suprimido la replicación del virus con un régimen antirretroviral convencional^[70] obteniéndose resultados alentadores en cuanto a la eficacia del tratamiento y el mantenimiento de la supresión virológica a las 24^[90] o 48 semanas.^[91] Sin embargo, hay investigaciones que muestran resultados menos alentadores reflejando la incapacidad de la monoterapia con atazanavir para mantener los niveles de ARN viral por debajo de las 50 copias/mL en plasma^[92, 93] o líquido cefalorraquídeo.^[94] Los mayores estudios evaluando la monoterapia de atazanavir potenciado con ritonavir son el estudio OREY (Only REYataz)^[95] y el estudio MODAT.^[93, 96, 97] Ambos demuestran una mayor incidencia de fallos virológicos confirmados en aquellos pacientes que reciben la monoterapia.

En el momento actual el uso de atazanavir se ha visto desplazado por otros fármacos como darunavir o los inhibidores de la integrasa.^[34] Atazanavir potenciado con ritonavir o cobicistat se ha convertido en un régimen alternativo porque a pesar de tener una eficacia similar a darunavir tiene una mayor incidencia de efectos adversos.^[62] Sin embargo cuando darunavir se administra potenciado con cobicistat es igualmente considerado como un tratamiento alternativo debido a la escasa evidencia clínica que aún se tiene de dicha combinación.^[34] Con todo y esto, atazanavir continúa siendo un

tratamiento útil en aquellos pacientes con cargas virales muy altas al inicio de la TARGA^[98] y en poblaciones especiales.^[99]

2.4. Resistencias

El patrón de resistencia a atazanavir depende de cada paciente, de su historia individual, y de la experiencia ARV previa., Debido a su elevada barrera genética, para que aparezca la resistencia al fármaco es necesario que se acumulen varias mutaciones.^[100] Las mutaciones son las mismas cuando se administra el fármaco potenciado o no con ritonavir pero pueden diferir en su frecuencia de aparición, siendo menor cuando el fármaco se administra potenciado.^[101]

En aquellos pacientes sin exposición previa a los IPs, la que parece ser la mutación más frecuente es la I50L, que consiste en un cambio de isoleucina por leucina en la posición 50 en el gen de la proteasa.^[102] Esta mutación tiene una incidencia muy baja^[103] y a pesar de conferir resistencia a atazanavir parece que aumenta la susceptibilidad a otros IPs.^[104] Otras de las mutaciones más frecuentemente descritas para atazanavir son la I84V y N88S.^[101] Existen otras mutaciones menores que generalmente emergen posteriores a la aparición de las mutaciones mencionadas anteriormente para atazanavir y que por sí solas no logran tener un efecto sustancial sobre el fenotipo. Éstas ayudan a mejorar la replicación de los viriones que contienen las mutaciones más importantes.^[101] También hay indicios de resistencia cruzada a atazanavir con el resto de IPs.^[105, 106] Aún así, las concentraciones plasmáticas que se alcanzan cuando se administra atazanavir potenciado con ritonavir hacen que sea necesario un incremento en el número de mutaciones respecto a las que son necesarias cuándo se administra atazanavir sin potenciar para conferir resistencia al fármaco.^[101]

2.5. Tolerabilidad y Seguridad

La terapia ARV con atazanavir potenciado o sin potenciar con ritonavir se describe generalmente como segura y bien tolerada. Sin embargo, entre un 5 y un 14 % de pacientes suspenden el tratamiento debido a reacciones adversas^[107, 108] generalmente hiperbilirrubinemia grado 3-4.

Los efectos indeseados más frecuentemente relacionados con la administración de atazanavir son el aumento de la bilirrubina no conjugada (6-40 %) y la ictericia (7-8 %), los cuales, a pesar de ser reversibles, pueden ser la causa de interrupción del tratamiento en aproximadamente el 2 % de los pacientes que toman el fármaco.^[109, 110] El aumento de la bilirrubina se produce porque atazanavir es capaz de inhibir competitivamente la enzima UDP-glucuroniltransferasa (UGT) provocando una reducción en la glucoronidación de la bilirrubina e incrementando así los niveles de bilirrubina no conjugada.^[111]

La elevación de transaminasas es una reacción adversa relacionada también con la administración de atazanavir. Este efecto, al parecer, no se correlaciona con la hiperbilirrubinemia^[112] pero sí con enfermedades concomitantes del hígado tipo hepatitis B o C.^[113]

Al contrario que otros IPs, atazanavir no tiene una influencia perjudicial en la redistribución de grasa ni en los cambios metabólicos asociados a ésta. Atazanavir demostró tener un menor efecto en el aumento sérico de los lípidos (colesterol, triglicéridos y colesterol-LDL) en comparación con otros IPs.^[114] Incluso se ha mostrado que la sustitución de IPs por atazanavir produce mejoras en los parámetros lipídicos, manteniendo además la eficacia virológica e inmunológica.^[79, 115, 116] Se conoce además que atazanavir provoca una mayor captación de glucosa por el músculo mediada por insulina que otros IPs,^[117] lo que puede reducir la adiposidad visceral, los triglicéridos y el colesterol.^[118]

Otras de las reacciones adversas frecuentemente relacionadas (≥ 2 %) con la administración de atazanavir y que se mencionan en la información del producto son: fiebre, náuseas, mareos, rash, dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, vómitos, insomnio, síntomas neurológicos periféricos, mialgias y depresión.^[44]

2.6. Farmacocinética de atazanavir

2.6.1. Absorción

Atazanavir se absorbe rápidamente por vía oral alcanzándose las concentraciones máximas entre las 2 y las 3 horas tras su ingesta. El valor de dichas concentraciones en estado de equilibrio estacionario tras dosis de 400 mg una vez al día varía entre voluntarios sanos (5199 ng/mL) y pacientes (2298 ng/mL). Lo mismo ocurre cuando se administra el fármaco en dosis de 300 mg potenciado con 100 mg de ritonavir q.d. Llegándose a alcanzar concentraciones máximas de 6129 ng/mL en voluntarios sanos vs. 4422 ng/mL en pacientes.^[44]

La farmacocinética de atazanavir es no lineal en el rango de dosis de 200-900 mg con un comportamiento diferente entre voluntarios sanos y pacientes. Cuando atazanavir se administró una vez al día en pacientes VIH+ incrementándose la dosis en un ratio de 1: 2: 2.5 (200, 400 y 500 mg) los valores de AUC y C_{max} aumentaron de forma menos que proporcional en ratios 1: 1.8: 2.1 y 1: 1.7: 2.2 respectivamente.^[46] Sin embargo, en voluntarios sanos la C_{max} de atazanavir aumentó de manera más que proporcional con valores de 47, 884, 3128, y 5897 ng/mL al administrar dosis de 100, 300, 600 y 900 mg respectivamente.^[119]

Aunque no hay datos de biodisponibilidad absoluta de atazanavir, se conoce que la comida, y por tanto el pH gástrico, tienen un efecto significativo sobre su absorción ya que cuando atazanavir se administra con alimentos la C_{max} y el AUC del fármaco

aumentan entre un 57 y un 70 % respectivamente. Por ello se recomienda su administración conjunta con comida para aumentar la exposición al fármaco y además disminuir la variabilidad farmacocinética.^[120]

2.6.2. Distribución

Atazanavir se une a las proteínas plasmáticas en un 86 %, ^[121] independientemente de las concentraciones plasmáticas del fármaco. *In vitro* presenta una mayor afinidad por la α 1-glicoproteína ácida (AGA) que por la albúmina.^[122, 123]

En lo referente a la distribución en tejidos, no existen datos de administración de atazanavir por vía endovenosa en humanos. Los estudios realizados tras la administración oral del fármaco indican un valor de volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{ss}/F) de alrededor de 80 L tanto para voluntarios sanos, como para pacientes VIH+ e independientemente de si atazanavir se administra solo o potenciado con ritonavir.^[124-128]

Atazanavir es un fármaco lipofílico, sustrato de P-gp, MRP y hOATPs. La interacción de atazanavir con la P-gp puede limitar su permeabilidad al cerebro y al tracto genitourinario lo que de alguna forma explicaría los bajos niveles del fármaco que se alcanzan en estos compartimentos.^[129]

Las concentraciones de atazanavir que se detectan en el líquido cefalorraquídeo son altamente variables, y unas cien veces inferiores a las concentraciones plasmáticas, con valores que oscilan entre 2.1 y 31.11 ng/mL cuando se administró una dosis de 400 mg de atazanavir, lo que genera unos ratios líquido cefalorraquídeo/plasma que oscilan entre 0.002 y 0.02.^[130] Tras administrar atazanavir en dosis de 300 o 400 mg potenciado o no con ritonavir, el valor de concentraciones obtenido en líquido cefalorraquídeo fue muy cercano a la IC_{50} de atazanavir para el estado salvaje del virus (1-11 ng/mL) aunque no superó consistentemente este valor de corte, lo cual podría no proteger al organismo de la replicación viral a ese nivel.^[131]

Aunque atazanavir se distribuye en el semen con concentraciones que pueden oscilar entre 4.5 y 314.4 ng/mL cuando se administra en dosis de 400 y 600 mg una vez al día^[130], esta penetración en semen se considera limitada y variable con valores bajos para el ratio semen/plasma que oscilan entre 0.1 y 0.4.^[130, 132]

Atazanavir atraviesa la placenta con un coeficiente concentración cordón umbilical/concentraciones plasmáticas en la madre de 0.13, con lo cual, considerando los valores de concentración valle de atazanavir, la exposición fetal al fármaco sería de aproximadamente 4 veces mayor que la IC_{90} del fármaco para el VIH en estado salvaje.^[133]

2.6.3. Metabolismo

Estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos demuestran que atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática (aclaramiento intrínseco, $CL_{int} = 139.8 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$) mediante el CYP3A dando lugar a 16 metabolitos fase I, 6 de ellos predominantes.^[134] Existe controversia con respecto a la posible implicación de los metabolitos en la respuesta farmacológica de atazanavir. Así, mientras algunos autores indican que no hay suficientes datos disponibles en la literatura como para esclarecer la implicación de los mismos en la respuesta farmacológica al atazanavir,^[134, 135] otros han sugerido que tres de los metabolitos obtenidos como reactivos (dos aldehídos y una hidracina) podrían jugar un papel en la aparición de efectos indeseados asociados al tratamiento con atazanavir, aunque los autores advierten que se necesitan estudios para confirmar esta teoría.^[136] El CYP2D6 también interviene en el metabolismo del fármaco pero éste constituye una vía minoritaria.^[136]

A concentraciones clínicamente relevantes atazanavir es un inhibidor del CYP3A ($k_i = 0.84\text{-}1 \mu\text{M}$) y de la UGT1A1 ($k_i = 1.9 \mu\text{M}$) y CYP2C8 ($k_i = 2.1 \mu\text{M}$).^[44] Además es inhibidor e inductor de la P-gp^[137, 138] lo cual condiciona que pueda interactuar con fármacos y alimentos que afecten estos enzimas y/o transportadores.

2.6.4. Eliminación

Atazanavir se elimina principalmente por vía biliar recuperándose en las heces aproximadamente el 79 % de una dosis de 400 mg marcada con ^{14}C ; el 20 % de esta cantidad excretada es atazanavir inalterado. La vía renal juega un papel minoritario en la excreción del fármaco contribuyendo solo a eliminar del organismo el 13 % de la dosis administrada. De este porcentaje, la mitad aproximadamente, se excreta de forma inalterada. La $t_{1/2}$ de eliminación de atazanavir cuando se administra sin potenciar con ritonavir en voluntarios sanos y pacientes oscila entre 6.5 y 8 horas aproximadamente. Este valor se ve incrementado cuando se administra el fármaco potenciado con 100 mg de ritonavir a 18.1 y 8.6 horas en voluntarios sanos^[139] y pacientes VIH+ respectivamente.^[44]

Tras la administración de atazanavir en dosis múltiples, el estado de equilibrio estacionario se alcanza entre los 4 y los 8 días, con un índice de acumulación de 2.3. La media geométrica para la C_{min} en estado de equilibrio estacionario tras administrar 400 mg de atazanavir sin potenciar durante 6 días a voluntarios sanos fue de $186.9 \text{ ng}/\text{mL}$ ^[140] mientras que el valor medio de este parámetro fue $282 \text{ ng}/\text{mL}$ en pacientes VIH+ recibiendo el mismo tratamiento.^[141] Este valor se incrementa a $636 \text{ ng}/\text{mL}$ cuando atazanavir se administra en dosis múltiples una vez al día potenciado con ritonavir.^[44]

2.7. Farmacocinética de atazanavir en poblaciones especiales

Debido a su escasa eliminación por la orina, la farmacocinética del atazanavir no se ve afectada de manera importante en pacientes con insuficiencia renal crónica. Se ha descrito una disminución del 9 % en la C_{max} y un aumento del 19 y el 96 % en el AUC y la C_{min} respectivamente cuando el fármaco se administra en dosis múltiples de 400 mg a pacientes con deterioro severo de la función renal. La información de prescripción del fármaco aclara que no es necesario un ajuste de la dosis a administrar en este tipo de pacientes, pero que atazanavir no puede ser administrado en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis, debido a que en ellos la exposición al fármaco disminuye en comparación a los pacientes con una función renal normal.^[44]

Algo distinto ocurre cuando existe deterioro de la función hepática, ya que atazanavir se metaboliza y elimina principalmente a través de este órgano. En adultos no infectados con un deterioro severo o moderado de la función hepática el AUC de atazanavir se incrementó un 42 % y la $t_{1/2}$ aumentó al doble tras la administración de una dosis única de 400 mg del fármaco en comparación a voluntarios sanos.^[44] Sin embargo, resulta contrastable que, en estudios llevados a cabo en pacientes VIH+ con hepatitis crónica el AUC, la C_{max} y la C_{min} de atazanavir no se vio afectada significativamente entre los pacientes según el grado de fibrosis.^[142, 143] También en pacientes con enfermedad terminal hepática los valores de estos parámetros resultaron ser similares a aquellos descritos para pacientes VIH+ y en ninguno de los casos se interrumpió la terapia ARV por más de una semana independientemente de la ocurrencia de episodios de descompensación hepática.^[144]

Debido a las evidencias de buena eficacia virológica y tolerabilidad en pacientes embarazadas, el tratamiento con atazanavir como parte de la TARGA está contemplado como una de las primeras opciones en las guías europeas y norteamericanas, para este grupo de pacientes.^[36, 145] La dosis habitual de 300 mg de atazanavir potenciado con 100 mg de ritonavir produce una exposición al fármaco capaz de lograr una adecuada actividad antirretroviral y un perfil riesgo/beneficio favorable^[146] sin incidencias de casos de transmisión del virus de la madre al feto.^[147] No obstante, debido a los cambios metabólicos y fisiológicos asociados al embarazo, la administración de una dosis diaria de atazanavir 300 mg potenciada con ritonavir 100 mg puede provocar una menor exposición al fármaco durante el tercer trimestre debido a una mayor actividad hepática con respecto a pacientes no embarazadas o al periodo postparto; mientras que, generalmente, para la C_{24h} de atazanavir no se observan estas diferencias.^[133, 147]

En lo referente a la administración de atazanavir en población pediátrica, los estudios publicados son escasos y no se establecen datos de dosis óptimas. En un estudio en el que se incluyeron 172 niños con edades comprendidas entre 1 y 17 años infectados por el VIH, la dosis usada fue de 310 mg/m² de superficie corporal. Los valores de AUC mostraron una amplia variabilidad pero en el caso de los niños mayores de 2 años, fueron equivalentes a los que se alcanzan en adultos.^[148]

La ficha técnica de atazanavir recoge información sobre un incremento modesto del 20 % en el AUC del atazanavir en mujeres en comparación con hombres,^[44] si bien estudios posteriores revelan datos contradictorios. Mientras que en unos estudios se encuentran valores superiores de C_{max} y AUC para las mujeres en comparación con los hombres,^[149, 150] en otros, por el contrario, no se encuentran estas diferencias^[151] o incluso se encuentran valores de C_{max} menores en mujeres que los valores publicados para hombres recibiendo ambos el mismo tratamiento.^[152]

Tampoco se conoce que la edad o la raza tengan alguna influencia en la farmacocinética de atazanavir,^[151, 153] aunque un estudio describe menores valores de aclaramiento del fármaco cuando este se administra sin potenciar a pacientes con edades mayores de 30 años.^[154]

2.8. Interacciones farmacocinéticas

Como se ha mencionado anteriormente y debido a sus características metabólicas atazanavir es capaz de provocar interacciones farmacocinéticas no deseadas con otros fármacos que se metabolicen o transporten por las vías de las que atazanavir es inductor/inhibidor.^[138, 155] Una excepción es la administración conjunta con ritonavir, que, a pesar de metabolizarse vía CYP3A4 es también inhibidor de esta isoenzima provocando una interacción farmacológica deseable con el consecuente aumento de los niveles plasmáticos de atazanavir.^[156]

Es importante destacar la relevancia que tiene que atazanavir sea un inhibidor de la UGT1A1 debido a que la interacción con fármacos que aumenten los niveles de atazanavir o que sean también inhibidores de UGT1A1 puede impedir la glucoronidación y posterior eliminación de la bilirrubina provocando ictericia y elevaciones de bilirrubina no conjugada asociadas al consumo de atazanavir.^[157] Algunos fármacos que pueden aumentar las concentraciones de atazanavir son: los antifúngicos como el posaconazol,^[158] rifabutin, anticonceptivos orales y algunos ARV como fosamprenavir, darunavir y lopinavir.^[159]

Otros fármacos, en cambio, disminuyen el AUC de atazanavir pudiendo provocar que atazanavir sea menos efectivo y que en muchos casos condicione el uso de atazanavir, como la rifampicina, antiácidos inhibidores de la bomba de protones (como omeprazol), o antagonistas H₂ (como ranitidina o cimetidina).^[131, 160, 161]

Por otra parte, atazanavir puede aumentar los niveles de claritromicina, colchicina, diltiazem, ergotamina y algunas estatinas^[162] lo que puede provocar un aumento en la incidencia de los efectos indeseados reconocidos para estos fármacos.^[159]

3. Ritonavir: De IP único a potenciador terapéutico

Ritonavir es el éster 5-tiazolilmetil del ácido 10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil) – 4-tiazolil]-3, 6-dioxo-8, 11-bis (fenilmetil)-2, 4, 7, 12-tetraazatridecan-13-oico, [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]. Su fórmula es $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, su peso molecular es 720,9 y su estructura química se representa a continuación en la Figura 4:

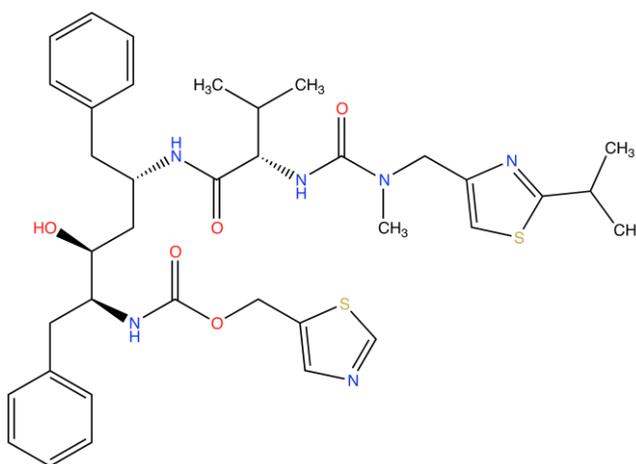


Figura 4: Estructura química del ritonavir

Ritonavir está clasificado como un fármaco IP del VIH y se aprobó para su uso en Europa y Estados Unidos en el año 1996. Se desarrolló por Laboratorios Abbott con el nombre de Norvir® primeramente en solución, luego en cápsulas blandas y por último en comprimidos.^[163]

Comenzó utilizándose como parte de la terapia ARV por su actividad farmacológica a una posología de 600 mg dos veces al día asociándose frecuentemente su uso a largo plazo con la aparición de mutaciones de resistencia.^[37] Otros estudios desarrollados con el fármaco demostraron que a pesar de reducir la carga viral con un consecuente incremento del número de células CD4+, ritonavir causaba incrementos significativos en las concentraciones séricas de colesterol y triglicéridos^[164, 165] así como reacciones adversas neurológicas y de tipo gastrointestinal de manera concentración dependiente llegando a motivar inclusive en algunos casos, la interrupción de la terapia ARV.^[166, 167]

La mayoría de los fármacos antirretrovirales del grupo de los IPs presentan estructuras péptidomiméticas que los condicionan a una absorción limitada y/o una relativamente rápida eliminación hepatobiliar. Ritonavir incluso a dosis muy bajas, puede realizar un efecto potenciador de estos fármacos IPs mediante dos mecanismos: i) inhibiendo el CYP3A y la P-gp en el intestino con la consecuente disminución en el metabolismo de primer paso en esta localización y ii) disminuyendo el metabolismo hepático.^[168] Esto tiene como resultado, un incremento de la absorción total sistémica y una prolongación

de la $t_{1/2}$ del IP co-administrado.^[121, 167, 169] Lo anterior condiciona que el uso actual de ritonavir se limite exclusivamente a ser administrado como potenciador terapéutico, lo cual viene haciéndose desde hace aproximadamente 15 años. En el caso particular de la co-administración de ritonavir con atazanavir se modifican en atazanavir tanto la absorción, como su metabolismo y eliminación, provocando un incremento significativo en la C_{max} , la C_{min} y el AUC, así como una prolongación en el $t_{1/2}$.^[122]

El uso de ritonavir como potenciador de los IPs tiene como ventajas, no solo una reducción en el número de cápsulas/comprimidos a administrar y en la pauta posológica, sino también una menor incidencia de resistencias y una posible mejora en la adherencia a los tratamientos.^[39] Sin embargo, el uso de este fármaco como potenciador en dosis de 100 mg no está exento de provocar reacciones adversas con relación de causalidad conocida, como las gastrointestinales^[170] o la elevación de los parámetros lipídicos^[165, 171] asociada al aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares a largo plazo, así como los posibles efectos indeseados debido a la constante inhibición de CYP3A que favorece su interacción con otros fármacos.^[172]

Actualmente se intenta sustituir a ritonavir como potenciador terapéutico de los IPs por otros fármacos que no tengan actividad ARV y que a su vez sean más selectivos en la inhibición de los CYPs, presentando además un mejor perfil bioquímico y lipídico.^[173] Cobicistat, un fármaco sin actividad ARV inhibidor del CYP3A, es una de estas opciones. El fármaco ya se encuentra comercializado una vez concluidos los estudios clínicos que evaluaron el uso de éste como potenciador de atazanavir en comparación con ritonavir con resultados alentadores relativos a la eficacia y seguridad del mismo.^[174, 175] Sin embargo, otras publicaciones alertan sobre la seguridad renal del fármaco^[176] y cuestionan su utilidad en comparación al uso experimentado de ritonavir.^[175]

3.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas

Ritonavir inhibe a las proteasas tanto del VIH-1 como las del VIH-2 con valores de IC_{50} de 0.022 y 0.16 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. El fármaco previene el proceso proteolítico de las poli-proteínas virales Gag y Gag-Pol lo cual provoca la formación de partículas virales no infecciosas. En estudios publicados en animales ritonavir tuvo valores de C_{max} 50 veces superiores al valor de IC_{50} *in vitro* siendo además estas concentraciones en plasma superiores al valor de la IC_{50} hasta las 6-8 horas post administración.^[177]

Ritonavir administrado en dosis de 600 mg dos veces al día como monoterapia provocó un descenso logarítmico de 0.84 copias/mL de ARN viral y un aumento en las células CD4+ mayor de 230 células/ mm^3 en plasma con respecto al valor basal después de 32 semanas de tratamiento,^[178] por lo que en su momento se consideró como uno de los fármacos antirretrovirales más potentes capaces de reducir la mortalidad asociada al VIH.

Aunque el fármaco tiene esta eficacia ARV reconocida, ritonavir es además, a muy bajas concentraciones, un potente inhibidor del CYP3A con valores de IC_{50} que oscilan entre los 0.07 y 2 μM .^[179] Es esta propiedad del fármaco la que hace que su uso como potenciador terapéutico en la administración de otros fármacos IPs se haya extendido en la práctica clínica y que actualmente se utilice únicamente con este fin en los pacientes VIH+.

3.2. Tolerabilidad y reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la administración de ritonavir que se describen en su ficha técnica son: astenia, parestesia, trastornos de tipo gastrointestinal como diarreas náuseas, vómitos y dolor abdominal, así como trastornos en el perfil lipídico y hepático, y modificación del gusto.^[180]

Aunque actualmente el uso de ritonavir en la terapia ARV se limita a dosis bajas de 100 mg, e independientemente de que la magnitud de las reacciones adversas asociadas al fármaco disminuye al administrar una dosis menor, la existencia de molestias gastrointestinales, modificación del gusto, alteraciones en el perfil lipídico (triglicéridos y colesterol), aumentos en los niveles de creatinina, parestesia oral y más recientemente, daño renal agudo, se confirman en estudios en los que ritonavir se ha utilizado combinado con otros IP a bajas dosis.^[165, 169, 181, 182]

3.3. Farmacocinética de ritonavir

3.3.1. Absorción

La concentración máxima de ritonavir tras una administración única de 600 mg en forma de solución a voluntarios sanos fue de 13.12 $\mu g/mL$ a las 4.4 horas aproximadamente.^[183] Las concentraciones de ritonavir pueden variar según el IP con el que se co-administre. El valor medio de la C_{max} en estado de equilibrio estacionario de ritonavir es de 1474 ng/mL al administrar 100 mg del fármaco conjuntamente con 300 mg de atazanavir una vez al día a voluntarios sanos. Mientras que si ritonavir se administra conjuntamente con 400 mg de lopinavir o con 600 mg de darunavir el valor de la C_{max} disminuye a 990 o 776 ng/mL respectivamente.^[184] Los valores medios de la C_{max} cuando ritonavir se administra con 300 mg de atazanavir pueden oscilar entre 870 y 1099 ng/mL para pacientes hombres y mujeres respectivamente.^[151] La ingesta de comida antes de la administración de ritonavir 100 mg en cápsulas puede disminuir su biodisponibilidad entre un 21-23 %.^[180]

La mediana del tiempo al que se alcanzan la C_{max} de ritonavir es a las 4 horas aproximadamente e independientemente del estado de salud de los sujetos.^[184, 185]

3.3.2. Distribución

Ritonavir se une a proteínas plasmáticas en un 99.3-99.5 % y dicha unión es independiente a las concentraciones del fármaco.^[167] Accede a semen aunque de forma lenta y en baja proporción, de manera que se han correlacionado las concentraciones más altas en plasma con las concentraciones más bajas en semen, y el ratio plasma semen/plasma sangres es inferior a 0.05, por lo que tras una administración oral de 400 mg dos veces al día los niveles en semen son inferiores a la IC₉₅ del fármaco.^[186]

3.3.3. Metabolismo

La biotransformación de ritonavir ocurre principalmente en el hígado vía CYP3A,^[179] siendo también sustrato de CYP2D6; aunque según los resultados obtenidos en un estudio con fluoxetina (un potente inhibidor de esta isoenzima), los cambios que se producen en el aclaramiento de ritonavir, al estar inhibido el CYP2D6, son mínimos, por lo que esta vía se pudiera considerar minoritaria.^[183] Ritonavir posee además un metabolismo saturable y es capaz de inhibir su propio metabolismo.^[187] El fármaco, además de inhibir el CYP3A4, también puede inhibir el CYP2D6 y la P-gp^[188] e inducir la actividad de las isoenzimas CYP2B6,^[189] CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 y UGT.^[190]

En humanos se han identificado varios metabolitos de ritonavir tanto en la orina como en las heces (M-1, M-2, M-3, M-5 y M-11) de los cuales el M-2 ha sido el único detectado en plasma en concentraciones muy inferiores al compuesto padre y para el que se describe una actividad farmacológica equipotente a ritonavir.^[167]

3.3.4. Eliminación

El 83 % de una dosis de 600 mg de [¹⁴C]ritonavir se excretó por la heces (33.8 % de la dosis total de forma inalterada), mientras que solamente el 11.3 % de la dosis fue excretada en la orina, principalmente como M-2. Su semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 4.78 horas (media armónica en voluntarios sanos).^[167, 183]

3.4. Reducción en la dosis de ritonavir como potenciador terapéutico

Aunque fue el primer IP comercializado, ritonavir se continúa usando en la práctica clínica como potenciador de otros IPs como atazanavir, darunavir, y lopinavir. La dosis habitual es de 100 mg una o dos veces al día dependiendo del IP co-administrado.^[34] A pesar de que la dosis de ritonavir administrado como potenciador es baja, el fármaco no está exento de producir reacciones adversas de tipo gastrointestinales y alteraciones lipídicas como se ha comentado anteriormente.^[165, 170]

Es precisamente la ocurrencia de estas reacciones adversas, el coste asociado al tratamiento con el fármaco y la evidencia de que la máxima inhibición del CYP3A4 puede ocurrir a dosis bajas del mismo^[191] lo que ha provocado que la comunidad médica se haya planteado en varias ocasiones una reducción en la dosis de ritonavir. Esto podría suponer un beneficio para los pacientes y los sistemas de salud, sin comprometer la eficacia del tratamiento ARV.^[192-195]

Varios estudios clínicos aportan resultados sobre la evaluación de ritonavir cuando se administra en diferentes niveles de dosis con otros IPs a pacientes VIH+.^[195] Los resultados difieren en función del tratamiento administrado y no existe una correlación clara entre la dosis de ritonavir que se necesita para potenciar cada IP y el efecto observado en el IP principal. Así por ejemplo, concentraciones más altas de ritonavir no provocan una significativamente mayor exposición a saquinavir, darunavir y fosamprenavir pero, sin embargo, concentraciones altas de ritonavir si propician un aumento en las concentraciones plasmáticas de lopinavir, indinavir y tipranavir. En el caso particular de la co-administración de atazanavir con ritonavir, no hay suficientes datos para una evaluación certera, aunque existen evidencias de que una dosis mayor a 100 mg de ritonavir no aumentaría la exposición a atazanavir.^[196] La co-administración de saquinavir y fosamprenavir con dosis de 100 y 50 mg de ritonavir no mostraron diferencias en la C_{max} , la C_{min} ni el AUC de estos fármacos. Lo mismo ocurrió con la C_{max} y el AUC de darunavir, sin embargo para este fármaco, la C_{min} fue un 32 % significativamente menor al co-administrarlo con 50 mg de ritonavir en lugar de 100 mg.^[197] En el caso de lopinavir, los resultados parecen ser concluyentes: una reducción en la dosis de ritonavir co-administrada de 100 a 50 mg provoca un descenso notable en la C_{min} del IP principal con lo cual la farmacocinética de lopinavir es dependiente de la dosis de ritonavir co-administrada y no sería factible plantearse una reducción de dosis en este caso.^[195]

Nuevamente para atazanavir, no existen estudios farmacocinéticos cruzados evaluando su administración conjuntamente con 50 mg de ritonavir; sin embargo, resultados basados en estudios de simulación farmacocinética poblacional^[198] apuntan a que una dosis de 50 mg de ritonavir podría ser suficiente para alcanzar niveles superiores a la concentración mínima efectiva propuesta^[71] y aumentar los niveles de atazanavir en la misma magnitud que lo hace la dosis de 100 mg.^[199]

4. Farmacocinética

Aunque la primera evidencia de la aplicación de ecuaciones matemáticas para describir la eliminación de los fármacos data de 1924 y fueron publicadas por los investigadores suecos Widmark y Tandberg, el término farmacocinética fue introducido por primera vez por F.H Dost en 1953.^[200]

La farmacocinética es la rama de la farmacología que se encarga de estudiar y caracterizar la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo

mediante el análisis cinético de las curvas concentración vs. tiempo obtenidas a partir de muestras de fluidos orgánicos.^[201] En esta relación influyen elementos ajustables como la dosis, la formulación, la frecuencia de dosificación y la vía de administración. En palabras que hacen mucho más sencilla su interpretación en ocasiones se hace referencia a la farmacocinética como la rama de la farmacología que estudia la *acción que provoca el organismo sobre el fármaco*.

El proceso farmacocinético cuando se administra un fármaco al organismo por vía no sistémica consta de 5 fases: liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los dos tipos de análisis más frecuentemente usados en farmacometría para describir los distintos procesos cinéticos son: el análisis no compartimental y el análisis compartimental. El uso de uno u otro está determinado por el tipo de aproximación o asunciones que se apliquen al problema del cálculo de constantes y los parámetros que describen cada uno de los procesos descritos anteriormente, basándose principalmente en la manera en la que se describe la porción del sistema a la que no se tiene acceso.

El análisis no compartimental, es uno de los métodos más extendidos en farmacocinética y se basa en la aplicación de criterios estadísticos al análisis de las curvas de niveles de fármaco de modo que se obtienen parámetros representativos de las mismas sin considerar el concepto de compartimento.^[201] Mientras que el análisis compartimental se realiza usando aproximaciones modelísticas que van desde la aplicación de modelos empíricos basados en evidencias experimentales, modelos fisiológicos en los que se tienen en cuenta los principios funcionales de los diferentes tejidos y órganos, hasta la aproximación poblacional, técnica esta última mediante la cual se intenta cuantificar también la variabilidad en los niveles del fármaco así como las fuentes que pueden provocar dicha variabilidad.

4.1. Análisis no compartimental

También denominado análisis “modelo independiente”, el análisis no compartimental, es generalmente reconocido por ser el menos estructurado de todos, uno de los más sencillos y en el cual se hacen el menor número de asunciones. Algunos autores prefieren referirse al análisis no compartimental como análisis de sistemas lineales teniendo en cuenta que, en sentido estricto, la mayoría de los llamados análisis no compartimentales deben asumir, per sé, al menos un compartimento en el que estaría representado la toma de muestras.^[202]

Este tipo de análisis se basa en tres propiedades generales del sistema: i) el aclaramiento del fármaco es constante, ii) la farmacocinética es lineal y iii) existe una fase terminal monoexponencial en el curso temporal de las concentraciones sistémicas del fármaco; de esta forma se pueden estimar los parámetros farmacocinéticos que describen la disposición del fármaco, sin que ello requiera un proceso de regresión no lineal previo (Figura 5).

Por ejemplo, el AUC cuando se realiza un análisis no compartimental (Panel A, Figura 5), se calcula mediante el método de los trapecios para todos los individuos:

$$AUC_0^\infty = \sum_{i=1}^n A_i + \frac{C_{last}}{\lambda_Z}$$

donde A_i es el área del de cada uno de los trapecios que componen el AUC, C_{last} es el valor de la última concentración diferente de cero y λ_Z es la pendiente de la porción terminal de la recta en escala semilogarítmica de la gráfica de concentración vs. tiempo.

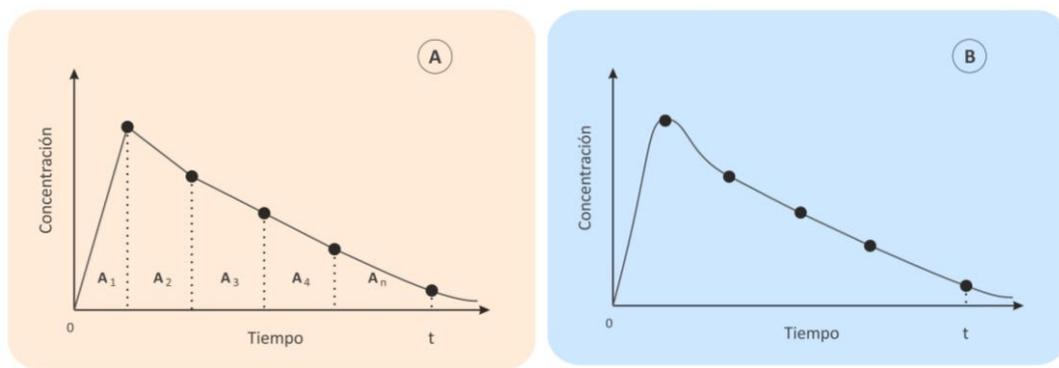


Figura 5: Cálculo del AUC mediante (A) método no compartimental y (B) modelo de regresión no lineal. (Modificado de Rowland et al., 2011)^[203]

Mientras que para calcular este parámetro por métodos modelísticos (Panel B, Figura 5), primeramente hace falta desarrollar un modelo que se ajuste a los datos mediante un proceso de regresión, y posteriormente se integra dicha función entre 0 e infinito. A modo de ejemplo se especifica el cálculo del AUC para un fármaco administrado por vía oral cuya disposición es monocompartimental:

$$AUC_0^\infty = \int_0^\infty \frac{k_a \cdot F \cdot D_{po}}{V(k_a - k_e)} [e^{-k_e \cdot t} \cdot e^{-k_a \cdot t}] dt$$

donde k_a es la constante de absorción de primer orden, F la biodisponibilidad, D_{po} la dosis administrada por vía oral, V el volumen de distribución y k_e la constante de eliminación de primer orden del fármaco.

De lo anterior se deduce que un análisis no compartimental puede ser fácilmente automatizado y que no requiere una amplia intervención por parte del analista, siendo

además un método familiar, ampliamente utilizado y generalmente bien aceptado. Otras de sus ventajas incluyen el evitar o reducir significativamente los problemas de identificabilidad de las estructuras presentes cuando se realiza un análisis compartimental, así como el uso de asunciones que son a la vez menos restrictivas que cuando se usan otro tipo de modelos.^[202, 204]

El análisis no compartimental también resulta un método muy empírico en el que la selección de las funciones de aproximación o interpolación que se utilizan resultan poco objetivas y que necesita además un relativamente alto número de observaciones para el cálculo de los parámetros farmacocinéticos,^[205] además de carecer de poco sentido fisiológico, y de no permitir hacer extrapolaciones más allá de las dosis empleadas.

4.2. Análisis compartimental. Modelos farmacocinéticos empíricos

Por definición, la palabra modelo es un arquetipo o punto de referencia para ser imitado o reproducido. Un modelo matemático es el reflejo de un fenómeno o proceso de interés y como cualquier reflejo resulta una imagen imperfecta de la realidad que deriva únicamente del conocimiento y de la experiencia de quienes intentan crear dicho modelo basándose en asunciones.^[206]

Los modelos farmacocinéticos son representaciones simplificadas de un sistema y se realizan precisamente con el objetivo de proporcionar un mayor conocimiento y entendimiento del mismo mediante una expresión matemática en la que se relacionan variables, constantes y parámetros. Tienen dos aplicaciones fundamentales, una aplicación descriptiva o una aplicación predictiva, si bien en la práctica pueden llegar a solaparse. La credibilidad de un modelo se asume cuando este es capaz de admitir las asunciones, los principios y los mecanismos que se consideraron en el momento de su implementación y que a su vez pueden ser justificados y defendidos con posterioridad. Su veracidad se puede demostrar integrando al sistema factores externos que, de alguna forma, permiten su validación.^[207]

Los modelos compartimentales representan sistemas agrupados, acoplados, bien mezclados y cinéticamente homogéneos en los que cada compartimento es representativo de una fracción del organismo o grupo de tejidos que equilibran sus concentraciones de fármaco con aquellas presentes en la sangre en la misma escala de tiempo y asumiendo que la concentración de ese compartimento es la misma para todos los órganos y/o tejidos que lo componen. Los compartimentos pueden ser en ocasiones espacios fisiológicos reales (como por ejemplo la sangre o el plasma), pero la realidad es que estos compartimentos implican conceptos un poco más abstractos y no necesariamente representan siempre una región del cuerpo en particular. Estos compartimentos se comunican entre ellos mediante constantes de velocidad de primer orden y bajo la premisa de que dentro de cada compartimento el fármaco se distribuye de forma instantánea y uniforme.^[207, 208]

Usualmente el análisis compartimental se plantea como un método integrado de ecuaciones algebraicas y principios matemáticos relativamente sencillos en los que se intenta establecer de una manera simple una relación entre el tiempo como variable independiente y las concentraciones del fármaco; o de una manera un poco más compleja, reflejando el flujo de masas de un compartimento hacia el otro y la velocidad de cambio de una variable mediante ecuaciones diferenciales de primer orden.

En la Figura 6 se muestra un ejemplo del curso temporal de las concentraciones plasmáticas obtenido tras la administración oral de un fármaco que confiere al organismo características de bicompartimental y el esquema del modelo mamilar que lo describiría (un compartimento periférico vinculado a un compartimento central).

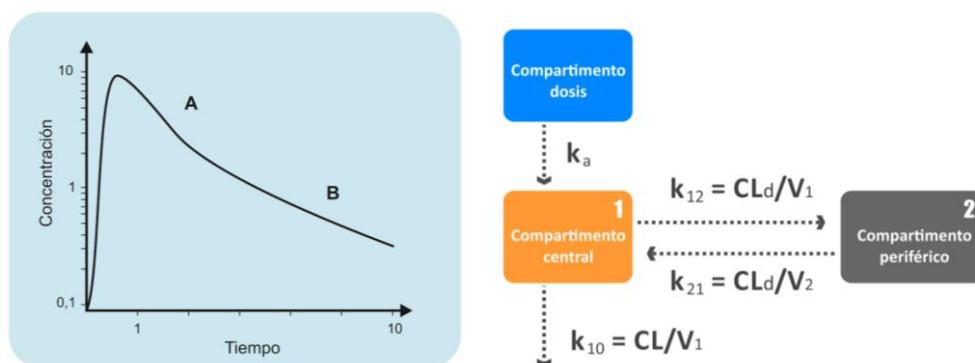


Figura 6: Gráfica de concentración vs. tiempo en escala semilogarítmica de un fármaco administrado por vía oral que confiere al organismo características de bicompartimental (panel izquierdo). Las letras A y B representan las fases de distribución y la de eliminación, respectivamente. A la derecha, esquema representativo del modelo farmacocinético. El fármaco realiza su entrada al sistema a través del compartimento dosis mediante un proceso de primer orden caracterizado por la constante de absorción de primer orden (k_a). El equilibrio de distribución del fármaco entre el compartimento central (representando los tejidos más perfundidos) y el compartimento periférico (representando los tejidos menos perfundidos) es descrito por las microconstantes k_{12} y k_{21} . La eliminación del fármaco está caracterizada por la microconstante de eliminación de primer orden k_{10} . CL_d : aclaramiento intercompartimental, CL : aclaramiento plasmático, V_c : volumen de distribución del compartimento central, V_p : volumen de distribución del compartimento periférico.

Las ecuaciones algebraicas y diferenciales que representan la estructura del modelo constituido por la interconexión de los compartimentos, las entradas y salidas del fármaco así como las microconstantes que caracterizan estos procesos, se representan a continuación.

Ecuación algebraica:

$$C_{(x)} = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_c} \left[\frac{(k_{21} - \alpha)}{(\alpha - k_a)(\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta)}{(\beta - k_a)(\beta - \alpha)} \cdot e^{-\beta t} + \frac{(k_{21} - k_a)}{(k_a - \alpha)(k_a - \beta)} \cdot e^{-k_a t} \right]$$

La ecuación algebraica es triexponencial y cada término rige los procesos que sufre el fármaco: absorción, distribución y eliminación. Siendo $C(x)$ el valor de la concentración en cada unidad de tiempo t , F la biodisponibilidad, D la dosis administrada, V_c el volumen en el compartimento central, k_a la constante de velocidad de absorción de primer orden, k_{12} y k_{21} las microconstantes de primer orden de velocidad de distribución entre los compartimentos central y periférico y, α y β las macroconstantes de distribución y eliminación respectivamente.

Ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dA_D}{dt} = -k_a \cdot A_D$$

$$\frac{dA_1}{dt} = k_a \cdot A_D + k_{21} \cdot A_2 - k_{12} \cdot A_1 - k_{10} \cdot A_1$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_{12} \cdot A_1 - k_{21} \cdot A_2$$

$$\left[k_{12} = \frac{CL_d}{V_c}; k_{21} = \frac{CL_d}{V_p}; k_{10} = \frac{CL}{V_c} \right] CL_d = \text{aclaramiento intercompartimental}$$

Las ecuaciones diferenciales representan el flujo de cantidades de fármaco (A_n) con n igual al número de compartimentos en el sistema. Las microconstantes pueden ser expresadas en parámetros primarios, en términos de aclaramientos (CL , CL_d) y volúmenes de distribución (V_c y V_p).

Dentro de las limitaciones de este tipo de modelos, se podrían resaltar: i) que son irrealistas y difíciles de justificar desde un punto de vista fisiológico, ya que se describe el cuerpo mediante un número relativamente pequeño de compartimentos cinéticamente homogéneos,^[204] ii) en ocasiones la identificación precisa del “modelo correcto” puede resultar complicada debido a que más de un modelo de complejidad similar puede ser compatible con los datos disponibles,^[204] iii) falta de capacidad para dilucidar la eliminación específica desde los distintos órganos y iv) tienen un poder predictivo y fundamentos limitados para extrapolar resultados de una especie a otra.^[209]

Sin embargo, los modelos compartimentales a diferencia de los no compartimentales: i) comienzan a tener en cuenta la presencia de procesos fisiológicos subyacentes, ii) contribuyen a una representación visual de los varios procesos involucrados en la disposición del fármaco haciéndolos más descriptivos y aportando hipótesis sobre la estructura del sistema, iii) son útiles en el cálculo de parámetros farmacocinéticos que el análisis no compartimental no permite, iv) las funciones matemáticas asociadas a este tipo de modelos pueden describir los datos observados de manera simple y flexible lo cual hace que puedan ser usados fácilmente por los investigadores, v) al poderse estimar parámetros como el aclaramiento y el volumen de distribución estos modelos pueden ser utilizados para predecir perfiles de concentración vs. tiempo en pacientes

con diferentes condiciones fisiológicas ej. enfermedad renal o vi) hacer extrapolaciones cuando se administran diferentes dosis lo que hace que tengan una utilidad más predictiva que los modelos no compartimentales, y vii) si bien los modelos compartimentales pueden ser tan complejos como el sistema lo requiera, con tres o más compartimentos, en la práctica, éstos no son necesarios.^[201, 210-212]

4.3. Análisis compartimental aplicando modelos fisiológicos

Los modelos fisiológicos son aquellos en los que la estructura compartimental del modelo está basada en la anatomía del organismo y en los cuales los diferentes órganos y tejidos están representados como compartimentos individuales interconectados por sistemas de flujo de sustancia (sangre, plasma, linfa, etc...) (Figura 7). Estos modelos tienen en cuenta, no solo los niveles de fármaco cuantificados en un determinado tejido, sino que también considera los procesos fisiológicos, bioquímicos y fisicoquímicos que ocurren en los organismos vivos con el objetivo de describir el comportamiento cinético de un fármaco con el mayor grado de detalle posible.^[203, 206]

De lo anterior se puede suponer que una de las condiciones primordiales a la hora de desarrollar este tipo de modelos es por lo tanto, definir previamente las regiones del organismo que se incluirán en el análisis. Para ello hay que tener en cuenta las características cinéticas que se conocen previamente del fármaco y los datos disponibles, ya que con posterioridad se necesitará información de estas regiones en cuanto a sus propiedades anatómicas, fisiológicas, termodinámicas, de transporte y fisicoquímicas.^[201]

Los modelos fisiológicos tienen varias aplicaciones siendo una de las más importantes por ejemplo la de poder cuantificar la exposición al fármaco en un compartimento inaccesible como el cerebro o un tumor lo cual permitirá relacionarlo posteriormente con la respuesta farmacológica.^[209] También se reconoce su uso en pediatría^[213, 214] y en el desarrollo de nuevos fármacos^[215] por su especial aplicación de permitir realizar extrapolaciones entre especies, explorar diferentes rutas de administración y niveles de dosis para finalmente poder predecir niveles de fármaco en diferentes tejidos.^[216]

Con los avances en el modelado farmacocinético, en los conocimientos fisiológicos y en la disponibilidad de datos de las diferentes especies, los modelos fisiológicos van ocupando un lugar cada vez más importante dentro de la industria farmacéutica y en las decisiones regulatorias y la farmacología en general.^[217] Aunque habitualmente se reconoce que, una vez aplicados, el poder descriptivo y predictivo de los modelos fisiológicos puede ser superior al de los modelos empíricos,^[218] ya que proporcionan un mayor alcance para interpretar los efectos de una determinada enfermedad en la disposición del fármaco y en ocasiones mejoran la habilidad de extrapolar los resultados obtenidos de *in vitro* a *in vivo* y de datos preclínicos a escenarios clínicos, este tipo de modelos no está exento de limitaciones que dificultan muchas veces su poder de aplicación en la clínica. Algunas de las limitaciones más importantes son: i) requerir

datos suficientes y exhaustivos acerca de los procesos fisiológicos, bioquímicos y fisicoquímicos que ocurren en los organismos en circunstancias normales y bajo diferentes condiciones fisiopatológicas incluyendo los diferentes estados de la enfermedad, ii) el uso, en numerosas ocasiones, de información publicada en la literatura que a veces proviene de diferentes fuentes lo cual puede acarrear cierta confusión a la hora de seleccionar una determinada información, iii) la imposibilidad de obtener *in vivo* muestras de muchos de los tejidos que forman los sectores representativos del organismo, iv) la necesidad de un amplio entendimiento de las asunciones en referencia a los compuestos en los que se pretenden aplicar y también de las limitaciones de dichas asunciones así como un profundo conocimiento de los principios fisiológicos involucrados y v) antecedentes de pobre predicción de los parámetros ADME cuando los compuestos se administran por vía oral y especialmente en aquellos compuestos poco solubles, poco permeables, muy lipofílicos, ácidos y zwitteriones debido a la complejidad de los procesos de absorción y distribución.^[219]

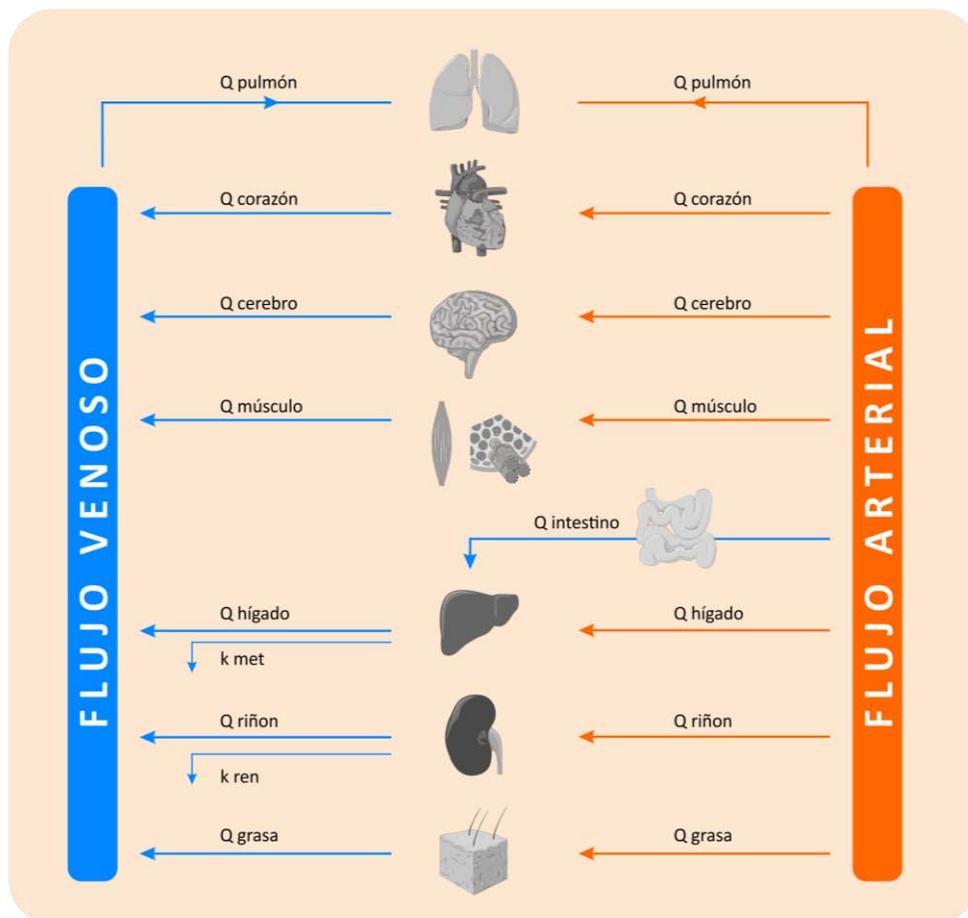


Figura 7: Modelo fisiológico en el que se representan diferentes órganos o tejidos del organismo y la velocidad del flujo sanguíneo entre los mismos (Q). Las flechas de salida desde el hígado y el riñón (k met y k ren) representan la eliminación hepática y renal respectivamente.

4.4. Análisis compartimental aplicando métodos de aproximación poblacional

El concepto de modelado farmacocinético poblacional fue introducido en 1972 por L.B. Sheiner y colaboradores^[220] y la primera aplicación de este método a datos clínicos se publicó un poco más tarde, en 1980.^[221] El principal objetivo de este tipo de análisis es crear una función matemática que permita, en uno o varios sujetos, identificar, describir y cuantificar la relación que puede existir entre las principales características fisiológicas y la exposición a un fármaco tras la administración de una dosis única o un rango de dosis.

Este análisis permite conocer el comportamiento medio de un fármaco a lo largo del tiempo en una población determinada, los factores que influyen en dicho comportamiento, su variabilidad y el grado de incertidumbre asociado al mismo. Aunque inicialmente este tipo de aproximación se desarrolló para ser utilizada con datos procedentes de la práctica clínica y del monitoreo de fármacos, y por lo tanto, se disponía de pocas concentraciones de fármaco en cada individuo, poco a poco su uso se fue extendiendo hasta incluir modelos que vinculaban las concentraciones del fármaco con su respuesta farmacológica y convertirse en una herramienta importante en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica.

Para el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional es necesario intentar describir el curso temporal de los valores de concentraciones mediante el ajuste de una función a los datos. Dicha función se podría representar de manera matemática como:

$$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

donde Cp_{ij} sería el valor de concentración predicha para el individuo i a tiempo j (t_{ij}), f la estructura del modelo con la cual se pretende describir Cp_{ij} (mono o multi compartimental), D_i la dosis administrada al sujeto i y $p_i = (p_{i1}, p_{i2}, \dots, p_{in})$ los n parámetros farmacocinéticos que caracterizan el modelo para el individuo i . La parte estadística del modelo se incorpora mediante la estimación de un error residual ε_{ij} que cuantifica la diferencia entre la concentración predicha del individuo i a tiempo j con respecto a la concentración realmente observada.

Existen varios métodos para obtener los estimados de los principales parámetros farmacocinéticos mediante un análisis poblacional: el método *naïve*, el método en dos etapas (conocido por su nombre en inglés: *two stage*) y el método no lineal de efectos mixtos al que se dedica un apartado especial en esta tesis.

El método *naïve* es un método sencillo, que requiere poco tiempo de implementación y en el que los parámetros poblacionales se estiman usando los datos de todos los individuos, independientemente del tiempo al que se hayan obtenido las muestras y que éstas sean diferentes en número para los distintos sujetos. Se realiza analizando conjuntamente los valores de las concentraciones de todos los individuos asumiendo que todos los datos provienen de un solo sujeto, ajustando una ecuación que define el

modelo a los datos y utilizando un programa informático en el que se aplica el método de regresión no lineal de mínimos cuadrados ponderados. De esta forma se obtienen los valores de concentraciones predichas y los errores de estimación de los parámetros con sus intervalos de confianza. La principal limitación de este método es que no se pueden estimar la variabilidad interindividual o entre ocasiones en los parámetros cinéticos y por lo tanto el valor del error estimado mediante este tipo de análisis incluye diferentes fuentes de variabilidad en un único nivel, teniendo de esta forma un interés limitado.^[222]

El análisis de datos farmacocinéticos en dos etapas o *two stage* es también un método relativamente sencillo en cuya primera etapa se analizan los datos de manera individual. Los parámetros farmacocinéticos poblacionales se obtienen posteriormente calculando la media y el coeficiente de variación de los parámetros individuales.^[223] Subsiguientemente mediante métodos gráficos, de regresión lineal o análisis de correlación se prueban las posibles correlaciones que pudieran existir entre los parámetros farmacocinéticos y las distintas características de los individuos.^[224] Este método tiene la ventaja con respecto al análisis *naïve* de que los parámetros cinéticos se pueden estimar de manera individual y reducir de esta forma los sesgos en el análisis. Sin embargo, el grado de confianza en los resultados obtenidos será mayor mientras mayor sea el número de observaciones disponibles por individuo, cuestión ésta que a veces no resulta factible cuando se cuenta con datos procedentes de la práctica clínica. Este método además tiene la desventaja de que el perfil cinético del fármaco generalmente no puede ser descrito en todos los individuos usando el mismo modelo. A esto se le añade la sobreestimación de la variabilidad interindividual puesto que no permite diferenciar entre las variabilidades inter e intra individual de los parámetros estimados.^[225, 226]

Las limitaciones de los dos métodos anteriormente mencionados empeoran cuando aparecen problemas relacionados con la adherencia al tratamiento y la pérdida de muestras lo que, junto a su dificultad de aplicación a sets de datos dispersos, resulta en un sesgo en la estimación de los parámetros poblacionales obtenidos.

4.4.1. Método poblacional no lineal de efectos mixtos

Este método se realiza en una sola etapa mediante la regresión no lineal de un modelo a los datos y resuelve los problemas asociados a los dos métodos de aproximación poblacional descritos anteriormente, además permite la inclusión de datos dispersos procedentes de diferentes individuos pero respetando la individualidad cuya varianza es estimada de una manera más adecuada.

Un modelo poblacional no lineal de efectos mixtos, además de permitir el cálculo de los parámetros farmacocinéticos típicos (medios) de una determinada muestra, permite cuantificar la variabilidad interindividual, intraindividual y residual de las concentraciones de un fármaco (efectos aleatorios), así como el grado de incertidumbre asociado al valor de dichos parámetros. Además permite explorar el efecto que

provocan el cambio de variables independientes como la dosis, el tiempo o las distintas covariables en el comportamiento del fármaco (efectos fijos). Para ello, el modelo poblacional no lineal de efectos mixtos combina lo que comúnmente se clasifica como dos sub-modelos que se integran simultáneamente: el modelo estructural y el modelo estocástico.^[207]

4.4.1.1. Modelo estructural

El modelo estructural (Figura 8) define mediante ecuaciones diferenciales o algebraicas el comportamiento farmacocinético del individuo típico (medio) de la población en función de ciertos factores capaces de alterarlos y constituye una parte determinante del modelo poblacional. Hacer un análisis gráfico exhaustivo y definir un modelo estructural básico (sin covariables) y sencillo (menor número de parámetros posibles) con el cual intentar describir el curso temporal de la variable a estudiar es el primer paso a la hora de desarrollar un modelo poblacional.

Al modelo estructural se le incorpora posteriormente la influencia de covariables (factores demográficos o aquellos relacionados con la propia enfermedad por solo citar algunos ejemplos) para, de esta forma, describir el efecto de distintos factores en el curso temporal de las concentraciones del fármaco de cada individuo; el modelo estructural básico con el efecto de las covariables añadido se conoce como modelo intermedio.

La exploración de la influencia de las covariables en los distintos parámetros se puede realizar de manera gráfica, manual, o automatizada. Actualmente existen varios métodos para la selección e inclusión de covariables en un análisis poblacional,^[227-235] los cuales, independientemente de sus ventajas y limitaciones, se usan con el propósito de reducir la variabilidad inexplicable de los parámetros estimados, mejorar el poder predictivo del modelo e incrementar el conocimiento del fármaco, determinando los factores que pueden tener una influencia en su farmacocinética y que esto derive en una relevancia clínica.

En los inicios del modelado poblacional, Maitre y colaboradores^[230] propusieron representar gráficamente los estimados bayesianos de los parámetros individuales vs. cada una de las covariables disponibles para identificar aquellas potencialmente importantes e incluirlas posteriormente paso a paso en el análisis poblacional. Subsiguientemente se propone el GAM (de sus siglas en inglés: *generalized additive models*), un procedimiento estadístico automatizado que se implementa en el programa Xpose[®]^[231] similar a un análisis de la varianza o una regresión múltiple que permite establecer una relación no lineal entre las diferentes covariables y los distintos parámetros farmacocinéticos. Una vez determinadas aquellas covariables que tienen una evidente relación con el parámetro, se incluyen en el análisis poblacional no lineal de efectos mixtos.^[227-229]

Los dos métodos anteriores fallan en algunos aspectos: i) usualmente solo se evalúa un parámetro a la vez, por lo que la inclusión de una covariable en un parámetro no influirá en el significado de ésta, o de otra covariable, en los otros parámetros del modelo, ii) cuando los datos son escasos, el parámetro individual tiende a tener un valor similar al de la media poblacional lo cual de cierta forma distorsiona la relación parámetro-covariable haciéndola parecer más fuerte o débil de lo que realmente es y, iii) con estos métodos es complicado analizar covariables tiempo dependientes ya que solo se puede explorar un único valor de parámetro y covariable por sujeto. No obstante la información que aporta la exploración gráfica y la rapidez de implementación del GAM hacen que ambos métodos continúen siendo ampliamente usados en el análisis poblacional en el momento de realizar un análisis de covariables en un modelo no lineal de efectos mixtos.

Otra manera de analizar la influencia de las covariables en los parámetros farmacocinéticos es haciéndolo paso a paso mediante su inclusión en el modelo usando un software para tal fin.^[232] En este caso la significación estadística que implique la inclusión de la covariable y la disminución en la variabilidad asociada al parámetro en el que se incluya, serán los indicadores de una influencia significativa de la misma y de su permanencia o no en el modelo. Este tipo de análisis no presenta las limitaciones del análisis gráfico o el GAM, pero su uso es complicado en el caso de los modelos que demoran mucho tiempo en converger. También este proceso paso a paso puede derivar en un sesgo en la inclusión de las covariables así como en una sobreestimación de la importancia de alguna de ellas.^[227]

Existen otras estrategias para incluir covariables en un modelo poblacional como el método Lasso^[233] o el método de aproximación de Walds^[234].

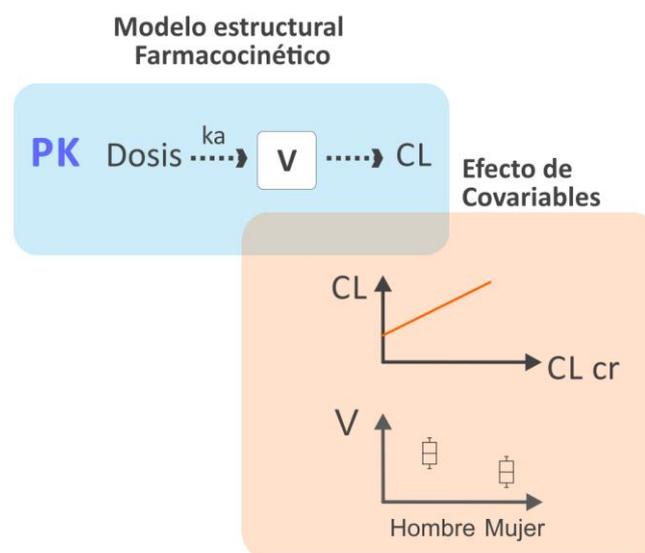


Figura 8: Esquema representativo de un modelo estructural. CL: aclaramiento, CL_{cr} : aclaramiento de creatinina. V: volumen de distribución.

4.4.1.2. Modelo estocástico

El modelo estocástico, también conocido como modelo de varianza o modelo estadístico, cuantifica el grado de incertidumbre o variabilidad en los parámetros y en las observaciones, describiendo el tipo de distribución estadística que define el comportamiento aleatorio de los mismos. El modelo estadístico puede estar representado por 3 componentes (Figura 9): la variabilidad interindividual, la variabilidad intra-individual (también conocida como variabilidad entre ocasiones) y la variabilidad residual.

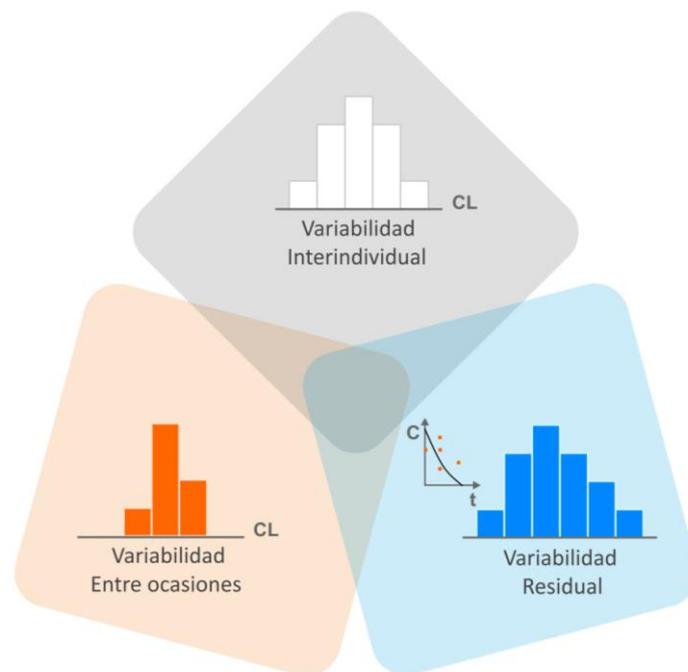


Figura 9: Esquema representativo del modelo estocástico

4.4.1.2.1. Variabilidad interindividual

La variabilidad interindividual en el modelo poblacional no lineal de efectos mixtos describe el tipo de distribución de los parámetros fijos del modelo y cuantifica dicha variabilidad mediante la varianza del parámetro. En la figura 10 se representa la variabilidad en el valor individual del aclaramiento de un fármaco (CL_i) con respecto al valor poblacional CL la cual se cuantifica por un error de magnitud η . Si se asume una distribución estadística tipo gaussiana, el error interindividual de dicho valor de CL sería un valor medio con tendencia central cero y una varianza interindividual ω^2_{CL} .

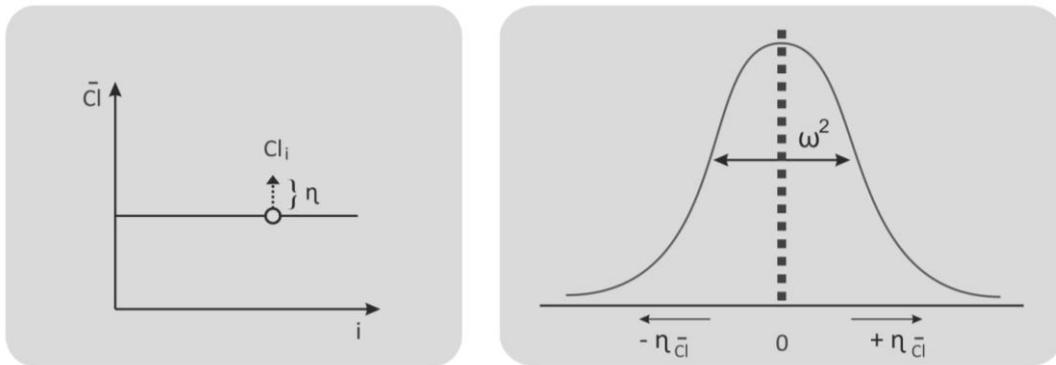


Figura 10: Distribución estadística de la variabilidad interindividual

Generalmente la variabilidad interindividual se define en el análisis poblacional de forma exponencial, ya que implica una distribución del parámetro log-normal, que impide que el parámetro pueda tener un valor inferior a cero (característica fisiológica de los parámetros) según la siguiente fórmula, aunque también se puede definir asumiendo una distribución normal o truncada del parámetro en la población de estudio:

$$p_i = \theta \cdot e^{\eta_i}$$

donde θ es el valor del parámetro farmacocinético poblacional y e^{η_i} representa la diferencia aleatoria entre θ y p_i ; η_i ($\eta_{i1}, \eta_{i2}, \dots, \eta_{in}$) es una matriz diagonal Ω con distribución normal y varianza ω^2 .

Para expresar la varianza en el dominio logarítmico (ω^2) en la misma magnitud que el parámetro θ , cuando se emplea una forma exponencial, ésta se expresa usualmente como coeficiente de variación (CV) según la expresión:

$$CV(\%) = 100 \cdot \sqrt{e^{\omega^2} - 1}$$

4.4.1.2.2. Variabilidad intraindividual

Los parámetros farmacocinéticos individuales pueden variar aleatoriamente a lo largo del tiempo en un mismo individuo. Generalmente esta variación se encuentra subrogada a cambios tiempo dependiente en covariables que influyen en dichos parámetros, como pueden ser los cambios fisiológicos en el individuo (peso, edad, función renal etc...), la administración concomitante de fármacos o incluso a modificaciones en la dieta

ingerida, entre otros factores. Sin embargo, una parte de la magnitud de la variabilidad observada en los parámetros farmacocinéticos determinados en un mismo individuo es impredecible e inidentificable, bien porque el proceso por el cual ocurre dicha variación no es entendible o bien porque no existe información de una covariable que pueda explicar dicha variabilidad. La variabilidad intraindividual es por lo tanto una variabilidad inexplicable en el valor de los parámetros cinéticos cuando estos son calculados para un mismo individuo.^[236]

Dentro de este tipo de variabilidad se incluye, por cuestiones prácticas, lo que se conoce como variabilidad entre ocasiones, la cual representa la variación aleatoria que existe en el valor de los parámetros cinéticos cuando estos son determinados a un mismo individuo en más de una ocasión dentro del mismo o en varios estudios. La variabilidad entre ocasiones cuantifica la variación del parámetro farmacocinético calculado en diferentes ocasiones con respecto a su valor medio individual. Asumiendo una distribución normal el valor de este error sería un valor medio con tendencia central cero y una varianza κ^2 y quedaría incluida en el modelo poblacional de efectos mixtos de la siguiente forma:

$$p_i = \theta \cdot e^{\eta_i + \kappa_1 OCA_1 + \kappa_2 OCA_2 + \dots + \kappa_n OCA_n}$$

donde p_i es el valor individual del parámetro farmacocinético para el individuo i , θ es el valor del parámetro farmacocinético poblacional, e^{η_i} representa la diferencia aleatoria entre θ y p_i y κ representa del valor de la desviación de p_i respecto al valor medio poblacional θ en las ocasiones 1, 2... n .

Es importante señalar que en los estudios en los que el cálculo de los parámetros cinéticos se realice con datos determinados en diferentes ocasiones la no inclusión en el modelo de la variabilidad entre ocasiones conducirá a un sesgo en la estimación de los parámetros cinéticos y a una sobrestimación de la variabilidad interindividual y residual.

4.4.1.2.3. Variabilidad residual

Al definir la variabilidad residual, se asume una distribución estadística similar a la variabilidad interindividual, pero en este caso para cuantificar el grado de incertidumbre o la magnitud de los errores entre las concentraciones de un fármaco realmente observadas en un individuo y las predichas por un modelo poblacional. En este tipo de variabilidad se incluye la variabilidad debida al error analítico, errores en el tiempo de muestreo, el error de especificación del modelo o, en el caso de que no haya sido previamente definida, la variabilidad entre las distintas ocasiones en las que las observaciones son medidas. La variabilidad residual se cuantifica mediante un error de magnitud ϵ para el que se asume una distribución estadística tipo gaussiana, con tendencia central cero y varianza σ^2 (figura 11).

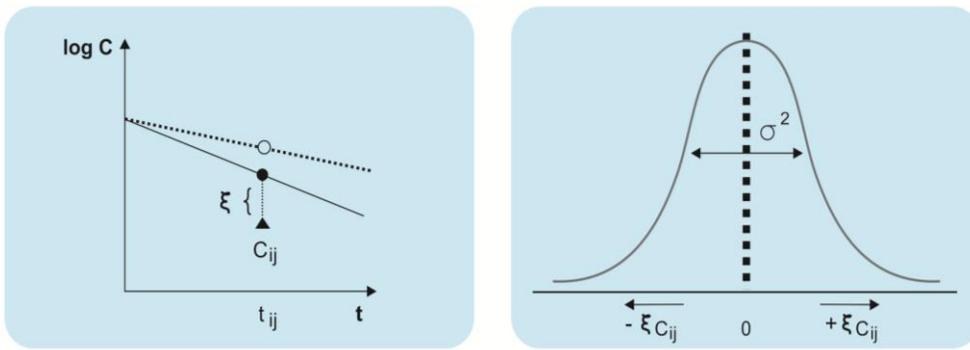


Figura 11: Distribución estadística del error residual

Algunas de las funciones comúnmente usadas en sets de datos no transformados para definir la variabilidad residual son:

$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$	Aditiva
$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$	Proporcional
$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) \cdot e^{\varepsilon_{ij}}$	Exponencial
$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) \cdot (1 + \varepsilon_{1ij}) + \varepsilon_{2ij}$	Combinado: Proporcional + Aditivo
$Cp_{ij} = f(D_i, p_i, t_{ij}) \cdot e^{\varepsilon_{1ij}} + \varepsilon_{2ij}$	Combinado: Exponencial + Aditivo

4.4.1.3. Diagnóstico y discriminación de modelos poblacionales

Durante el proceso de desarrollo de un modelo poblacional se pueden utilizar una serie de criterios que facilitan diagnosticar la adecuación del mismo para describir los datos, lo cual permite, al mismo tiempo, discriminar entre dos potenciales modelos hasta llegar al modelo final que será el que mejor describa los datos experimentales.

Tal y como se ha descrito anteriormente, los modelos no lineales de efectos mixtos cuentan con diferentes componentes que hacen necesaria la existencia de criterios de diagnóstico para cada uno de ellos. A los métodos tradicionales de diagnóstico se han ido sumando otros como resultado de la experiencia adquirida en la desarrollo del modelado poblacional y su aplicación en la investigación.^[237]

Sin que ninguno de ellos prime sobre el otro, el diagnóstico de los modelos poblacionales se basa en los siguientes aspectos: i) la información numérica del modelo, ii) la predicción típica poblacional, iii) la predicción individual, iv) el comportamiento de los residuales y v) la capacidad predictiva del modelo.

i) Diagnóstico del modelo usando su información numérica:

Es el primer resultado perceptible de un análisis poblacional e incluye: el valor del estadígrafo, el valor de los parámetros estimados, el valor de los errores de estimación de los parámetros fijos y aleatorios (indicadores de exactitud de estimación de los parámetros) y el valor de los parámetros que cuantifican la variabilidad inter e intraindividual así como el error residual (indicadores de precisión de la predicción).

La función objetivo de máxima probabilidad es el estadígrafo que lanzan como resultado los programas utilizados para este tipo de análisis de regresión no lineal y cuyo valor resulta como consecuencia de la sumatoria de las diferencias entre los valores predichos y los observados.^[207] El valor absoluto de la función objetivo no es importante en sí, sino la diferencia que hay en dicho valor para dos modelos anidados (modelos en los que uno puede dar lugar al otro añadiendo o eliminando parámetros y obtenidos con el mismo método de minimización) ya que esta diferencia tiene una distribución aproximada χ^2 que facilita hacer comparaciones entre los modelos con justificación estadística. Una diferencia de 1 en el número de parámetros entre dos modelos (grados de libertad) tendría que implicar una diferencia entre sus funciones objetivo de al menos 3.84 ($p < 0.05$) o 6.64 ($p < 0.01$) puntos para demostrar superioridad del modelo más complejo con respecto al modelo más sencillo. En el caso de modelos no anidados se puede usar el criterio de información de AKAIKE.^[238]

La obtención de parámetros estimados plausibles y que tengan un sentido biológico, en concordancia con los conocimientos previos del fármaco en estudio es también un punto a tener en cuenta a la hora de diagnosticar la adecuación de modelo poblacional.

La exactitud del modelo se puede evaluar por los errores de estimación de los parámetros; un valor bajo representará una mejor correspondencia entre el valor del parámetro estimado por el modelo y el valor real de dicho parámetro. Además los valores estimados del error de los parámetros fijos (generalmente expresado como CV) y el valor del error residual (ϵ) revelarán la precisión del modelo, siendo más preciso aquel modelo que tenga menores valores de CV y ϵ y teniendo en cuenta que una alta variabilidad en un parámetro no implica necesariamente que un modelo sea incorrecto.^[239]

Sin embargo, la información numérica de un modelo no puede ser usada en sentido estricto para el diagnóstico del mismo debido a que es necesaria la demostración de que dicho modelo puede describir adecuadamente los datos observados y el proceso de minimización no ha caído en un mínimo local. La manera más usual de comprobarlo es realizando gráficas informativas que generalmente se conocen en este tipo de análisis como gráficas de bondad de ajuste (del inglés: *goodness of fit [GOF] plots*)

ii) Diagnóstico del modelo analizando la predicción típica poblacional:

La manera más simple de conocer si el modelo es adecuado para predecir parámetros poblacionales es realizando un gráfico de concentraciones predichas (PRED) vs concentraciones observadas (OBS). Este gráfico aportará nociones acerca del grado de variabilidad en los datos y del ajuste del modelo estructural y de covariables escogido para describirlos.

iii) Diagnóstico del modelo analizando la predicción individual:

En el diagnóstico de este componente del modelo una gráfica de concentraciones individuales predichas (IPRED) vs OBS aportará criterios acerca del modelo estadístico escogido y su capacidad para cuantificar la variabilidad inexplicable de los parámetros. En este punto se debe tener en cuenta que si los datos del análisis son muy escasos, incluso un mal modelo puede demostrar un ajuste perfecto puesto que las IPRED tenderán a ser similares al valor de la observación real. Este fenómeno que se conoce como encogimiento (del inglés: *shrinkage*)^[240] condicionará la utilidad de las IPRED para evaluar la adecuación del modelo en cuestión.

iv) Diagnóstico del modelo analizando los residuales:

Los residuales son las diferencias entre las concentraciones observadas y las predichas. Un error que el modelo no es capaz de explicar y cuyas diferencias deben estar distribuidas aleatoriamente alrededor de la media^[239] y lo más cercanos posible a dicho valor.

La exploración del comportamiento de dichos residuales se realiza habitualmente también de manera gráfica. La EMA y la FDA^[241, 242] recomiendan la realización de gráficas como: i) residuales poblacionales (RES) vs. PRED, ii) residuales poblacionales ponderados (WRES) vs. PRED, iii) WRES vs. tiempo, iv) residuales individuales ponderados (IWRES) vs. IPRED y v) IWRES vs. tiempo. La aportación y relevancia de las mismas al diagnóstico del modelo vendrá también condicionada por el valor del ϵ -shrinkage calculado como $1-SD(IWRES)$ siendo menos informativas a medida que este valor se aleje de cero.

Debido a las tendencias que pueden mostrar los RES, aun siendo adecuado el modelo, y a la falta de tendencias de los IWRES, aún cuando el modelo no es el adecuado, resulta recomendable para evaluar los residuales el uso de los WRES. Sin embargo, actualmente se prefiere el uso de los residuales ponderados condicionales (CWRES) asociados al método de estimación condicional de primer orden (del inglés: *first order conditional estimation [FOCE]*).^[243]

4.4.1.4. Validación del modelo poblacional

La validación (también denominada en ocasiones como evaluación, verificación, cualificación, confiabilidad, adecuación, etc... y sin llegar un consenso estricto en estos términos)^[244] de un modelo poblacional, se refiere a la demostración del poder predictivo o descriptivo del mismo.^[241, 242] Existen diferentes formas por las que un modelo poblacional puede ser evaluado, pero en general se pueden agrupar teniendo en cuenta la procedencia de los datos que se usen para dicha validación: i) validación interna: si no se utilizan datos provenientes de otros estudios y ii) validación externa: si se utilizan datos procedentes de otros estudios.

Para realizar la validación interna se deben generar sets de datos en los que evaluar el modelo. Dentro de los métodos de generación de sets de datos se incluyen la división aleatoria del set de datos en set de datos de estudio y set de datos de validación (conocido en inglés como: *data splitting*), la utilización de técnicas de remuestreo para generar nuevos sets de datos a partir de los datos empleados para el desarrollo del modelo (bootstrap y validación cruzada)^[245, 246] así como la realización de simulaciones de Montecarlo para generar nuevos sets de datos a partir de los parámetros estimados por el modelo.

El data splitting consiste en dividir el set de datos original en dos sub-sets, uno que se utilizará para el análisis, la construcción del modelo y la estimación de los parámetros poblacionales y otro que será utilizado para su validación. La asignación de los individuos en uno u otro sub-set debería ser aleatoria. Es útil cuando no es posible o no resulta práctico obtener más datos para hacer un set de validación; sin embargo, la capacidad predictiva del modelo se verá influenciada por el tamaño de la muestra que se incluyó en el set de datos empleado para el desarrollo del modelo.^[247]

El bootstrap es una técnica estadística desarrollada por Efron en 1979^[248] que se viene utilizando ampliamente en diversos campos incluido el de la farmacometría. El método consiste en realizar un muestreo con reposición a partir del set de datos de análisis de manera que se generan nuevos sets de datos.^[245]

La validación cruzada se puede considerar como una mezcla entre el data splitting y el bootstrap. Los datos son divididos en n número de sub-sets de igual tamaño y mientras uno de los sub-sets se reserva para la validación el modelo es ajustado en los $n-1$ sub-sets. Este proceso se repite n veces, reservando en cada momento un sub-set diferente para la validación y usando como set de análisis la sumatoria de datos del resto de sub-sets.^[245, 249]

Las simulaciones de Montecarlo consisten en utilizar los parámetros estimados por el modelo, asumiendo una distribución normal de los mismos, para crear nuevos set de datos utilizando el mismo modelo ya creado. El proceso también

puede implicar técnicas remuestreo como el bootstrap^[250] siendo lo ideal que el modelo a validar sea capaz de simular datos similares al set de datos de origen, lo cual puede evaluarse posteriormente de forma gráfica o numérica.

La validación externa se reconoce generalmente como el método de validación más riguroso y consiste en comparar las predicciones obtenidas mediante el modelo creado con los datos procedentes de un nuevo estudio, ya sea retrospectivo o prospectivo, un estudio nuevo, distinto al que dio origen al modelo en cuestión.^[244] Es el tipo de validación recomendable cuando el modelo creado se pretende usar con fines predictivos.^[247]

El proceso de validación idealmente consiste en comparar aplicando técnicas estadísticas las predicciones del modelo con las observaciones realizando una comparación visual entre los datos simulados y los observados mediante VPC (del inglés *Visual Predictive Check*), a través del cálculo de parámetros derivados de las simulaciones (PPC: de sus siglas en inglés *Posterior Predictive Check*), o bien realizando una evaluación numérica de la exactitud y la precisión.

El Visual Predictive Check consiste en una comparación gráfica de la distribución de los datos simulados con respecto a la distribución de las observaciones reales que se usaron para la construcción del mismo. Lo esperado en un “buen modelo” es que dichos valores simulados coincidan con las observaciones demostrando la capacidad del mismo de reproducir la variabilidad estimada de los datos.^[251]

El Posterior Predictive Check implica la comparación estadística de parámetros que se originen usando datos simulados con el modelo creado (predicción predictiva posterior) con aquellos que son calculados usando las observaciones reales.^[252]

La evaluación de la exactitud y la precisión de las predicciones del modelo. Según Yano y colaboradores,^[252] se determina mediante el cálculo del el error medio de predicción (EMP) y la raíz cuadrada del cuadrado del EMP, respectivamente:

El error medio de predicción (medida de la exactitud del modelo) se calcula:

$$EMP = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C_{ij} - C_{pij})$$

Mientras que la raíz cuadrada del cuadrado del error medio de predicción se calcula:

$$REEMP = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (C_{ij} - C_{pij})^2}$$

donde C_{ij} y C_{pij} representan la concentración observada para el individuo i al tiempo j , y la concentración predicha para el individuo i al tiempo j , respectivamente.

Cuando no se puede asumir una distribución normal en los residuales ($C_{ij}-C_{pij}$), y se desea evitar la correlación de los errores de predicción intraindividual y al mismo tiempo utilizar toda la información disponible en los datos es recomendable calcular los Errores de Predicción Estandarizados:^[253]

$$EPE = \frac{EMP_j}{SD_N(EMP_j)}$$

en la que $SD_N(EMP_j)$ es la desviación estándar de dicho error para el individuo j .

El valor medio de estos estadígrafos va generalmente acompañado del intervalo de confianza del 95 %. En el caso particular del *EPME*, su valor medio debe ser lo más cercano posible a 0 (indicando la ausencia de sesgo en la estimación) y el valor medio de $SD_N(MPE_j)$ lo más cercanos posible a 1 (indicando la capacidad del modelo de describir con precisión la variabilidad de los datos)^[253]. Para demostrar la existencia o no de estas diferencias con respecto al valor deseado se pueden realizar test estadísticos o representaciones gráficas.^[254]

4.4.2. Desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional

El análisis farmacocinético poblacional viene usándose desde hace unas décadas de forma relevante en el desarrollo de nuevos fármacos, en las presentaciones de registro a las agencias del medicamento y como herramienta para el ajuste de dosis en determinadas subpoblaciones. Es una propuesta de participación multidisciplinaria dentro de la farmacología, que se realiza con la intención de describir la farmacocinética de un compuesto y los distintos factores que pueden influir en ella. Relaciona principios farmacológicos, clínicos, matemáticos y estadísticos que se mantienen en constante evolución y suele demandar del analista tiempo, sólidos conocimientos, un poco de intuición y paciencia.^[239]

No existe una norma específica, sistemática y estandarizada para realizar un análisis farmacocinético poblacional, lo cual dependerá en gran medida de la experiencia previa del analista. Sin embargo, sí se reconocen ciertos principios, que, de no considerarse, podrían conducir posiblemente al fracaso. En las guías de la FDA y la EMA,^[241, 242] así como en libros de farmacocinética^[239] y en algunas publicaciones, se puede encontrar información referente a la implementación de un modelo poblacional.^[207, 221, 226] Sin la intención de que constituya una guía metodológica exhaustiva, presentamos en esta tesis, lo que se podría considerar una explicación muy resumida, de los pasos a seguir para desarrollar un modelo poblacional y los aspectos más relevantes a considerar en su ejecución.

Para su abordaje lo hemos dividido en 4 puntos: i) conocimientos previos del fármaco, ii) aspectos relativos a los datos, iii) utilización del software específico para el análisis, iv) desarrollo del modelo.

- i) Conocimientos previos del fármaco: Conocer lo más a fondo posible el fármaco que se va a analizar es la mejor manera de prever los elementos que se deberán tener en cuenta durante su análisis (Figura 12). Una búsqueda bibliográfica exhaustiva, si es un fármaco conocido, o disponer de la mayor cantidad de datos *in vitro* y preclínicos posibles, facilitará el comienzo del análisis poblacional.

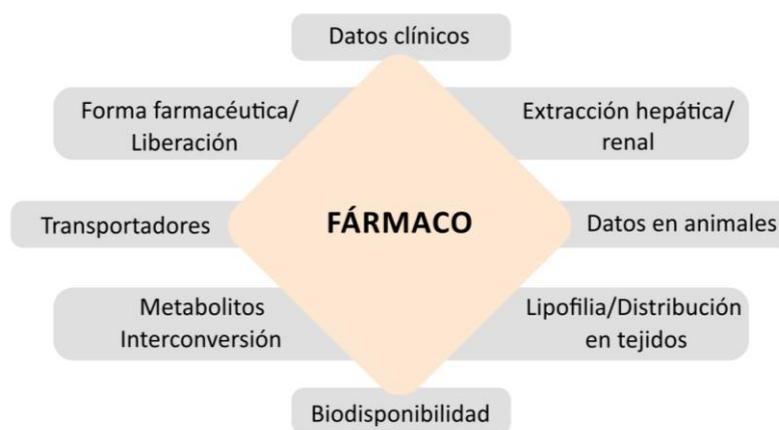


Figura 12: Información relativa al fármaco que puede ser útil para desarrollar un modelo poblacional

- ii) Relativo a los datos: la calidad de los datos disponible condicionará en gran medida la calidad del resultado final del análisis.^[207] Cuando se dispone de la base de datos es recomendable realizar un control minucioso de la misma mediante un análisis gráfico o estadístico con el objetivo de encontrar valores anormales.

La información que brindan las gráficas (Figura 13) juega un papel muy importante en el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional y ayudará a entender mejor el fármaco a analizar.^[228] Una exploración gráfica de los niveles de fármaco vs tiempo en escala semi-logarítmica de forma individual o con datos agrupados, ayudará a examinar la disposición del fármaco y determinar la posible estructura básica del modelo, lo cual será muy útil en el momento de comenzar el análisis.

Esta exploración de los datos^[255] también permite detectar posibles correlaciones entre covariables, la existencia de sub-grupos con características

particulares, y el grado de variabilidad de los datos. Esto último en cierta forma condicionará la selección del modelo de error a utilizar en el comienzo y la idea de si los datos deberían ser o no transformados para el análisis. De estas exploraciones también podemos obtener información acerca del comportamiento lineal del fármaco a nivel cinético y de la existencia de valores perdidos, por debajo del límite de cuantificación o valores extremos (del inglés: *missing, below the limit of quantification* [BLQ] y *outliers*, respectivamente). El tratamiento de estos valores se recogerá en detalle durante el análisis.

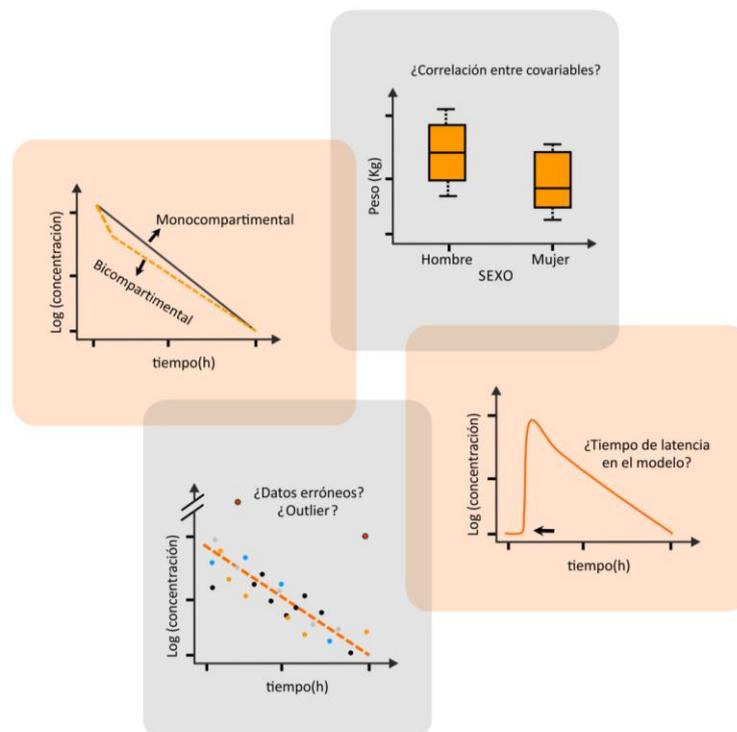


Figura 13: Información obtenible de las representaciones gráficas iniciales: empleo de un modelo mono compartimental o bicompartimental, retraso en el comienzo de absorción de un fármaco administrado por vía oral, detección de datos erróneos o outliers.

- iii) Utilización de un software específico para el análisis: Aunque existen actualmente varios softwares, NONMEM® (de sus siglas en inglés: *Nonlinear Mixed Effects Modelling*) constituye el primero disponible^[207] y a la vez el más utilizado para el desarrollo de este tipo de modelos.^[256] NONMEM es un software de análisis no lineal, cuyo algoritmo intenta buscar de manera interactiva una combinación de parámetros con la que se maximice la probabilidad de que las observaciones experimentales puedan provenir del modelo que se intenta ajustar a los datos y encontrar un mínimo global para la

función objetivo. Para utilizar este programa es necesario escribir un modelo en lenguaje FORTAN el cual puede ser implementado con las sub-rutinas incluidas en el programa o escribiendo las ecuaciones que definan la disposición del fármaco.

- iv) Desarrollo del modelo: Como se ha descrito anteriormente (ver acápite 4.4.1.1) el modelo estructural es la base del modelo poblacional el cual incluirá además los efectos aleatorios interindividuales y residuales (modelo estadístico). La conjunción de estos componentes dará lugar a un modelo poblacional básico que se irá refinando posteriormente una vez definida la estructura. El desarrollo del modelo comienza un ciclo de aprendizaje-confirmación (Figura 14) en el que las asunciones realizadas deben ser probadas y validadas pues de ello dependerá también la validez del análisis.^[242]

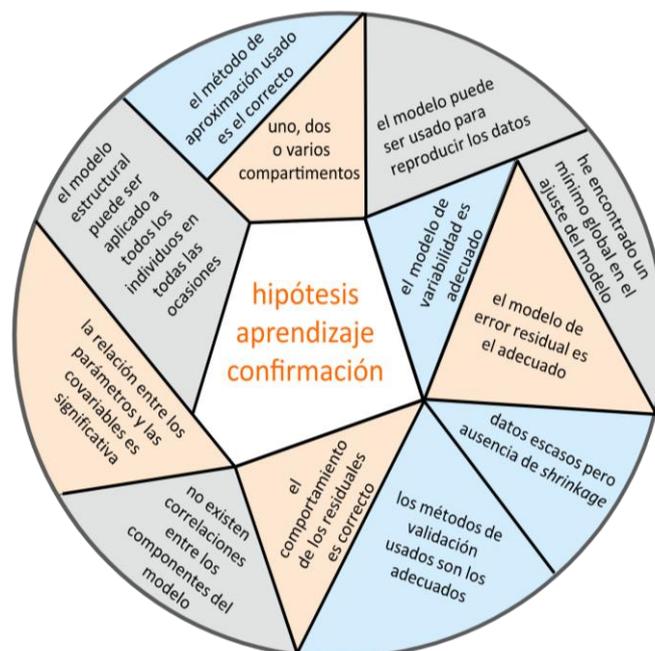


Figura 14: Algunas de las asunciones que se adoptan a la hora de desarrollar un modelo y que en el transcurso del desarrollo del mismo deberán ser confirmadas.

La inclusión de las covariables se hará una vez definida la estructura y dará lugar a un modelo intermedio. Sin embargo, en ocasiones puede ser necesaria la inclusión desde el principio de alguna covariable que se conoce a priori que tiene una marcada influencia en algún parámetro, con el objetivo de aumentar la estabilidad del modelo. Se debe tener en cuenta que, independientemente del método que se utilice, se debe evitar que entre las covariables incluidas en el modelo existan correlaciones lo que hará que el modelo esté sobreparametrizado y sea inestable.

El modelo final es aquel que, con un menor número de parámetros, logra describir de una forma más acertada los datos (principio de parsimonia) y en el cual han quedado incluidas, solo las covariables realmente significativas y que tengan algún interés farmacológico. Este modelo debe describir adecuadamente los datos farmacocinéticos del compuesto y las fuentes de variabilidad y no debe violar en ningún momento aquellas asunciones bajo las cuales fue creado. (Figura 15)

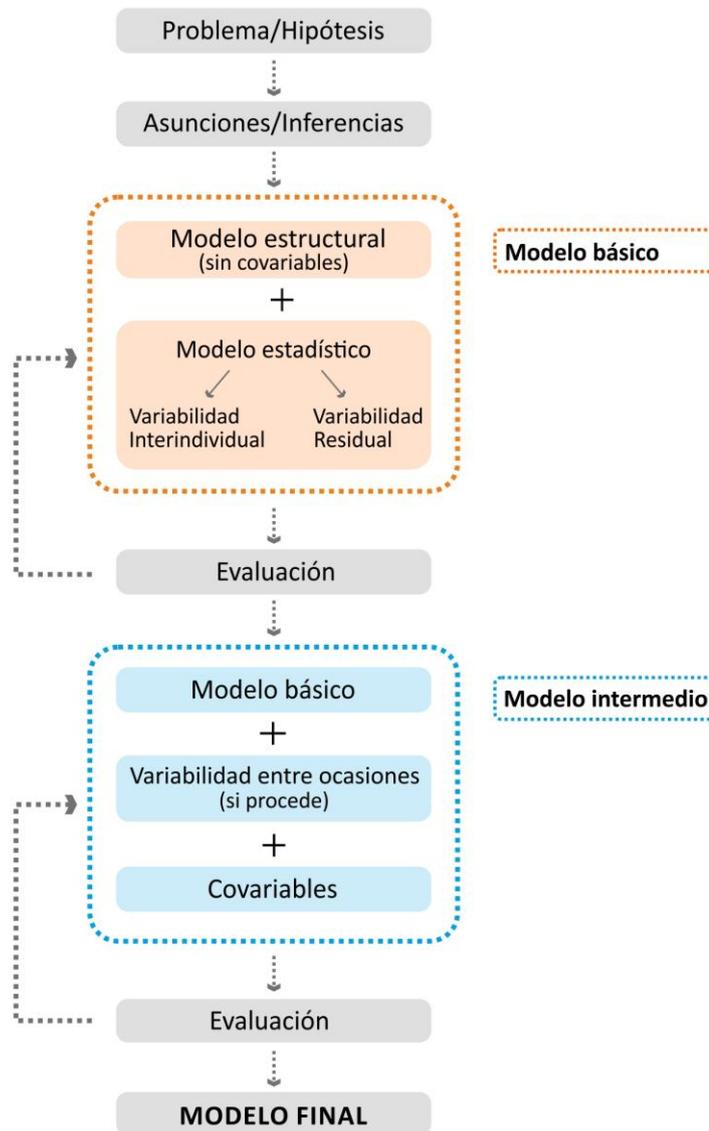


Figura 15: Breve esquema del desarrollo de un modelo poblacional

Durante todo este proceso, es importante recordar que los modelos no son estáticos sino que cambian con el transcurso del tiempo a medida que se acumula una mayor cantidad de datos y experiencia. De modo que, algunas de las asunciones básicas que se hacen acerca del modelo pueden resultar acertadas inicialmente pero inapropiadas posteriormente o bien sea necesario realizar nuevas asunciones.^[257]

Hipótesis

II. HIPÓTESIS

Existe un creciente interés clínico en encontrar nuevas pautas posológicas de los IPs que minimicen las reacciones adversas sin poner en riesgo la eficacia de los tratamientos. El presente trabajo tiene como hipótesis general que los actuales regímenes posológicos de atazanavir se pueden mejorar asegurando mantener las concentraciones de este IP dentro de los márgenes establecidos como seguros y eficaces.

Como primera hipótesis específica se plantea que una reducción de la dosis de ritonavir de 100 a 50 mg como potenciador de 300 mg de atazanavir administrado una vez al día supondrá un descenso en las concentraciones plasmáticas de ritonavir sin poner en riesgo las concentraciones mínimas efectivas de atazanavir, pero disminuirán a corto plazo la incidencia de reacciones adversas a nivel lipídico y gastrointestinal.

Como segunda hipótesis específica se postula que el desarrollo de un modelo farmacocinético poblacional que describa el efecto de las concentraciones de ritonavir en la farmacocinética de atazanavir permitirá proponer la combinación de dosis de atazanavir y ritonavir que maximice la eficacia terapéutica y disminuya las reacciones adversas.

Objetivos

III. OBJETIVOS

Para poder responder a las dos hipótesis específicas planteadas se llevaron a cabo dos estudios, con objetivos concretos.

Estudio 1: Ritonavir boosting dose reduction from 100 to 50 mg does not change the atazanavir steady-state exposure in healthy volunteers.

- Evaluar la farmacocinética de atazanavir en estado de equilibrio estacionario cuando se administra una vez al día a voluntarios sanos en dosis de 300 mg potenciado con 50 o 100 mg de ritonavir.
- Evaluar la farmacocinética de ritonavir en estado de equilibrio estacionario cuando se administra una vez al día en voluntarios sanos en dosis de 50 o 100 mg junto con 300 mg de atazanavir.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración de atazanavir 300 mg potenciado con 50 o 100 mg de ritonavir.

Estudio 2: Population pharmacokinetic modeling of the changes in atazanavir plasma clearance caused by ritonavir plasma concentrations in HIV-1 infected patients.

- Desarrollar y validar un modelo farmacocinético poblacional que describa simultáneamente las concentraciones de ritonavir y atazanavir y el efecto de las concentraciones de ritonavir en la farmacocinética de atazanavir en pacientes VIH+.
- Proponer la mejor combinación posológica de atazanavir y ritonavir que minimice el porcentaje de pacientes con concentraciones de atazanavir fuera del margen terapéutico propuesto de concentraciones al final del intervalo posológico de entre 0.15 y 0.85 mg/L.

Publicaciones

IV. PUBLICACIONES

Estudio 1:

Ritonavir boosting dose reduction from 100 to 50 mg does not change the atazanavir steady-state exposure in healthy volunteers.

Autores: Javier A Estévez, José Moltó, Laura Tuneu, Samantha Cedeño, Rosa María Antonijoan, María Antonia Mangues, Bonaventura Clotet, Pere Domingo, Montse Punte, Manuel J Barbanoj, Marta Valle.

Publicado en: J Antimicrob Chemother. 2012; 67(8):2013-9.

Ritonavir boosting dose reduction from 100 to 50 mg does not change the atazanavir steady-state exposure in healthy volunteers

Javier A. Estévez^{1–3}, José Moltó^{4,5}, Laura Tuneu⁶, Samandhy Cedeño⁷, Rosa M. Antonijoan^{2,3,8}, María A. Mangues⁶, Bonaventura Clotet^{4,5,7}, Pere Domingo⁹, Montse Puentes¹, Manuel J. Barbanoff† and Marta Valle^{1–3*}

¹Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling and Simulation, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IIB Sant Pau, Barcelona, Spain; ²Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Centre d'Investigació del Medicament, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IIB Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁴'Lluita contra la Sida' Foundation, HIV Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ⁵Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Pharmacy Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁷IrsiCaixa' Foundation, HIV Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain; ⁸Clinical Pharmacology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁹Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

*Corresponding author. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling and Simulation, Institut de Recerca HSCSP, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Av. Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, Spain. Tel: +34-93-553-78-57; Fax: +34-93-553-78-64; E-mail: mvallec@santpau.cat †Deceased.

Received 25 January 2012; returned 8 March 2012; revised 25 March 2012; accepted 2 April 2012

Objectives: To evaluate the pharmacokinetics, tolerability and safety of 300 mg of atazanavir boosted with 100 or 50 mg of ritonavir, both once daily, at steady state.

Methods: This was a single-blind, multiple-dose, crossover, sequence-randomized trial. Thirteen healthy HIV-1-negative men received witnessed once-daily doses of atazanavir (300 mg) and 100 or 50 mg of ritonavir for 10 days (15 day washout). Atazanavir and ritonavir plasma concentrations were determined for 24 h on day 10. Log-transformed individual pharmacokinetic parameters were compared between treatments (analysis of variance); the difference between treatments on the log scale and 95% CIs were calculated. Fasting cholesterol, triglycerides, glucose and bilirubin plasma levels were measured at the beginning and end of each period and compared (Wilcoxon signed rank test). Gastrointestinal symptoms and other events were recorded.

Results: Ritonavir C_{max} and the AUC_{0-24} were lower after the 50 mg booster dose than after 100 mg [geometric mean ratio (GMR) (95% CI), 0.40 (0.31–0.51) and 0.35 (0.29–0.42), respectively]. No differences were observed in atazanavir exposure with 50 or 100 mg of ritonavir [GMR C_{max} (95% CI), 1.00 (0.79–1.28); GMR AUC_{0-24} (95% CI), 0.98 (0.79–1.21)]. Atazanavir trough concentration was >0.15 mg/L in all volunteers. Total and low-density lipoprotein cholesterol increased 0.40 mM ($P=0.01$) and 0.37 mM ($P=0.003$) from their corresponding baseline value during the 100 mg dosing period; there were no significant changes on 50 mg. Mild increases in bilirubin were detected on day 10 after both treatments without differences between treatments.

Conclusions: In spite of higher exposure to ritonavir with 100 mg, atazanavir exposure was equivalent; the lipid profile was better under the lower booster dose (50 mg).

Keywords: pharmacokinetics, dose-optimization, antiretrovirals, HIV

Introduction

As HIV infection has become a potentially chronic and manageable condition¹ in recent years, protease inhibitors (PIs) are still considered one of the pillars of highly antiretroviral activity because of their recognized antiviral potency and high genetic barrier to antiretroviral resistance.² However, PI treatment regimens are not free of short- and long-term adverse effects.³

The fact that almost all PIs have limited oral bioavailability due to a first-pass effect makes it necessary to administer these drugs with a potent inhibitor of cytochrome P450 (CYP) 3A4.⁴ Currently, ritonavir is the only marketed drug with this indication. The co-administration of PIs with ritonavir results in higher and more sustained plasma concentrations of the PIs.⁴ In spite of the low doses of ritonavir used to boost atazanavir, ritonavir can lead to lipid disturbances, glucose intolerance, insulin

Estudio 2:

Population pharmacokinetic modeling of the changes in atazanavir plasma clearance caused by ritonavir plasma concentrations in HIV-1 infected patients

Autores: José Moltó, Javier A Estévez, Cristina Miranda, Samandhy Cedeño, Bonaventura Clotet, Manuel J Barbanoj, Marta Valle.

Publicado en: Br J Clin Pharmacol. 2016 Jul 22. doi: 10.1111/bcp.13072.

Population Pharmacokinetic Modeling of the Changes in Atazanavir Plasma Clearance Caused by Ritonavir Plasma Concentrations in HIV-1 Infected Patients

José Molto^{3,2*}, Javier A Estévez^{3,4*}, Cristina Miranda^{1,2}, Samandhy Cedeño⁵, Bonaventura Clotet^{1,2,5}, Marta Valle^{3,4}

¹ "Lluita contra la Sida" Foundation, HIV Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

² Department de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

³ Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation. CIM-St Pau. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-IIB Sant Pau, Barcelona, Spain.

⁴ Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

⁵ "IrsiCaixa" Foundation, HIV Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain.

*JM and JAE have equally contributed to this paper

Corresponding author:

Marta Valle, PhD

Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation

Institut de Recerca HSCSP

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Av. Sant Antoni M Claret, 167

08025 Barcelona

Spain

Phone: +34 93 553 78 57

FAX: +34 93 553 78 64

email: MValleC@santpau.cat

What is already known about this subject:

- The once daily ATV 300 mg/RTV 100 mg regimen is widely used in HAART
- In some patients dose adjustments may be necessary to prevent concentrations outside the therapeutic range leading to undesired effects or therapeutic failure
- Population pharmacokinetic modeling enables us to detect and quantify the effect of different patient characteristics associated with variability.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/bcp.13072

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Discusión

V. DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra por primera vez que la reducción de dosis de ritonavir de 100 a 50 mg como potenciador de 300 mg de atazanavir durante 10 días en voluntarios sanos, produce cambios muy discretos en la farmacocinética de atazanavir cuya disposición no varía significativamente. Sin embargo dicha reducción es capaz, en este corto plazo, de disminuir la incidencia de reacciones adversas a nivel lipídico y gastrointestinal lo que se traduce en una ligera mejoría en el perfil de seguridad y tolerabilidad del tratamiento antirretroviral. La realización de este primer estudio fue el preámbulo de una segunda investigación realizada en pacientes VIH+, y en la cual, haciendo uso de las herramientas de modelado farmacocinético poblacional, se obtuvo un modelo de efectos mixtos simultáneo para describir la disposición de atazanavir y ritonavir en pacientes VIH+ que recibieron atazanavir potenciado o no con ritonavir. El modelo obtenido incorporó la influencia de las concentraciones de ritonavir en cada punto temporal en el CL/F de atazanavir y fue utilizado para simular diferentes escenarios de dosificación que podrían ser evaluados en otros estudios y posteriormente utilizados en la práctica clínica.

Aunque en la actualidad atazanavir no es el IP preferido para iniciar la TARGA^[258] el fármaco mantiene un interés clínico debido a su barrera genética a las resistencias. Tal es así que, recientemente se ha aprobado la comercialización de Evtaz[®] una combinación fija de atazanavir 300 mg con cobicistat.^[259, 260] Una disminución en la dosis diaria recomendada de atazanavir podría minimizar la incidencia de efectos adversos asociados a la administración del fármaco en aquellos pacientes a los que fuese prescrito en el futuro.

Como ya se ha comentado, ritonavir como potenciador de IPs, podría verse desplazado en los próximos años. La alternativa terapéutica al uso de ritonavir como potenciador terapéutico de atazanavir y otros IPs, es el cobicistat (Tybost[®]). Cobicistat, es un nuevo inhibidor farmacocinético selectivo de las enzimas del citocromo CYP3A que carece de actividad ARV. Su eficacia clínica y seguridad se evaluó en varios estudios en los que se incluyó un número limitado de pacientes.^[175, 261-266] El fármaco se ha estudiado como potenciador independiente sólo en combinación con los IP atazanavir y darunavir y recientemente se ha aprobado su uso como dosis fija de combinaciones de fármacos antirretrovirales. A diferencia de ritonavir, cobicistat actúa de forma selectiva sobre el CYP3A4 y no tiene actividad ARV, lo que teóricamente reduciría el riesgo de potenciales interacciones y resistencias con respecto a ritonavir. Sin embargo, no se puede pensar en que se desechará la idea de seguir utilizando ritonavir en los próximos años ya que i) se tiene una amplia experiencia de uso de ritonavir en la práctica clínica, ii) sigue existiendo cierto grado de incertidumbre en cuanto al uso de cobicistat en combinación con tenofovir y la influencia que pueda tener en la función renal debido a que se ha observado un incremento en los niveles de creatinina sérica y una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada y, iii) tampoco se conoce aún si cobicistat es una buena alternativa a ritonavir en mujeres embarazadas, niños, personas mayores y

pacientes co-infectados ni se dispone aún de datos a largo plazo en estos grupos de pacientes.^[262, 267, 268]

Aunque en los últimos 15 años las muertes relacionadas con el VIH/SIDA han disminuido de manera notable, la enfermedad continua siendo la quinta causa de muerte en el mundo y más de 15 millones de personas consumen antirretrovirales.^[1] La efectividad de estos fármacos, que ha conducido a la cronicidad a una enfermedad hasta hace poco mortal, está asociada en muchas ocasiones a un elevado coste y a la aparición de efectos secundarios que pueden interferir con la adherencia al tratamiento y favorecer la aparición de resistencia a los antivirales. Por otra parte, también existe interés en intentar optimizar las dosis de algunos antivirales con el fin de maximizar su eficacia minimizando el riesgo de aparición de efectos secundarios.^[269-273] Para lograr este objetivo se hace necesaria la realización de ensayos clínicos en voluntarios sanos y en pacientes, o la aplicación de otras herramientas de investigación (farmacocinética poblacional) que permitan simplificar la complejidad del proceso de hallar la mejor combinación de dosis. En el presente trabajo hemos aplicado tanto la realización de un ensayo clínico como el modelado y simulación farmacocinético poblacional, lo que nos han permitido obtener resultados similares en el sentido de que las dosis actuales de atazanavir/ritonavir se podrían optimizar. Estos resultados avalan la utilización de la farmacocinética poblacional como herramienta que permite no solo establecer relaciones entre la disposición del fármaco, sus características intrínsecas y las de los individuos sino también para proponer ajustes de dosis teniendo en cuenta las peculiaridades del fármaco y del paciente.^[274]

Son muchos los fármacos que muestran la misma eficacia a distintos niveles de dosis durante la fase de desarrollo en los ensayos clínicos fase II, usándose generalmente la dosis máxima tolerada para los estudios de registro o fase III. A este respecto, existen evidencias de al menos tres antirretrovirales a los que se le redujo la dosis recomendada poco después de su aprobación, una vez que se demostró que niveles inferiores tenían la misma eficacia pero un mejor perfil de seguridad.^[199] Recientemente se han publicado estudios que exploran la reducción en la dosis administrada de atazanavir,^[269] darunavir,^[270] stavudina,^[271] y efavirenz.^[272, 273] La dosis administrada de ritonavir como potenciador también se está evaluando y se presume que una dosis menor podría tener los mismos efectos en los IPs co-administrados que la dosis habitual recomendada.^[194, 275] De hecho, se ha mostrado que la reducción de dosis de ritonavir como potenciador de 100 a 50 mg produce ligeros cambios en la cinética de 1500 mg de saquinavir q.d. en voluntarios tailandeses,^[194] de 1400 mg de amprenavir q.d.^[275] y de 800 mg de darunavir q.d.^[197] En nuestro primer estudio la reducción de dosis de 100 mg a 50 mg de ritonavir como potenciador de atazanavir apoya esta segunda opción de mejora de dosis, ya que la exposición a atazanavir fue bioequivalente en términos de C_{max} y AUC cuando la administración se potenció con 50 y 100 mg de ritonavir, aunque no lo fue para la C_{min} . En este caso el GMR [0.79 (0.59-1.04)] fue ligeramente inferior al intervalo aceptado en los estudios de bioequivalencia.^[276] Este mismo hecho, bioequivalencia para C_{max} y AUC y no bioequivalencia para C_{min} , se ha descrito para darunavir en las mismas condiciones.^[197] La media geométrica de la C_{min} de darunavir fue un 32 % inferior para la

combinación 800/50 en comparación con la de 800/100. Es poco probable que estas diferencias en la C_{\min} de atazanavir tengan relevancia clínica en pacientes que no han recibido tratamiento ARV previo ya que todos los voluntarios en nuestro estudio tenían valores de C_{\min} por encima del límite propuesto de 0.15 mg/L^[71] independientemente de la dosis de ritonavir co-administrada.

Los cambios observados en la cinética de ritonavir cuando se administraron dosis de 50 y 100 mg, aumento de su CL/F y de su V/F, son compatibles con una farmacocinética no lineal descrita previamente para el ritonavir administrado a dosis superiores.^[187] Los cambios en CL/F y V/F pueden haber sido causados por i) la mayor capacidad del fármaco para inhibir la actividad del CYP3A4 en la dosis más alta, o ii) un aumento en la proporción de ritonavir que es absorbida debido a la inhibición de las bombas de eflujo, tales como la P-gp de la pared intestinal. Teniendo en cuenta el cambio proporcional en CL/F y V/F (0.75 veces inferiores tras la dosis de 100 mg), la segunda posibilidad de las anteriormente mencionadas sería la explicación más plausible para el aumento de la biodisponibilidad.^[277]

En general, la administración durante 10 días de 300 mg de atazanavir q.d. potenciado con 100 mg o 50 mg de ritonavir fue bien tolerada. Los acontecimientos adversos informados con mayor frecuencia (flatulencia, diarrea y síntomas gastrointestinales) se corresponden con los descritos previamente en estudios llevados a cabo con pacientes que recibieron atazanavir/ritonavir como parte de su tratamiento ARV durante un período de 48 semanas.^[55, 73] A la finalización del estudio se observaron, sin embargo, moderados aumentos con respecto al valor basal en los valores de los parámetros relacionados con el perfil lipídico (LDL y colesterol total) cuando atazanavir se potenció con 100 mg de ritonavir. Aún y cuando el tiempo de duración del estudio fue relativamente corto, este aumento fue mayor de 0.10 mg/dL en la mitad de los participantes, y podría tener un impacto potencial en el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular, dependiendo también de factores individuales tales como la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la diabetes y el hábito de fumar. Los resultados obtenidos para esta dosis de potenciación de ritonavir concuerdan con los resultados obtenidos en el brazo que recibió atazanavir como parte de la terapia ARV en el estudio CASTLE,^[55] donde los pacientes fueron tratados durante 96 semanas. Siendo así, podríamos formular la hipótesis de que la falta de efecto en el perfil lipídico que se observó cuando se administró la dosis más baja de ritonavir (50 mg) probablemente pudiera mantenerse a largo plazo. Sin embargo, se necesitaría conocer los resultados derivados de estudios clínicos diseñados apropiadamente en pacientes infectados por el VIH para corroborar esta hipótesis.

Como se ha comentado anteriormente, los resultados del ensayo clínico y los resultados del estudio de modelado y simulación farmacocinético son similares, aunque esta última herramienta ha mostrado que, a pesar de que la reducción de dosis de ritonavir a 50 mg como potenciador de 300 mg de atazanavir sería ventajosa respecto a la que se está administrando actualmente de 100 mg teniendo en cuenta el IQ descrito para atazanavir, ha permitido mostrar que además sería posible reducir la dosis de atazanavir

de 300 a 200 mg y administrarse junto con 100 mg de ritonavir en lo que parece una situación segura y posiblemente eficaz, que obviamente, necesita ser corroborada en un ensayo clínico.

En general, el modelo farmacocinético poblacional que mejor se ajustó a las concentraciones de ATV nuestro estudio, están en concordancia con los publicados anteriormente por otros investigadores.^[125, 127, 128, 198, 278, 279] Un valor añadido de nuestro estudio fue la inclusión de pacientes que tomaron ATV con o sin RTV como potenciador terapéutico, lo que permitió por primera vez calcular adecuadamente los parámetros farmacocinéticos de atazanavir cuando se administra conjuntamente con o sin el potenciador. El valor de CL/F de atazanavir estimado por nuestro modelo cuando no se administró ritonavir fue de 11.71 L/h valor que es similar al que se indica en las publicaciones anteriormente mencionadas. Otro aspecto relevante y diferenciador de nuestro estudio es el desarrollo de un modelo exponencial directo que incorpora el efecto inhibitorio de las concentraciones plasmáticas de ritonavir en el CL/F de atazanavir para reflejar de una mejor forma el conocimiento fisiológico de dicha interacción. De hecho, la incorporación del efecto de las concentraciones de ritonavir en el modelo explicó el 17.5 % de la variabilidad interindividual asociada al CL/F de atazanavir. Esto no fue así en los modelos de Foissac^[278], donde el efecto de ritonavir en el aclaramiento de atazanavir se modela de forma categórica, o el de Savic^[279] y Dickinson^[128] donde dicho efecto se incorpora utilizando el valor del AUC de ritonavir de cada individuo. En ambos casos dicho proceder tiene un sentido menos fisiológico que añadiendo el efecto de la concentración de ritonavir en cada punto temporal para estimar el aclaramiento de atazanavir. Tal es así que Foissac y colaboradores a pesar de declarar un 16 % de variabilidad interindividual para el aclaramiento de atazanavir obtiene un 53 % de valor para el error proporcional y esto podría deberse a que exista un sesgo en la estimación de los parámetros cinéticos y por lo tanto a una sobrestimación del error residual. Por otra parte Schipani y colaboradores declaran un 70.1 % de variabilidad interindividual para el aclaramiento de atazanavir, una valor bastante superior al nuestro y probablemente pueda deberse a la incapacidad del modelo de explicar dicha variabilidad.

Solo Schipani y colaboradores^[198] habían utilizado una estrategia similar para describir las concentraciones plasmáticas de atazanavir cuando se administra conjuntamente con ritonavir pero en este caso se utilizó un modelo de efecto máximo (E_{max}) para describir el efecto de las concentraciones de RTV y el aclaramiento de atazanavir. En nuestro caso dicho efecto fue modelado utilizando una función exponencial ante la imposibilidad del modelo de estimar la inhibición máxima. Esto probablemente se deba a que los niveles de concentraciones de ritonavir de los pacientes incluidos en el estudio no eran lo suficientemente altos como para lograr la inhibición máxima de ritonavir en la función del CYP3A4. A pesar de que algunos autores han planteado que dicha inhibición máxima se puede alcanzar a dosis inferiores a las terapéuticas^[191] quizás el efecto inductor^[280] que ejerce el ATV sobre esta misma isoenzima pueda de cierta forma compensar el efecto inhibitorio que ejerce ritonavir. En cualquier caso, es importante recalcar que nuestro modelo predijo una reducción promedio del 18 % en el CL/F de atazanavir

cuando este se potenció con 100 mg de ritonavir. Este valor es similar al que se obtiene si se aplica el modelo descrito por Schipanni y colaboradores demostrando que las diferencias halladas en este caso en la farmacocinética de ritonavir, al parecer no debería tener un impacto significativo en la disposición de atazanavir. Este efecto es inferior al 45 % descrito por Foissac y colaboradores^[278] en niños y adolescentes. Sin embargo, como que estos autores no determinaron las concentraciones de ritonavir en su estudio, no podemos aclarar si la diferencia entre los dos estudios se debe a diferencias reales en la inhibición producida por ritonavir en adultos en comparación a niños y adolescentes, o si bien es debido a diferencias en la exposición de ritonavir en estas sub-poblaciones. En nuestro caso también se intentó modelar el efecto inhibitorio que podría ejercer ritonavir en el CYP3A4 a nivel de la pared intestinal, donde sería esperable observar un aumento de la biodisponibilidad de ATV, pero no se pudo detectar dicho efecto.

En nuestro modelo no incorporamos un tiempo de latencia para describir la farmacocinética de atazanavir o ritonavir porque los datos no lo permitieron. En cambio, utilizamos un modelo de compartimentos de tránsito como una función más flexible para describir esta parte del proceso y además, pudimos estimar el valor de la k_a . El modelo de tránsito asume que el retraso en el proceso de absorción es una consecuencia del paso del fármaco a través de una cadena de compartimentos conectados antes de alcanzar el sitio de absorción y resulta ser un modelo alternativo y más flexible cuando la introducción de un tiempo de latencia no describe propiamente el retraso observado en las concentraciones del fármaco.^[281] Por lo tanto, aunque el modelo descrito por estos autores^[125, 127, 128, 198, 278] y el presentado en nuestro trabajo es similar en lo concerniente a la farmacocinética de atazanavir, la absorción de ritonavir fue modelada de manera diferente. Probablemente esto se relaciona con el hecho de que los autores necesitaron incorporar en el modelo, un tiempo de latencia en la fase de absorción y fijar el valor de la constante de absorción (k_a).

Hasta donde tenemos conocimiento, nuestro estudio es el primero en mostrar que no hay diferencias en la farmacocinética de atazanavir cuando el fármaco se toma de noche o de día. Sin embargo este resultado debe interpretarse con cautela puesto que no podemos descartar la posibilidad de que debido al diseño de nuestro estudio, que refleja las condiciones clínicas de los pacientes antes mencionados, solo incluyó 16 pacientes que tomaron medicación durante la noche previa a la medida de sus concentraciones plasmáticas de atazanavir y ritonavir.

El parámetro asociado a una mayor variabilidad interindividual durante el desarrollo del modelo farmacocinético de atazanavir fue la constante de absorción, lo cual confirma los resultados de los estudios previos.^[125, 127, 128, 279] Las razones de esta alta variabilidad pudieran incluir la escasez de determinaciones plasmáticas de atazanavir en la fase de absorción, fluctuaciones en la adherencia al tratamiento^[279] y el posible efecto de la comida en el proceso de absorción del fármaco. Sólo controlamos la ingesta de comida el día de la extracción de las muestras de sangre en aquellos pacientes que tomaron su medicación en la mañana, pero no lo hicimos en las dosis administradas anteriormente

al día de la extracción, así como tampoco en aquellos pacientes que tomaron su medicación durante la noche. Se deberían realizar futuros estudios en los cuales la ingesta de comida esté controlada con el objetivo de determinar las causas de la alta variabilidad interindividual estimada en la fase de absorción de atazanavir, considerando especialmente los resultados obtenidos recientemente por Goutelle y colaboradores^[282] que indican que los pacientes tratados con atazanavir que fracasan al tratamiento con el fármaco tienen menores valores de k_a que aquellos que no lo hacen.

Algunos autores han descrito un incremento en el CL/F de atazanavir debido a la co-administración del fármaco con tenofovir en adultos^[283, 284] así como en niños y adolescentes,^[278] a pesar de que otros no han podido encontrar dicha relación.^[125, 127, 198] En nuestro estudio, 36 de los 38 pacientes que tomaban tenofovir como parte de su terapia ARV también tomaban atazanavir potenciado con ritonavir lo cual pudiera compensar el impacto de tenofovir en la farmacocinética de atazanavir e impedir explorar dicha interacción en nuestro modelo.

La disposición de ritonavir también se describió mediante un modelo monocompartmental con absorción y eliminación de primer orden, como se había hecho en estudios previos.^[198, 285, 286] Pero en nuestro caso utilizamos un modelo semi-mecánico de compartimentos de tránsito que ya se había empleado con anterioridad para describir el comienzo de la absorción variable de ritonavir.^[279] Teniendo en cuenta el valor de la constante de absorción estimada en nuestro modelo y el descrito cuando se co-administra con lopinavir o darunavir,^[285-287] la constante de absorción de ritonavir parece no verse afectada por el IP co-administrado. Por el contrario, el aclaramiento de ritonavir en presencia de atazanavir fue casi la mitad del valor obtenido para este parámetro cuando ritonavir se administra conjuntamente con lopinavir o darunavir, lo que provocó que las concentraciones de ritonavir en nuestro estudio fuera más altas.^[285-288] La diferencia en el valor del aclaramiento se puede atribuir probablemente al hecho de que lopinavir y darunavir se reconocen como inductores de varias isoenzimas hepáticas del grupo del citocromo P450,^[190] mientras que atazanavir solo actúa como inhibidor de las mismas. Aunque otros estudios han incluido la fibrosis hepática como una covariable responsable de parte de la variabilidad interindividual observada en el CL/F de ritonavir, la función hepática no resultó ser una covariable relevante en nuestro estudio probablemente debido a que no se incluyeron pacientes con fibrosis hepática avanzada.^[285]

La principal contribución de este estudio, es la descripción de manera simultánea de la farmacocinética de atazanavir y ritonavir mediante un modelo que permite simular diferentes pautas posológicas, y de este modo seleccionar y proponer la mejor combinación posible a administrar de atazanavir potenciado con ritonavir, teniendo presente el rango terapéutico propuesto para atazanavir. Este modelo además se podrá utilizar en la práctica clínica para predecir las concentraciones plasmáticas de atazanavir en los puntos temporales más habitualmente empleados para la monitorización de las concentraciones del fármaco en sangre, es decir entre 23 y 25 h tras la administración del fármaco, cuando no se puedan obtener dichas muestras, incluyendo a aquellos

pacientes que toman el fármaco en la noche. Además, dado el creciente interés en disminuir las dosis de antirretrovirales para atenuar la aparición de reacciones adversas, nuestro modelo se usó para predecir las concentraciones plasmáticas de atazanavir cuando se usan diferentes combinaciones de atazanavir potenciado con ritonavir. El modelo predijo que el 32.7 % de los pacientes que son tratados con atazanavir 400 mg sin potenciar con ritonavir administrado una vez al día, tendrían valores de concentraciones valle (C_{trough}) por debajo de la concentración mínima efectiva recomendada.^[71] Aunque esta predicción estuvo por debajo de los porcentajes observados en la práctica clínica^[72, 289, 290] debe tenerse en cuenta que las concentraciones que nosotros utilizamos para desarrollar el modelo farmacocinético no provinieron de la monitorización terapéutica de fármacos que se realiza como rutina en la práctica clínica, sino de un estudio de investigación clínica en el cual se presupone que la adherencia de los pacientes es mejor.^[291] Basados en las simulaciones realizadas utilizando el modelo creado, todos los regímenes estudiados de pautas de administración de una vez al día de atazanavir potenciado o no con ritonavir (ATV 400 mg, ATV 300 mg/RTV 100 mg, ATV 300 mg/RTV 50 mg, ATV 200 mg/RTV 100 mg) conducirían a menos de un 40 % de pacientes con valores de C_{trough} por debajo de la concentración mínima efectiva. La principal ventaja de las combinaciones no aprobadas de atazanavir potenciado con ritonavir (ATV 300 mg/RTV 50 mg y ATV 200 mg/RTV 100 mg ambas q.d.) es la expectativa de que el porcentaje de pacientes con valores de concentraciones valles por encima de 0.85 mg/L (relacionado con la toxicidad de atazanavir) pueda ser menor que el que se obtiene con el régimen actualmente recomendado de ATV 300 mg /RTV 100 mg. La segunda opción (ATV 200 mg/RTV 100 mg administrado una vez al día) sería la que nuestro modelo favorece debido a que el porcentaje predicho de pacientes con concentraciones de atazanavir potencialmente tóxicas sería solo del 16.64 %. Estos resultados apoyan sugerencias previas que exhortan el uso de estos regímenes de dosificación en la práctica clínica^[192, 198, 292] con el interés de disminuir los valores de concentración de bilirrubina y mejorar los perfiles lipídicos de los pacientes. Al mismo tiempo, estos resultados obtenidos mediante simulaciones farmacocinéticas poblacionales, benefician y refuerzan los resultados obtenidos en el estudio realizado en voluntarios sanos donde se respalda el uso de una dosis menor de ritonavir. Sin embargo, se deberían desarrollar ensayos clínicos para confirmar la eficacia y seguridad de estos regímenes de dosificación en pacientes. Con los regímenes posológicos de atazanavir sin potenciar administrado dos veces al día, se podría obtener un menor porcentaje de pacientes con valores de C_{trough} por debajo de 0.15 mg/L, pero estarían asociados a mayores tasas de pacientes con concentraciones valles por encima de 0.85 mg/L. Esta última estrategia de dosificación podría por lo tanto estar relacionada a un mayor riesgo de padecer niveles altos de bilirrubina no conjugada en plasma. De hecho, un estudio en el cual atazanavir se administró en dosis de 300 mg dos veces al día, se detuvo cuando se cuestionó la seguridad del estudio debido a reacciones adversas de grado 3-4 relacionadas con el aumento de la bilirrubina en los pacientes incluidos en el mismo.^[293] En un estudio reciente, Bonora y colaboradores^[74] no encontraron diferencias en las concentraciones de bilirrubina total y bilirrubina no conjugada, ni tampoco en el perfil lipídico, cuando se administró atazanavir 400 mg sin potenciar con ritonavir ya sea como una única dosis

diaria de 400 mg o como dos dosis de 200 mg dos veces al día. Basados en los resultados obtenidos en este estudio y las referencias previas no recomendamos la realización de ensayos clínicos futuros con regímenes posológicos de 300 o 200 mg de atazanavir potenciados con 100 ritonavir administrados dos veces al día.

Se sabe que la adherencia que indican los pacientes VIH+ puede ser mayor que la real y que por cotidianidad resulta complicado hacer referencia a una hora exacta de la ingesta de los fármacos antirretrovirales por los pacientes porque esta puede ser variable.^[294] Las concentraciones medidas en nuestro estudio son más altas que las medidas en los programas de monitorización de fármacos, por lo tanto, estamos convencidos de la buena adherencia al tratamiento por los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, no podemos descartar que parte del alto error residual que se obtiene con el modelo pueda ser debido a la falta de esta información en los datos. Un alto error residual puede tener impacto en las predicciones del modelo y deberán realizarse ensayos clínicos para determinar adecuadamente el mejor régimen de dosificación de atazanavir en pacientes (ATV 200 mg/RTV 100 mg ó ATV 300 mg/RTV 50 mg ambos administrados una vez al día).

Teniendo en cuenta los resultados en la farmacocinética tanto del estudio clínico como del estudio de modelado farmacocinético, y la seguridad y tolerabilidad demostradas, se puede especular que la administración conjunta de 50 mg de ritonavir con 300 mg de atazanavir pudiera contribuir a un beneficio clínico. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el primer estudio clínico i) se llevó a cabo en voluntarios sanos y no en pacientes VIH+ lo que no nos permite poder asegurar que la eficacia del tratamiento se vaya a mantener, ii) la duración del estudio fue de sólo 10 días y quizás los resultados de seguridad se podrían ver alterados, iii) los voluntarios no tomaron ninguna otra medicación durante el estudio por lo que no podemos excluir posibles interacciones que, aunque no se consideren clínicamente relevantes cuando atazanavir se potencia con 100 mg de ritonavir, al reducir la dosis de éste, podrían tener mayor repercusión en las concentraciones de atazanavir, y iv) ritonavir se administró en forma de solución oral, forma farmacéutica que no se utiliza habitualmente en pacientes adultos. Por otro lado, en el estudio llevado a cabo en pacientes i) la adherencia al tratamiento fue facilitada por los propios pacientes y por tanto puede ser mayor que la real, ii) no se hace referencia alguna a la hora exacta de la ingesta de los fármacos, y iii) probablemente la falta de información relativa al consumo de los fármacos provocara el alto valor del error residual asociado a la farmacocinética de ritonavir y esto puede tener un impacto negativo en las predicciones del modelo. Por lo tanto, proponemos realizar ensayos clínicos con dosis únicas diarias de 300 mg de atazanavir potenciado con 50 mg de ritonavir, o de 200 mg de atazanavir potenciado con 100 mg de ritonavir, realizados en pacientes, con variables de eficacia, durante largos períodos de tiempo y sería aconsejable además una estrecha vigilancia de las concentraciones plasmáticas de atazanavir especialmente en pacientes con experiencia ARV y con evidencia previa de resistencias parciales a los IPs para poder confirmar el beneficio clínico hipotetizado. Sólo recomendamos administrar una dosis de 50 mg de ritonavir junto con 300 mg de

atazanavir si se puede realizar una monitorización terapéutica de los niveles de atazanavir.

Aunque el grado de evidencia necesario para realizar un cambio de dosis de un fármaco es alto y requeriría de ensayos clínicos costosos y de larga duración, con las consecuentes modificaciones en las guías, los resultados de estos dos estudios son prometedores y deberían ser vistos como la base para conducir investigaciones más abarcadoras sobre el tema y de esta forma argumentar una posible reducción de la dosis de ritonavir o incluso de atazanavir en pacientes infectados por VIH, que beneficiaría a millones de pacientes.

Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

Estudio 1: Ritonavir boosting dose reduction from 100 to 50 mg does not change the atazanavir steady-state exposure in healthy volunteers.

- La potenciación de atazanavir con 50 o 100 mg de ritonavir es bioequivalente en estado de equilibrio estacionario en voluntarios sanos.
- La farmacocinética de ritonavir a dosis bajas de 50 o 100 mg usadas como potenciadoras de 300 mg de atazanavir es no lineal, lo que amplía el rango de no linealidad cinética descrito para este fármaco.
- La administración de 300 mg de atazanavir potenciado con ritonavir en dosis de 50 o 100 mg fue segura y bien tolerada, aunque la ocurrencia de acontecimientos adversos relacionados con el perfil lipídico fue mayor cuando atazanavir se potenció con 100 mg de ritonavir.

Estudio 2: Population pharmacokinetic modeling of the changes in atazanavir plasma clearance caused by ritonavir plasma concentrations in HIV-1 infected patients

- Se ha desarrollado y validado un modelo farmacocinético poblacional que describe simultáneamente las concentraciones de ritonavir y atazanavir en pacientes VIH+ y el efecto de las concentraciones de ritonavir en el aclaramiento de atazanavir mediante modelos de absorción de primer orden asociados a compartimentos de tránsito, disposición monocompartimental de ambos fármacos y una interacción de tipo exponencial de las concentraciones de ritonavir en el aclaramiento de atazanavir.
- Las combinaciones posológicas de atazanavir y ritonavir que proponemos basándonos en las simulaciones realizadas con el modelo desarrollado y que minimizan el porcentaje de pacientes con concentraciones de atazanavir al final del intervalo posológico fuera del margen terapéutico propuesto de entre 0.15 y 0.85mg/L son las pautas de ATV 300 mg/RTV 50 mg y ATV 200 mg/RTV 100 mg una vez al día.

La conclusión general del presente trabajo es que tal y como se hipotetizaba al comienzo, los actuales regímenes posológicos de atazanavir se pueden optimizar (reduciendo las dosis de éste o de ritonavir) asegurando mantener las concentraciones de atazanavir dentro del margen establecido como seguro y eficaz.

Bibliografía

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial de la Salud. *10 facts on HIV/AIDS*. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/facts/en/index2.html> [Último acceso Agosto 2016].
2. de Silva TI, Cotten M, Rowland-Jones SL. HIV-2: the forgotten AIDS virus. *Trends Microbiol.* 2008; 16(12):588-95.
3. Sepkale. Protease Inhibitors: A review. *Indian Drugs* 2013; 50(02):5-19.
4. Campbell S, Rein A. In vitro assembly properties of human immunodeficiency virus type 1 Gag protein lacking the p6 domain. *J Virol.* 1999; 73(3):2270-9.
5. Haseltine WA. Molecular biology of the human immunodeficiency virus type 1. *FASEB J.* 1991; 5(10):2349-60.
6. Kawamura T, Koyanagi Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Yamashita A, et al. Significant virus replication in Langerhans cells following application of HIV to abraded skin: relevance to occupational transmission of HIV. *J Immunol.* 2008; 180(5):3297-304.
7. Burg D, Rong L, Neumann AU, Dahari H. Mathematical modeling of viral kinetics under immune control during primary HIV-1 infection. *J Theor Biol.* 2009; 259(4):751-9.
8. Overbaugh J, Morris L. The Antibody Response against HIV-1. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2(1):a007039.
9. Tomaras GD, Yates NL, Liu P, Qin L, Fouda GG, et al. Initial B-cell responses to transmitted human immunodeficiency virus type 1: virion-binding immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies followed by plasma anti-gp41 antibodies with ineffective control of initial viremia. *J Virol.* 2008; 82(24):12449-63.
10. Forbi JC, Forbi TD, Agwale SM. Estimating the time period between infection and diagnosis based on CD4+ counts at first diagnosis among HIV-1 antiretroviral naive patients in Nigeria. *J Infect Dev Ctries.* 2010; 4(10):662-7.
11. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *The New England journal of medicine.* 1993; 328(5):327-35.
12. Huang X, Chen H, Li W, Li H, Jin X, et al. Precise determination of time to reach viral load set point after acute HIV-1 infection. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2012; 61(4):448-54.
13. Weiss RA. Special anniversary review: twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152(2):201-10.
14. Yanik EL, Tamburro K, Eron JJ, Damania B, Napravnik S, et al. Recent cancer incidence trends in an observational clinical cohort of HIV-infected patients in the US, 2000 to 2011. *Infect Agent Cancer.* 2013; 8(1):18.
15. Lacombe JM, Boue F, Grabar S, Viget N, Gzaignes S, et al. Risk of Kaposi sarcoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Aids.* 2013; 27(4):635-43.

16. Maskew M, Fox MP, van Cutsem G, Chu K, Macphail P, et al. Treatment response and mortality among patients starting antiretroviral therapy with and without Kaposi sarcoma: a cohort study. *PloS one*. 2013; 8(6):e64392.
17. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2016 Aug 12.
18. Landman R, Damond F, Gerbe J, Brun-Vezinet F, Yeni P, et al. Immunovirological and therapeutic follow-up of HIV-1/HIV-2-dually seropositive patients. *Aids*. 2009; 23(3):426-8.
19. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011; 52(6):780-7.
20. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013; 382(9903):1525-33.
21. Blumenthal R, Durell S, Viard M. HIV entry and envelope glycoprotein-mediated fusion. *J Biol Chem*. 2012; 287(49):40841-9.
22. Wyatt R, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*. 1998; 280(5371):1884-8.
23. Clapham PR, McKnight A. HIV-1 receptors and cell tropism. *Br Med Bull*. 2001; 58:43-59.
24. Este JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet*. 2007; 370(9581):81-8.
25. Mougel M, Houzet L, Darlix JL. When is it time for reverse transcription to start and go? *Retrovirology*. 2009; 6:24.
26. Peliska JA, Benkovic SJ. Mechanism of DNA strand transfer reactions catalyzed by HIV-1 reverse transcriptase. *Science*. 1992; 258(5085):1112-8.
27. Raghavendra NK, Shkriabai N, Graham R, Hess S, Kvaratskhelia M, et al. Identification of host proteins associated with HIV-1 preintegration complexes isolated from infected CD4+ cells. *Retrovirology*. 2010; 7:66.
28. Sherrill-Mix S, Lewinski MK, Famiglietti M, Bosque A, Malani N, et al. HIV latency and integration site placement in five cell-based models. *Retrovirology*. 2013; 10:90.
29. Van Lint C, Bouchat S, Marcello A. HIV-1 transcription and latency: an update. *Retrovirology*. 2013; 10:67.
30. Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Sundquist WI. The structural biology of HIV assembly. *Curr Opin Struct Biol*. 2008; 18(2):203-17.
31. Ivanchenko S, Godinez WJ, Lampe M, Krausslich HG, Eils R, et al. Dynamics of HIV-1 assembly and release. *PLoS Pathog*. 2009; 5(11):e1000652.
32. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev*. 2016; 16(2):75-89.
33. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *Aids*. 2011; 25(7):885-97.

34. AIDSInfo, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. 2016. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> [Último acceso Agosto 2016].
35. European AIDS Clinical Society. EACS, *European Guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe*. Disponible en: <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> [Último acceso Agosto 2016].
36. Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional de SIDA, *Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana*. (Actualización Enero 2016). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf> [Último acceso Agosto 2016].
37. Wensing AM, van Maarseveen NM, Nijhuis M. Fifteen years of HIV Protease Inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res.* 2010; 85(1):59-74.
38. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Soriano V. HIV protease inhibitors: recent clinical trials and recommendations on use. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(10):1615-29.
39. Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med.* 2011; 43(5):375-88.
40. Lu Z. Second generation HIV protease inhibitors against resistant virus. *Expert Opin Drug Discov.* 2008; 3(7):775-86.
41. van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, Meenhorst PL, Lange JM, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. *Antiviral therapy.* 2001; 6(4):201-29.
42. Gatell J. Nueva generación de inhibidores de la proteasa del VIH. *Eidon.* 2005; (17):3-5.
43. Scott JD. Simplifying the treatment of HIV infection with ritonavir-boosted protease inhibitors in antiretroviral-experienced patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(8):809-15.
44. Bristol-Myers, S.C. *REYATAZ. (atazanavir sulfate) capsules. Highlights of prescribing information*. Disponible en : http://packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf [Último acceso Agosto 2016].
45. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, Guo Q, Stock DA, et al. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2000; 44(8):2093-9.
46. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. *Drugs.* 2003; 63(16):1679-93.
47. Zhu L, Liao S, Child M, Zhang J, Persson A, et al. Pharmacokinetics and inhibitory quotient of atazanavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in HIV-infected, treatment-naive patients who participated in the CASTLE Study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2012; 67(2):465-8.
48. Parienti JJ, Barrail-Tran A, Duval X, Nembot G, Descamps D, et al. Adherence profiles and therapeutic responses of treatment-naive HIV-infected patients starting boosted

- atazanavir-based therapy in the ANRS 134-COPHAR 3 trial. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013; 57(5):2265-71.
49. Bertz RJ, Persson A, Chung E, Zhu L, Zhang J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atazanavir-containing antiretroviral regimens, with or without ritonavir, in patients who are HIV-positive and treatment-naive. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(3):284-94.
 50. Rutstein RM, Samson P, Fenton T, Fletcher CV, Kiser JJ, et al. Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(2):162-7.
 51. Teofilo E, Rocha-Pereira N, Kuhlmann B, Antela A, Knechten H, et al. Long-Term Efficacy, Tolerability, and Renal Safety of Atazanavir/Ritonavir-based Antiretroviral Therapy in a Cohort of Treatment-Naive Patients with HIV-1 Infection: the REMAIN Study. *HIV Clin Trials*. 2016; 17(1):17-28.
 52. Giacomelli A, Oreni L, Franzetti M, Di Cristo V, Colella E, et al. Factors involved in continuance of atazanavir-based regimens: Results from a cohort of HIV1-positive patients. *Antiviral Res*. 2016; 129:52-7.
 53. Elion R, Dejesus E, Sension M, Berger D, Towner W, et al. Once-daily abacavir/lamivudine and ritonavir-boosted atazanavir for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral-naive patients: a 48-week pilot study. *HIV Clin Trials*. 2008; 9(3):152-63.
 54. Tremblay C, Trottier B, Rachlis A, Baril JG, Loutfy M, et al. Treatment durability, effectiveness, and safety with atazanavir/ritonavir-based HAART regimen in treatment-naive HIV-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2011; 12(3):151-60.
 55. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2010; 53(3):323-32.
 56. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004; 36(5):1011-9.
 57. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011; 154(7):445-56.
 58. Puls RL, Srasuebku P, Petoumenos K, Boesecke C, Duncombe C, et al. Efavirenz versus boosted atazanavir or zidovudine and abacavir in antiretroviral treatment-naive, HIV-infected subjects: week 48 data from the Altair study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010; 51(7):855-64.
 59. Imaz A, Llibre JM, Navarro J, Curto J, Clotet B, et al. Effectiveness of efavirenz compared with ritonavir-boosted protease-inhibitor-based regimens as initial therapy for patients with plasma HIV-1 RNA above 100,000 copies/ml. *Antiviral therapy*. 2014; 19(6):569-77.
 60. Postorino MC, Prospero M, Quiros-Roldan E, Maggiolo F, Di Giambenedetto S, et al. Use of efavirenz or atazanavir/ritonavir is associated with better clinical outcomes of HAART

- compared to other protease inhibitors: routine evidence from the Italian MASTER Cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(4):386 e1-9.
61. Miro JM, Manzardo C, Ferrer E, Lonca M, Guardo AC, et al. Immune Reconstitution in Severely Immunosuppressed Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients Starting Efavirenz, Lopinavir-Ritonavir, or Atazanavir-Ritonavir Plus Tenofovir/Emtricitabine: Final 48-Week Results (The Advanz-3 Trial). *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2015; 69(2):206-15.
 62. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015; 60(12):1842-51.
 63. Slama L, Landman R, Assoumou L, Benalycherif A, Samri A, et al. Efficacy and safety of once-daily ritonavir-boosted atazanavir or darunavir in combination with a dual nucleos(t)ide analogue backbone in HIV-1-infected combined ART (cART)-naive patients with severe immunosuppression: a 48 week, non-comparative, randomized, multicentre trial (IMEA 040 DATA trial). *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2016; 71(8):2252-61.
 64. Jansen K, Sonnerborg A, Brockmeyer N, Thalme A, Svedhem V, et al. Long-term efficacy and safety of atazanavir/ritonavir treatment in a real-life cohort of treatment-experienced patients with HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(3):564-73.
 65. Svedhem-Johansson V, Pugliese P, Brockmeyer NH, Thalme A, Michalik C, et al. Long-term gender-based outcomes for atazanavir/ritonavir (ATV/r)- containing regimens in treatment-experienced patients with HIV. *Curr HIV Res.* 2013; 11(4):333-41.
 66. Cuzin L, Flandre P, Pugliese P, Duvivier C, Yazdanpanah Y, et al. Atazanavir in patients with persistent viral replication despite HAART: results from the French prospective NADIS cohort. *HIV Clin Trials.* 2008; 9(3):147-51.
 67. Piketty C, Gerard L, Chazallon C, Marcelin AG, Clavel F, et al. Salvage therapy with atazanavir/ritonavir combined to tenofovir in HIV-infected patients with multiple treatment failures: randomized ANRS 107 trial. *Antiviral therapy.* 2006; 11(2):213-21.
 68. AIDSinfo. *Glosary. Regimen Simplification.* 2016; Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/education-materials/glossary/3287/regimen-simplification>. [Último acceso Agosto 2016]
 69. Lambert-Niclot S, Machouf N, Peytavin G, Soulie C, Wirden M, et al. Pharmacokinetics, protein-binding-adjusted inhibitory quotients for atazanavir/ritonavir 300/100 mg in treatment-naive HIV-infected patients. *HIV Med.* 2010; 11(10):666-9.
 70. Walmsley S. Protease inhibitor-based regimens for HIV therapy: safety and efficacy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2007; 45 Suppl 1:S5-13; quiz S28-31.
 71. Gonzalez de Requena, D., et al., *Atazanavir Trough is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range*, in *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* 2005: Boston. Massachusetts. Abstract 645
 72. Molto J, Santos JR, Valle M, Miranda C, Miranda J, et al. Monitoring atazanavir concentrations with boosted or unboosted regimens in HIV-infected patients in routine clinical practice. *Ther Drug Monit.* 2007; 29(5):648-51.

73. Malan DR, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naive patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2008; 47(2):161-7.
74. Bonora S, Rusconi S, Calcagno A, Bracchi M, Vigano O, et al. Successful pharmacogenetics-based optimization of unboosted atazanavir plasma exposure in HIV-positive patients: a randomized, controlled, pilot study (the REYAGEN study). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015; 70(11):3096-9.
75. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, Edelstein H, Zhao HH, et al. Simplification to abacavir/lamivudine + atazanavir maintains viral suppression and improves bone and renal biomarkers in ASSURE, a randomized, open label, non-inferiority trial. *PloS one*. 2014; 9(5):e96187.
76. Carbone A, Galli L, Bigoloni A, Bossolasco S, Guffanti M, et al. Unboosted atazanavir with lamivudine/emtricitabine for patients with long-lasting virological suppression. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):19811.
77. Soriano V, Garcia-Gasco P, Vispo E, Ruiz-Sancho A, Blanco F, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 61(1):200-5.
78. Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009; 51(1):29-36.
79. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, et al. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007; 44(11):1484-92.
80. Moyle GJ, Andrade-Villanueva J, Girard PM, Antinori A, Salvato P, et al. A randomized comparative 96-week trial of boosted atazanavir versus continued boosted protease inhibitor in HIV-1 patients with abdominal adiposity. *Antiviral therapy*. 2012; 17(4):689-700.
81. Burgos J, Crespo M, Falco V, Curran A, Navarro J, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012; 67(10):2479-86.
82. Casado JL, de la Calle C, del Palacio M, Perez-Elias MJ, Moreno A, et al. Short communication: lamivudine plus a boosted-protease inhibitor as simplification strategy in HIV-infected patients: proof of concept. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013; 29(3):588-91.
83. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Colafigli M, Ciccarelli N, Farina S, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013; 68(6):1364-72.

84. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(7):775-84.
85. Mondì A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D'Avino A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015; 70(6):1843-9.
86. Latini A, Fabbiani M, Borghi V, Sterrantino G, Giannetti A, et al. Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter observational study. *BMC Infect Dis*. 2016; 16(1):401.
87. Zaccarelli M, Fabbiani M, Pinnetti C, Borghi V, Giannetti A, et al. Switching to boosted protease inhibitor plus a second antiretroviral drug (dual therapy) for treatment simplification: a multicenter analysis. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):19802.
88. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, Pokrovsky V, Lazzarin A, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antiviral therapy*. 2010; 15(7):993-1002.
89. Bonora S, Calcagno A, Vigano O, Bigliano P, Marinaro L, et al. Efficacy, tolerability and virological consequences of long-term use of unboosted atazanavir plus 2 NRTIs in HIV-infected patients. *Curr HIV Res*. 2014; 12(5):339-46.
90. Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006; 296(7):806-14.
91. Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *The Journal of infectious diseases*. 2009; 199(6):866-71.
92. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007; 44(4):417-22.
93. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: 48-week efficacy and safety results. *Aids*. 2014; 28(15):2269-79.
94. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *Aids*. 2007; 21(10):1309-15.
95. Perez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Current opinion in infectious diseases*. 2011; 24(1):7-11.
96. Spagnuolo V, Galli L, Bigoloni A, Nozza S, Monforte A, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: 96-week analysis results of the MODAT study. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):19806.
97. Galli L, Spagnuolo V, Bigoloni A, D'Arminio Monforte A, Montella F, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy: 96 week efficacy, safety and bone mineral density

- from the MODAt randomized trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2016; 71(6):1637-42.
98. Landman R, Capitant C, Descamps D, Chazallon C, Peytavin G, et al. Efficacy and safety of ritonavir-boosted dual protease inhibitor therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: the ZIP ANRS 127 study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009; 64(1):118-25.
 99. Rusconi S, Giacomet V, Mameli C, Vigano A, Vigano O, et al. Efficacy and safety of a dual boosted protease inhibitor-based regimen, atazanavir and fosamprenavir/ritonavir, against HIV: experience in a pediatric population. *BMC Infect Dis*. 2012; 12:179.
 100. Rampling T, Nelson M. Clinical utility and long-term use of atazanavir in the treatment of HIV-1 infection. *Virus Adaptation and Treatment*. 2011; 3:25-34.
 101. Johnson VA, Calvez V, Gunthard HF, Paredes R, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013. *Top Antivir Med*. 2013; 21(1):6-14.
 102. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, et al. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *The Journal of infectious diseases*. 2004; 189(10):1802-10.
 103. de Mendoza C, Garrido C, Corral A, Ramirez-Olivencia G, Jimenez-Nacher I, et al. Changing rates and patterns of drug resistance mutations in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(7):879-85.
 104. Sista P, Wasikowski B, Lecocq P, Pattery T, Bachelier L. The HIV-1 protease resistance mutation I50L is associated with resistance to atazanavir and susceptibility to other protease inhibitors in multiple mutational contexts. *J Clin Virol*. 2008; 42(4):405-8.
 105. Rhee SY, Taylor J, Fessel WJ, Kaufman D, Towner W, et al. HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(10):4253-61.
 106. Morand-Joubert L, Charpentier C, Poizat G, Chene G, Dam E, et al. Low genetic barrier to large increases in HIV-1 cross-resistance to protease inhibitors during salvage therapy. *Antiviral therapy*. 2006; 11(2):143-54.
 107. Giuntini R, Martinelli C, Ricci E, Vichi F, Gianelli E, et al. Efficacy and safety of boosted and unboosted atazanavir-containing antiretroviral regimens in real life: results from a multicentre cohort study. *HIV Med*. 2010; 11(1):40-5.
 108. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaudo HJ, Ofotokun I, Na LH, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014; 161(7):461-71.
 109. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004; 38 Suppl 2:S90-7.
 110. Stebbing J, Bower M, Holmes P, Gazzard B, Nelson M. A single centre cohort experience with a new once daily antiretroviral drug. *Postgrad Med J*. 2006; 82(967):343-6.
 111. Zhang D, Chando TJ, Everett DW, Patten CJ, Dehal SS, et al. In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the

- relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2005; 33(11):1729-39.
112. Rivas P, Morello J, Garrido C, Rodriguez-Novoa S, Soriano V. Role of atazanavir in the treatment of HIV infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5(1):99-116.
 113. Sanne I, Piliero P, Squires K, Thiry A, Schnittman S. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2003; 32(1):18-29.
 114. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, Phanuphak P, Percival L, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *Aids*. 2003; 17(18):2603-14.
 115. Sension M, Andrade Neto JL, Grinsztejn B, Molina JM, Zavala I, et al. Improvement in lipid profiles in antiretroviral-experienced HIV-positive patients with hyperlipidemia after a switch to unboosted atazanavir. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009; 51(2):153-62.
 116. Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondo PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013; 59(2):186-98.
 117. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *Aids*. 2006; 20(14):1813-21.
 118. Stanley TL, Joy T, Hadigan CM, Liebau JG, Makimura H, et al. Effects of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on muscle glucose uptake and visceral fat in HIV-infected patients. *Aids*. 2009; 23(11):1349-57.
 119. Swainston Harrison T, Scott LJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2005; 65(16):2309-36.
 120. O'Mara E, Mummaneni V, Randall D, et al. BMS-232632: a summary of multiple dose pharmacokinetic, food effect and drug interaction studies in healthy subjects. Presented at: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2000: San Diego. CA. Abstract 504.
 121. Zeldin RK, Petruschke RA. Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2004; 53(1):4-9.
 122. Bocedi A, Notaril S, Narciso P, Bolli A, Fasano M, et al. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin. *IUBMB life*. 2004; 56(10):609-14.
 123. Barrail-Tran A, Mentre F, Cosson C, Piketty C, Chazallon C, et al. Influence of alpha-1 glycoprotein acid concentrations and variants on atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients included in the ANRS 107 trial. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54(2):614-9.
 124. Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, Alston-Smith B, Koletar SL, et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007; 51(9):3104-10.

125. Colombo S, Buclin T, Cavassini M, Decosterd LA, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50(11):3801-8.
126. Boffito M, Else L, Back D, Taylor J, Khoo S, et al. Pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir once daily and lopinavir/ritonavir twice and once daily over 72 h following drug cessation. *Antiviral therapy*. 2008; 13(7):901-7.
127. Solas C, Gagnieu MC, Ravaux I, Drogoul MP, Lafeuillade A, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(6):670-3.
128. Dickinson L, Boffito M, Back D, Waters L, Else L, et al. Population pharmacokinetics of ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients and healthy volunteers. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009; 63(6):1233-43.
129. Robillard KR, Chan GN, Zhang G, la Porte C, Cameron W, et al. Role of P-glycoprotein in the distribution of the HIV-protease inhibitor, atazanavir, in the brain and male genital tract. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58(3):1713-22.
130. Randall D, Agarwala S, Mummaneni V. Tissue compartment concentrations of atazanavir in cerebrospinal fluid, seminal fluid and plasma in HIV+ subjects. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Diego. CA. 2002.
131. Bentue-Ferrer D, Arvieux C, Tribut O, Ruffault A, Bellissant E. Clinical pharmacology, efficacy and safety of atazanavir: a review. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2009; 5(11):1455-68.
132. van Leeuwen E, Ter Heine R, van der Veen F, Repping S, Beijnen JH, et al. Penetration of atazanavir in seminal plasma of men infected with human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007; 51(1):335-7.
133. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo F, Airoidi M, Frigerio L, et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *Aids*. 2007; 21(18):2409-15.
134. Wempe MF, Anderson PL. Atazanavir metabolism according to CYP3A5 status: an in vitro-in vivo assessment. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2011; 39(3):522-7.
135. ter Heine R, Hillebrand MJ, Rosing H, van Gorp EC, Mulder JW, et al. Identification and profiling of circulating metabolites of atazanavir, a HIV protease inhibitor. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009; 37(9):1826-40.
136. Achenbach CJ, Darin KM, Murphy RL, Katlama C. Atazanavir/ritonavir-based combination antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection in adults. *Future virology*. 2011; 6(2):157-77.
137. Janneh O, Anwar T, Jungbauer C, Kopp S, Khoo SH, et al. P-glycoprotein, multidrug resistance-associated proteins and human organic anion transporting polypeptide influence the intracellular accumulation of atazanavir. *Antiviral therapy*. 2009; 14(7):965-74.
138. Perloff ES, Duan SX, Skolnik PR, Greenblatt DJ, von Moltke LL. Atazanavir: effects on P-glycoprotein transport and CYP3A metabolism in vitro. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2005; 33(6):764-70.

139. O'Mara, *BMS-232632: single oral dose safety and pharmacokinetic study in healthy volunteers*. 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. California. USA, 1998. Abstract I-242.
140. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, et al. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50(10):3336-42.
141. Winston A, Bloch M, Carr A, Amin J, Mallon PW, et al. Atazanavir trough plasma concentration monitoring in a cohort of HIV-1-positive individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005; 56(2):380-7.
142. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *The Journal of infectious diseases*. 2007; 195(7):973-9.
143. Croom KF, Dhillon S, Keam SJ. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. 2009; 69(8):1107-40.
144. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, et al. A pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 62(6):1356-64.
145. AIDSinfo, *Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States*. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf> [Último acceso Agosto 2016].
146. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med*. 2011; 12(9):570-9.
147. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antiviral therapy*. 2013; 18(3):361-75.
148. Kiser JJ, Rutstein RM, Samson P, Graham B, Aldrovandi G, et al. Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *Aids*. 2011; 25(12):1489-96.
149. Anderson PL, Aquilante CL, Gardner EM, Predhomme J, McDanel P, et al. Atazanavir pharmacokinetics in genetically determined CYP3A5 expressors versus non-expressors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009; 64(5):1071-9.
150. Ofotokun I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med*. 2007; 4(2):106-19.
151. von Hentig N, Babacan E, Lennemann T, Knecht G, Carlebach A, et al. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related co-factors. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 62(3):579-82.
152. Loutfy MR, Walmsley SL, Klein MB, Raboud J, Tseng AL, et al. Factors affecting antiretroviral pharmacokinetics in HIV-infected women with virologic suppression on combination antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:256.

153. Schoen JC, Erlandson KM, Anderson PL. Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2013; 9(5):573-88.
154. Kile DA, MaWhinney S, Aquilante CL, Rower JE, Castillo-Mancilla JR, et al. A population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis of atazanavir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(10):1227-34.
155. Bristol-Myers, S.C. *BMS-232632: atazanavir briefing document*. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3950B1_01_bristolmyerssquibb-atazanavir.pdf [Último acceso Agosto 2016].
156. King JR, Wynn H, Brundage R, Acosta EP. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2004; 43(5):291-310.
157. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther*. 2016; 99(4):363-9.
158. Krishna G, Moton A, Ma L, Martinho M, Seiberling M, et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of atazanavir alone and with ritonavir or with efavirenz in healthy adult volunteers. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009; 51(4):437-44.
159. Insite, H. *Database of Antiretroviral Drug Interactions. All interactions with Reyataz*. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02¶m=10&post=4#240> [Último acceso Agosto 2016].
160. Ogawa R, Echizen H. Clinically significant drug interactions with antacids: an update. *Drugs*. 2011; 71(14):1839-64.
161. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clinical pharmacokinetics*. 2010; 49(8):509-33.
162. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med*. 2007; 20(4):411-6.
163. FDA. *Norvir formulations*. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=NORVIR> [Último acceso Agosto 2016].
164. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, Hurley AM, Hsu A, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*. 1995; 333(23):1534-9.
165. Shafran SD, Mashinter LD, Roberts SE. The effect of low-dose ritonavir monotherapy on fasting serum lipid concentrations. *HIV Med*. 2005; 6(6):421-5.
166. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, De Pascalis C, Bassetti M, et al. The relationship between ritonavir plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitoring. *Aids*. 1999; 13(15):2083-9.
167. Denissen JF, Grabowski BA, Johnson MK, Buko AM, Kempf DJ, et al. Metabolism and disposition of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in rats, dogs, and humans. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1997; 25(4):489-501.

168. Jackson A, Taylor S, Boffito M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug interactions involving HIV-1 protease inhibitors. *AIDS Rev.* 2004; 6(4):208-17.
169. Cooper CL, van Heeswijk RP, Gallicano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2003; 36(12):1585-92.
170. Hill A, Balkin A. Risk factors for gastrointestinal adverse events in HIV treated and untreated patients. *AIDS Rev.* 2009; 11(1):30-8.
171. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV Clin Trials.* 2009; 10(1):1-12.
172. Gallant JE. Protease-inhibitor boosting in the treatment-experienced patient. *AIDS Rev.* 2004; 6(4):226-33.
173. Cahn P, Sued O. Boosting HIV treatment options: good news, new challenges. *The Journal of infectious diseases.* 2013; 208(1):4-6.
174. ClinicalTrials.gov. *Bioequivalence (BE) Study of Individual Atazanavir and Cobicistat Compared to Atazanavir in Fixed Dose Combination With Cobicistat (AtazanavirBE)*; Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837719?term=cobicistat+atazanavir&rank=1> [Último acceso Agosto 2016].
175. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *The Journal of infectious diseases.* 2013; 208(1):32-9.
176. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet.* 2012; 379(9835):2439-48.
177. Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF, McDonald E, Vasavanonda S, et al. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1995; 92(7):2484-8.
178. Danner SA, Carr A, Leonard JM, Lehman LM, Gudiol F, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. The New England journal of medicine.* 1995; 333(23):1528-33.
179. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, et al. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res.* 2010; 175(1-2):47-53.
180. Abbott Laboratories. *NORVIR. Highlights on prescribing information.* Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022417s008,020659s0571b1.pdf [Último acceso Agosto 2016].
181. Arnaiz JA, Mallolas J, Podzamczar D, Gerstoft J, Lundgren JD, et al. Continued indinavir versus switching to indinavir/ritonavir in HIV-infected patients with suppressed viral load. *Aids.* 2003; 17(6):831-40.

182. Shafi T, Choi MJ, Racusen LC, Spacek LA, Berry C, et al. Ritonavir-induced acute kidney injury: kidney biopsy findings and review of literature. *Clin Nephrol.* 2011; 75 Suppl 1:60-4.
183. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Lamm JE, Cavanaugh JH, et al. Effect of fluoxetine on pharmacokinetics of ritonavir. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1998; 42(12):3107-12.
184. Hulskotte EG, Feng HP, Xuan F, van Zutven MG, Treitel MA, et al. Pharmacokinetic interactions between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, darunavir, and lopinavir. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2013; 56(5):718-26.
185. Chittick GE, Zong J, Blum MR, Sorbel JJ, Begley JA, et al. Pharmacokinetics of tenofovir disoproxil fumarate and ritonavir-boosted saquinavir mesylate administered alone or in combination at steady state. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2006; 50(4):1304-10.
186. Taylor S, Back DJ, Drake SM, Workman J, Reynolds H, et al. Antiretroviral drug concentrations in semen of HIV-infected men: differential penetration of indinavir, ritonavir and saquinavir. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 200; 48(3):351-4.
187. Hsu A, Granneman GR, Witt G, Locke C, Denissen J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1997; 41(5):898-905.
188. Kageyama M, Namiki H, Fukushima H, Terasaka S, Togawa T, et al. Effect of chronic administration of ritonavir on function of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein in rats. *Biol Pharm Bull.* 2005; 28(1):130-7.
189. Kharasch ED, Mitchell D, Coles R, Blanco R. Rapid clinical induction of hepatic cytochrome P4502B6 activity by ritonavir. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2008; 52(5):1663-9.
190. Rathbun RC, Liedtke MD. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics.* 2011; 3(4):745-81.
191. Mathias AA, West S, Hui J, Kearney BP. Dose-response of ritonavir on hepatic CYP3A activity and elvitegravir oral exposure. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(1):64-70.
192. Avihingsanon A, van der Lugt J, Kerr SJ, Gorowara M, Chanmano S, et al. A low dose of ritonavir-boosted atazanavir provides adequate pharmacokinetic parameters in HIV-1-infected Thai adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(4):402-8.
193. Molto J, Valle M, Santos JR, Miranda C, Cedeno S, et al. Efficacy and safety of ritonavir dose reduction based on the tipranavir inhibitory quotient in HIV-infected patients on salvage antiretroviral therapy with tipranavir/ritonavir. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010; 26(11):1191-6.
194. van der Lugt J, Gorowara M, Avihingsanon A, Burger D, Ananworanich J, et al. Reducing the boosting dose of ritonavir does not affect saquinavir plasma concentrations in HIV-1-infected individuals. *Aids.* 2009; 23(9):1176-9.

195. Hill A, van der Lugt J, Sawyer W, Boffito M. How much ritonavir is needed to boost protease inhibitors? Systematic review of 17 dose-ranging pharmacokinetic trials. *Aids*. 2009; 23(17):2237-45.
196. Alexander, G., M. Harris, and R. Joy, *Effect on atazanavir (ATV) and ritonavir (RTV) plasma levels of increasing ATV/rtv daily dosing from 300/100 mg to 300/200 mg and 400/200 mg* t.l.W.o.C.P.o.H. Therapy, Editor. 2005, Abstract 91. Poster 8.3: Quebec.
197. Hill A, Khoo S, Boffito M, Back D. Should we switch to a 50-mg boosting dose of ritonavir for selected protease inhibitors? *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2011; 58(5):e137-8.
198. Schipani A, Dickinson L, Boffito M, Austin R, Owen A, et al. Simultaneous population pharmacokinetic modelling of atazanavir and ritonavir in HIV-infected adults and assessment of different dose reduction strategies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2013; 62(1):60-6.
199. Hill A. Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013; 8(1):34-40.
200. Wagner JG. History of pharmacokinetics. *Pharmacology & therapeutics*. 1981; 12(3):537-62.
201. Domenech, J., J. Martínez, and J. Plá, *Biofarmacia y Farmacocinética* 1a ed. Biofarmacia y Farmacocinética ed. J.D. Berrozpe, J.M. Lanao, and J.P. Delfina. 1997: Editorial Sintesis SA.
202. Veng-Pedersen P. Noncompartmentally-based pharmacokinetic modeling. *Advanced drug delivery reviews*. 2001; 48(2-3):265-300.
203. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011; 51:45-73.
204. Gillespie WR. Noncompartmental versus compartmental modelling in clinical pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*. 1991; 20(4):253-62.
205. Gastl G, Dittrich C. Standard Operating Procedures for clinical trials of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research--EWIV. Preface. *Onkologie*. 2003; 26 Suppl 6:IX.
206. Nestorov I. Whole-body physiologically based pharmacokinetic models. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2007; 3(2):235-49.
207. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2012;1:e6.
208. Yates JW, Jones RD, Walker M, Cheung SY. Structural identifiability and indistinguishability of compartmental models. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2009; 5(3):295-302.
209. Zhou Q, Gallo JM. The pharmacokinetic/pharmacodynamic pipeline: translating anticancer drug pharmacology to the clinic. *AAPS J*. 2011; 13(1):111-20.
210. Cobelli C, Toffolo G. Compartmental vs. noncompartmental modeling for two accessible pools. *Am J Physiol*. 1984; 247(3 Pt 2):R488-96.
211. DiStefano JJ, 3rd. Noncompartmental vs. compartmental analysis: some bases for choice. *Am J Physiol*. 1982; 243(1):R1-6.

212. Hnatkova K, Malik M. Concepts of the compartmental analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993; 16(12):2301-4.
213. Bouzom F, Walther B. Pharmacokinetic predictions in children by using the physiologically based pharmacokinetic modelling. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008; 22(6):579-87.
214. Khalil F, Laer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:907461.
215. Shardlow CE, Generaux GT, Patel AH, Tai G, Tran T, et al. Impact of physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation in drug development. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2013; 41(12):1994-2003.
216. Theil FP, Guentert TW, Haddad S, Poulin P. Utility of physiologically based pharmacokinetic models to drug development and rational drug discovery candidate selection. *Toxicol Lett.* 2003; 138(1-2):29-49.
217. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, Liu Q, Bullock JM, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(2):259-67.
218. Jones HM, Gardner IB, Collard WT, Stanley PJ, Oxley P, et al. Simulation of human intravenous and oral pharmacokinetics of 21 diverse compounds using physiologically based pharmacokinetic modelling. *Clinical pharmacokinetics.* 2011; 50(5):331-47.
219. Poulin P, Jones HM, Jones RD, Yates JW, Gibson CR, et al. PhRMA CPCDC initiative on predictive models of human pharmacokinetics, part 1: Goals, properties of the PhRMA dataset, and comparison with literature datasets. *J Pharm Sci.* 2011 Apr 26.
220. Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage. *Comput Biomed Res.* 1972; 5(5):411-59.
221. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1980; 8(6):553-71.
222. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetic Biopharm.* 1981;9 (5):635-51.
223. Steimer JL, Mallet A, Golmard JL, Boisvieux JF. Alternative approaches to estimation of population pharmacokinetic parameters: comparison with the nonlinear mixed-effect model. *Drug Metab Rev.* 1984; 15(1-2):265-92.
224. Zhao Y, Duan JL, Wu XM, Jiang JY, Lu W, et al. Two-stage analysis of pharmacokinetics of sufentanil administered by target-controlled infusion in Chinese patients. *Chinese medical journal.* 2009; 122(17):1979-84.
225. A Gastl G, Berdel W, Edler L et al. *SOP 13: Pharmacokinetic data analysis.* In: Standard Operating Procedures for clinical trials of the CESAR (Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV). *Onkologie*, 2003. 26 Suppl 6: p. 56-9.
226. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev.* 1984; 15(1-2):153-71.

227. Wahlby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *AAPS PharmSci.* 2002; 4(4):E27.
228. Ette EI, Ludden TM. Population pharmacokinetic modeling: the importance of informative graphics. *Pharm Res.* 1995; 12(12):1845-55.
229. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1992; 20(5):511-28.
230. Maitre PO, Buhner M, Thomson D, Stanski DR. A three-step approach combining Bayesian regression and NONMEM population analysis: application to midazolam. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1991; 19(4):377-84.
231. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res.* 1998; 15(9):1463-8.
232. de Alwis DP, Aarons L, Palmer JL. Population pharmacokinetics of ondansetron: a covariate analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 46(2):117-25.
233. Ribbing J, Nyberg J, Caster O, Jonsson EN. The lasso--a novel method for predictive covariate model building in nonlinear mixed effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007; 34(4):485-517.
234. Kowalski KG, Hutmacher MM. Efficient screening of covariates in population models using Wald's approximation to the likelihood ratio test. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001; 28(3):253-75.
235. Khandelwal A, Harling K, Jonsson EN, Hooker AC, Karlsson MO. A fast method for testing covariates in population PK/PD Models. *AAPS J.* 2011; 13(3):464-72.
236. Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1993; 21(6):735-50.
237. Karlsson MO, Savic RM. Diagnosing model diagnostics. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(1):17-20.
238. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974; 19(6):716-23.
239. Gabrielson J, Wainer D. *Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications.* 4 ed: Taylor & Francis Group; 2006.
240. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J.* 2009; 11(3):558-69.
241. EMEA, *Guideline on reporting the results of Population Pharmacokinetic Analyses.* Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf [Último acceso Agosto 2016].
242. FDA, *Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics.* Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM072137.pdf> [Último acceso Agosto 2016].

243. Hooker AC, Staats CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res.* 2007; 24(12):2187-97.
244. Sherwin CM, Kiang TK, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods. *Clinical pharmacokinetics.* 2012; 51(9):573-90.
245. Efron B, Gong G. A Leisurely Look at the Bootstrap, the Jackknife, and Cross-Validation. *The American Statistician.* 1983; 37(1):36-48.
246. Ette EI, Williams PJ, Kim YH, Lane JR, Liu MJ, et al. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. *Journal of clinical pharmacology.* 2003; 43(6):610-23.
247. Brendel K, Dartois C, Comets E, Lemenuel-Diot A, Laveille C, et al. Are population pharmacokinetic and/or pharmacodynamic models adequately evaluated? A survey of the literature from 2002 to 2004. *Clinical pharmacokinetics.* 2007; 46(3):221-34.
248. Efron B. Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife. *The Annals of Statistics.* 1979; 7(1):25.
249. Colby E, Bair E. Cross-validation for nonlinear mixed effects models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013; 40(2):243-52.
250. Efron B. Bayesian inference and the parametric bootstrap. *Ann Appl Stat.* 2013; 6(4):1971-97.
251. Holford N. The Visual Predictive Check—Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots. In: 738 A, editor. PAGE 14; Pamplona, Spain 2005.
252. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2001; 28(2):171-92.
253. Vozeh S, Maitre PO, Stanski DR. Evaluation of population (NONMEM) pharmacokinetic parameter estimates. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1990; 18(2):161-73.
254. Brendel K, Comets E, Laffont C, Laveille C, Mentre F. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide. *Pharm Res.* 2006; 23(9):2036-49.
255. Ette EI, Williams P, Fadiran E, Ajayi FO, Onyiah LC. The process of knowledge discovery from large pharmacokinetic data sets. *Journal of clinical pharmacology.* 2001; 41(1):25-34.
256. Kiang TK, Sherwin CM, Spigarelli MG, Ensom MH. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: modelling and software. *Clinical pharmacokinetics.* 2012; 51(8):515-25.
257. Karlsson MO, Jonsson EN, Wiltse CG, Wade JR. Assumption testing in population pharmacokinetic models: illustrated with an analysis of moxonidine data from congestive heart failure patients. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1998 Apr; 26(2):207-46.
258. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol.* 2016; 18:50-6.

259. Crutchley RD, Guduru RC, Cheng AM. Evaluating the role of atazanavir/cobicistat and darunavir/cobicistat fixed-dose combinations for the treatment of HIV-1 infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016; 8:47-65.
260. Klibanov OM, Phan D, Ferguson K. Drug updates and approvals: 2015 in review. *Nurse Pract*. 2015; 40(12):34-43; quiz -4.
261. Elion R, Cohen C, Gathe J, Shalit P, Hawkins T, et al. Phase 2 study of cobicistat versus ritonavir each with once-daily atazanavir and fixed-dose emtricitabine/tenofovir df in the initial treatment of HIV infection. *Aids*. 2011; 25(15):1881-6.
262. von Hentig N. Clinical use of cobicistat as a pharmacoenhancer of human immunodeficiency virus therapy. *HIV AIDS (Auckl)*. 8:1-16.
263. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, et al. Phase IIIb, open-label single-arm trial of darunavir/cobicistat (DRV/COBI): Week 48 subgroup analysis of HIV-1-infected treatment-naïve adults. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(4 Suppl 3):19772.
264. Tashima K, Crofoot G, Tomaka FL, Kakuda TN, Brochot A, et al. Cobicistat-boosted darunavir in HIV-1-infected adults: week 48 results of a Phase IIIb, open-label single-arm trial. *AIDS Res Ther*. 2014; 11:39.
265. Kakuda TN, Crauwels H, Opsomer M, Tomaka F, van de Casteele T, et al. Darunavir/cobicistat once daily for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(6):691-704.
266. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, Van De Casteele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*. 2014; 54(8):949-57.
267. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva JF, Chetchotisakd P, DeJesus E, et al. Brief Report: Cobicistat Compared With Ritonavir as a Pharmacoenhancer for Atazanavir in Combination With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate: Week 144 Results. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015; 69(3):338-40.
268. AMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cobicistat (Tybost®). 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cobicistat-Tybost.pdf>. [Último acceso Agosto 2016]
269. Bunupuradah T, Kiertiburanakul S, Avihingsanon A, Chetchotisakd P, Techapornroong M, et al. Low-dose versus standard-dose ritonavir-boosted atazanavir in virologically suppressed Thai adults with HIV (LASA): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2016; 3(8):e343-50.
270. Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015; 70(4):1139-45.
271. Magula N, Dedicoat M. Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1:CD007497.
272. Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a

- randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014; 383(9927):1474-82.
273. Lanzafame M, Lattuada E, Cucchetto G, Concia E, Vento S. Efavirenz dose reduction in HIV-infected patients: a long-term follow-up. *Aids*. 2014; 28(18):2789-90.
274. Bruce J. Population Pharmacokinetics: An Overview. *Australian Prescriber*. 2014; 37(6):3.
275. Parks DA, Jennings HC, Taylor C, Pakes GE, Acosta EP. Steady-state amprenavir, tenofovir, and emtricitabine pharmacokinetics before and after reducing ritonavir boosting of a fosamprenavir/tenofovir/emtricitabine regimen from 200 mg to 100 mg once daily (TELEX II). *HIV Clin Trials*. 2009; 10(3):160-7.
276. European Medicine Agency. *Guideline on investigation of bioequivalence*. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf [Último acceso Agosto 2016].
277. Sharom FJ. The P-glycoprotein efflux pump: how does it transport drugs? *J Membr Biol*. 1997; 160(3):161-75.
278. Foissac F, Blanche S, Dollfus C, Hirt D, Firtion G, et al. Population pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(6):940-7.
279. Savic RM, Barrail-Tran A, Duval X, Nembot G, Panhard X, et al. Effect of adherence as measured by MEMS, ritonavir boosting, and CYP3A5 genotype on atazanavir pharmacokinetics in treatment-naive HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(5):575-83.
280. Mugundu GM, Hariparsad N, Desai PB. Impact of ritonavir, atazanavir and their combination on the CYP3A4 induction potential of efavirenz in primary human hepatocytes. *Drug Metab Lett*. 2010; 4(1):45-50.
281. Savic RM, Jonker DM, Kerbusch T, Karlsson MO. Implementation of a transit compartment model for describing drug absorption in pharmacokinetic studies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2007; 34(5):711-26.
282. Goutelle S, Baudry T, Gagnieu MC, Boibieux A, Livrozet JM, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of unboosted Atazanavir in a cohort of stable HIV-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013; 57(1):517-23.
283. Dailly E, Tribut O, Tattevin P, Arvieux C, Perre P, et al. Influence of tenofovir, nevirapine and efavirenz on ritonavir-boosted atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(7):523-6.
284. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004; 48(6):2091-6.
285. Molto J, Barbanoj MJ, Miranda C, Blanco A, Santos JR, et al. Simultaneous population pharmacokinetic model for lopinavir and ritonavir in HIV-infected adults. *Clinical pharmacokinetics*. 2008; 47(10):681-92.
286. Dickinson L, Boffito M, Back D, Else L, von Hentig N, et al. Sequential population pharmacokinetic modeling of lopinavir and ritonavir in healthy volunteers and assessment of different dosing strategies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(6):2775-82.

287. Molto J, Xinarianos G, Miranda C, Pushpakom S, Cedeno S, et al. Simultaneous pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of darunavir and ritonavir in HIV-infected patients. *Clinical pharmacokinetics*. 2013; 52(7):543-53.
288. Kappelhoff BS, Huitema AD, Crommentuyn KM, Mulder JW, Meenhorst PL, et al. Development and validation of a population pharmacokinetic model for ritonavir used as a booster or as an antiviral agent in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(2):174-82.
289. Smith DE, Jeganathan S, Ray J. Atazanavir plasma concentrations vary significantly between patients and correlate with increased serum bilirubin concentrations. *HIV Clin Trials*. 2006; 7(1):34-8.
290. Ray JE, Marriott D, Bloch MT, McLachlan AJ. Therapeutic drug monitoring of atazanavir: surveillance of pharmacotherapy in the clinic. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(3):291-9.
291. Simoni, JM., et al., *Self-Report Measures of Antiretroviral Therapy Adherence: A Review with Recommendations for HIV Research and Clinical Management*. *AIDS Behav*, 2006. 10(3): p. 227–45.
292. Lanzafame M, Lattuada E, Corsini F, Concia E, Vento S. Pharmacokinetic exposure and virological efficacy of a reduced atazanavir dose. *Infez Med*. 2012; 20(4):293-5.
293. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN study results. *HIV Clin Trials*. 2012; 13(3):119-30.
294. Chen Y, Chen K, Kalichman SC. Barriers to HIV Medication Adherence as a Function of Regimen Simplification. *Ann Behav Med*. 2016 Aug 10.