



Monitorización
de concentraciones plasmáticas (MCP)
y farmacogenética del tratamiento
antirretroviral

Dr. Daniel González de Requena

(Laboratorio de Farmacocinética del Hospital Carlos III. Madrid)

[INTRODUCCIÓN]

Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) se ha producido una importante reducción en la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por VIH. Sin embargo, el fracaso virológico se mantiene en unos rangos del 20-67% en pacientes que inician por primera vez este tratamiento antirretroviral. Esta variabilidad en la respuesta tradicionalmente ha sido atribuida a factores virológicos e inmunológicos. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un gran interés entorno a los factores farmacológicos que pueden afectar la acción de los fármacos antirretrovirales. Entre estos, se diferencian dos campos. La farmacodinamia, o “qué hace el fármaco al cuerpo”, que engloba tanto la medida de la eficacia del fármaco (disminución de la carga viral, tiempo en alcanzar carga viral indetectable, incremento en CD4+) como la toxicidad del mismo (cambios en parámetros de laboratorio, efectos adversos no cuantificables en laboratorio).



74

Por otro lado, la farmacocinética refleja de manera cuantitativa “qué hace el cuerpo al fármaco” después de su administración en términos de exposición al fármaco. Uno de los principios fundamentales de la farmacología es que existe una relación cuantificable entre las concentraciones de fármaco (farmacocinética) y la eficacia y/o toxicidad (farmacodinamia). Así, la base de la monitorización de concentraciones plasmáticas de los fármacos reside en el intento de conocer cuáles de los parámetros que describen la farmacocinética de un fármaco pueden explicar sus propiedades farmacodinámicas, pudiendo ajustar las dosis administradas para obtener máxima eficacia con el mínimo de toxicidad.

[JUSTIFICACIÓN PARA LA MCP DEL TRATAMIENTO ARV]

Aproximadamente el 35% de los pacientes pueden presentar niveles subóptimos de inhibidores de la proteasa (IP) y, entre estos, el 50% podría experimentar fracaso virológico¹. Sobre la base de que con las dosis estándar puede no alcanzarse las

concentraciones deseables en todos los pacientes, el papel de medir la exposición de cada fármaco para asegurar una supresión de la carga viral duradera y prevenir el desarrollo de cepas resistentes, así como prevenir la toxicidad asociada a los fármacos, se ha convertido en un campo de gran interés. Sin embargo, no todos los fármacos son susceptibles de ser monitorizados. Han de cumplir una serie de requisitos:

- Debe existir una clara relación entre los parámetros farmacocinéticos y los farmacodinámicos;
- Se observa una gran variabilidad interindividual en la exposición al fármaco,
- Estudios clínicos han documentado el rango terapéutico de los fármacos (rango terapéutico estrecho).
- Las concentraciones plasmáticas reflejan la concentración de fármaco en el sitio de acción
- La técnica usada para la determinación de las concentraciones debe ser precisa, exacta y específica, requerir un volumen pequeño de muestra, obtener resultados rápidamente y ser relativamente barata.

Basándose en estos criterios vamos a ver cómo, aunque se ha descrito una relación concentración de fármaco-respuesta para la mayoría de los fármacos usados en la actualidad, no todas las familias de antirretrovirales disponibles tienen las mismas posibilidades de ser monitorizados². Sus diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas³ así como la distinta disponibilidad de técnicas adecuadas para su determinación, nos llevan a considerarlas de distinta manera. En la tabla 1 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos que han demostrado reflejar cambios en parámetros farmacodinámicos para los distintos antirretrovirales.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN)

Para poder ejercer su acción, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) han de

Tabla 1.

Relación ente parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para los distintos antirretrovirales.

FÁRMACO	PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO	PARÁMETRO FARMACODINÁMICO	REFERENCIAS
ZDV	CZVD-TP	HIV-RNA	Fletcher, AIDS 2000
3TC	C3TC-TP	HIV-RNA	Fletcher, AIDS 2000
SQV	AUC Cmin	HIV-RNA HIV-RNA y grado de mutaciones	Gieschke, Clin Pharmacokinet 1999 Shapiro, Ann Intern Med 1996
RTV	Cmin Cmin, AUC	HIV-RNA Grado de mutacion	Dumon, Ther Drug Monit 2000 Molla, Nat Med 1996
	Cmax, Cmin Cmax, Cmin, AUC	Toxicidad gastrointestinal y neurológica Cambios en triglicéridos	Gatti, AIDS 1999 Hsu, Antimicrob Agents Chemoter 1997
IDV	Cmin Cmin	HIV.RNA HIV-RNA	Acosta, Pharmacotherapy 1999 Murphy, J Infect Dis 1999.
	Cmin, AUC, Cmax	Nefrolitiasis	Burger, 8th CROI 2001.
NFV	Cmin AUC	HIV-RNA HIV-RNA	Seminari, JAIDS 1999. Fletcher, 8th CROI 2001
APV	Cmin	HIV-RNA	Hernando, 2nd Workshop on Clinical Pharmacology 2001.
LPV	IQ Cmin	HIV-RNA	Kempf. Antiviral Therapy 2000 Boffito, AIDS 2002
EFV	C _{12h}	HIV-RNA Toxicidad SNC	Marzolini, AIDS 2001
	C _{12h}	Toxicidad SNC	Nuñez, JAIDS 2001.
NVP	Cmin C _{12h}	HIV-RNA Toxicidad hepática	Veldkamp, AIDS 2001 González de Requena, AIDS 2002.

incorporarse a la cadena de ADN en forma de nucleótido trifosfato. Para esto, la molécula de fármaco ha de sufrir un paso de activación intracelular consistente en una triple fosforilación llevada a cabo por las quinasas celulares del paciente. Varios estudios han demostrado la importancia de factores celulares del huésped como causa del fracaso virológico. En concreto, la actividad de la timidin kinasa se ha asociado con una disminución en la susceptibilidad a ITIAN en pacientes expuestos a estos fármacos. Así, mientras que la medida de las concentraciones plasmáticas de ITIAN no reflejaría la actividad antiviral del fármaco activado, la determinación de las concentraciones intracelulares de las formas trifosfato si ha demostrado tener una buena correlación con la respuesta al

tratamiento.⁵ Sin embargo, algunos estudios han demostrado la utilidad de mantener unas concentraciones plasmáticas controladas de ZDV en términos de mejor respuesta virológica y mayores concentraciones intracelulares de las formas trifosfato.⁶

Por otro lado, las técnicas usadas para la determinación de las concentraciones intracelulares de las formas trifosfato son técnicas muy laboriosas que precisan de un equipamiento que no está al alcance de todos los laboratorios de farmacocinética clínica.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa (IP) son la familia de antirretrovirales para la que mayor justificación parece tener el uso de la MCP. Se trata de un grupo de fármacos con vidas medias relativamente cortas, no precisa pasos de activación intracelular y se dispone de técnicas analíticas precisas, fiables y baratas para su cuantificación. Numerosos estudios hasta la fecha han demostrado que existe una clara relación entre las concentraciones plasmáticas de IP y la eficacia y toxicidad de los mismos (tabla 1). A su vez, varios estudios clínicos han demostrado el beneficio de mantener unas concentraciones plasmáticas dentro del margen terapéutico, expresado como menor tasa de fracaso virológico y menor número de interrupciones del tratamiento por toxicidad asociada al fármaco monitorizado^{42, 43}.

Sin embargo, como revisaremos más adelante, diversos factores pueden comprometer la penetración de estos fármacos a los compartimentos donde tienen que actuar, de manera que las concentraciones plasmáticas pueden, en ciertas situaciones, no reflejar la concentración de fármaco en el lugar de acción. Además, estos fármacos son ampliamente metabolizados por el citocromo P450, comportándose en distinto grado como inhibidores del mismo y produciendo complicadas interacciones con variaciones, a veces impredecibles, en sus concentraciones plasmáticas.

Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleósido (ITINAN)

Aunque inicialmente se pensó que esta familia de fármacos no era una clara candidata para la monitorización de sus concentraciones plasmáticas debido a su larga vida media y a que alcanzan concentraciones plasmáticas muy superiores a la IC_{95} del VIH para estos fármacos, recientes estudios han demostrado que existe una correlación entre los niveles plasmáticos de estos fármacos y su eficacia y toxicidad. En contra de lo que se pensaba inicialmente, las concentraciones eficaces in vivo no son tan inferiores a la C_{min} alcanzada por estos fármacos. Por otro lado, gracias a su vida media larga y a la poca variabilidad intraindividual que presentan en sus concentraciones plasmáticas, el conocer las concentraciones plasmáticas que alcanza en cada paciente nos podría permitir ajustar la dosis y evitar la rápida aparición de mutaciones que confieren alto grado de resistencia para esta familia de fármacos asegurando una supresión viral duradera. Al igual que los IP, estos fármacos son ampliamente metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450, siendo también susceptibles de interacciones metabólicas que hagan variar sus concentraciones plasmáticas al coadministrar otros fármacos metabolizados por esta vía.



[FACTORES QUE INFLUYEN LA ABSORCIÓN, ELIMINACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS. FUENTES DE VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL Y FARMACOGENÉTICA]

Uno de los factores más importantes que contribuyen a la biodisponibilidad de los fármacos es el efecto de primer paso. Este se produce tanto a nivel intestinal como hepático. Por un lado, a nivel intestinal se expresa la bomba de transmembrana conocida como glicoproteína P (gp-P). Este transportador evita que se absorba el fármaco transportándolo desde el interior de los enterocitos a la luz intestinal. Por otro lado, la expresión de enzimas metabolizadoras del citocromo 450 a nivel intestinal hace que el fármaco se metabolice antes de absorberse. Una vez absorbido el fármaco es transportado por la vena porta hasta

el hígado, donde parte de la dosis que se ha podido absorber sufre un segundo proceso metabólico antes de incorporarse a la circulación sistémica.

Parte del fármaco es también excretado por bilis. Una vez que el fármaco ha alcanzado la circulación sistémica, ha de poder distribuirse al resto de compartimentos corporales. Pero sólo la fracción libre (no unida a proteínas plasmáticas) es capaz de atravesar las membranas biológicas y distribuirse a los compartimentos no sanguíneos. En este sentido la expresión de la gp-P juega un papel esencial. Este transportador, además de a nivel intestinal se expresa en la barrera hematoencefálica, en testículos, en linfocitos y macrófagos, riñones y conductos biliares. Así, aún alcanzando unas concentraciones plasmáticas óptimas, una sobreexpresión de esta molécula impediría la distribución del fármaco a los distintos compartimentos.

Simultáneamente con estos procesos de distribución a los distintos compartimentos, parte de la fracción no unida a proteínas plasmáticas sufre un 2º proceso de metabolismo hepático. A este nivel, la variabilidad en la expresión del CYP450 puede provocar variaciones en las concentraciones plasmáticas entre los pacientes.



Unión a proteínas plasmáticas

Los IP (excepto IDV) y EFZ son fármacos que presentan un alto grado de unión a proteínas plasmáticas⁴. Las principales proteínas plasmáticas responsables de esta unión son la albúmina y la alfa-1-glicoproteína ácida. Esta última fracción es una proteína inducible de fase aguda cuya concentración plasmática puede aumentar en más de 5 veces en infecciones agudas y crónicas, así como en procesos inflamatorios o cancerígenos. Durante la infección por VIH, la concentración de Alfa-1-Flucoproteína ácida (AGP) puede verse aumentada con replicación viral incontrolada o bajo infecciones oportunistas. La albúmina también puede sufrir variaciones en su concentración sérica en cuadros de insuficiencia hepática o síndromes nefróticos, desnutrición, enteropatías intestinales, hemorragias o quemaduras (hipoalbuminemias) así como en cuadros de deshidratación (hiperalbuminemias).

Al determinar las concentraciones plasmáticas de los fármacos, lo que estamos determinando es la concentración plasmática total (fracción libre + fracción unida a proteínas plasmáticas). Únicamente la fracción libre o no unida a proteínas plasmáticas es capaz de penetrar en las células y distribuirse desde el plasma a los tejidos y, por lo tanto, ejercer su acción.

Glicoproteína P.

La gp-P funciona como un mecanismo de transporte localizado en la membrana que tiene la capacidad de bombear activamente todos los IP desde el citoplasma celular al exterior. El efecto de esto es una disminución en la biodisponibilidad oral así como una disminución en la capacidad de estos fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica, de penetrar a testículos y de pasar al feto. La actividad de la gp-P depende del nivel de expresión del gen MDR1 así como de la funcionalidad de la proteína codificada. La amplificación de genes, la inducción por fármacos como RTV y EFZ⁷, y probablemente otros factores provocan sobreexpresión de MDR1.

El polimorfismo en el exón 26 (C3435T) de MDR1 está significativamente correlacionado con los niveles de expresión y la función del MDR1. Individuos homocigotos para este polimorfismo (alelo T/T) mostraban menor expresión del MDR1 a nivel intestinal.⁸ Todos los IP usados actualmente (IDV, SQV, RTV, LPV, APV, NFV) son transportados por la gp-P, sacando estos fármacos de la célula e impidiendo su distribución.⁹ A parte de sustratos, los IP han mostrado ser, en distinto grado, inhibidores de la gp-P. Según esta distinta afinidad y el distinto efecto de la unión a proteínas plasmáticas se ha descrito distinto grado de acumulación intracelular para cada uno de los IP¹⁰, así como diferencias en el paso a compartimentos no sanguíneos¹¹ (tabla 2).

Un aumento en la expresión de gp-P podría limitar también la penetración de los fármacos a distintos compartimentos corporales¹² creando “santuarios” para la replicación del VIH. Estos aspectos tienen implicaciones obvias para la efectividad

de los tratamientos con IP. La expresión de la gp-P también puede afectar la infectividad del VIH.

Tabla 2.
Penetración de IP y ITINAN a distintos compartimentos no sanguíneos.*

	RATIO CSF	RATIO SEMEN	NÓDULOS LINFÁTICOS	RATIO FLUIDO CERVICOVAGINAL
IDV	0,14	1,9	2,07	0,7-1,45
NFV	0	0,07	0,58	ND
LPV	0	0,07	0,21	0,08-0,12
RTV	0	0,21	0,64	Nd
APV	0,1	buena	Nd	0,52-0,58
NVP	0,45	0,6	Nd	0,8-1,3
EFV	0,01	0,01	Nd	Nd

*: Lajevallade A. HIV Clinical Trials 2002; 3:27-35

La sobreexpresión de la gp-P produjo una reducción de la infectividad tanto a nivel de la fusión de las membranas viral y plasmática como en otros pasos del ciclo del VIH¹³. Así mismo se ha observado un incremento en la expresión de Pgp en CD4+ infectados por el VIH en relación con los controles VIH¹⁴. También se ha descrito que los IP tienen afinidad por otros transportadores como MRP-1, MRP-2,^{15,10} o MRP-4 para el nucleósido AZT.¹⁶

Un estudio reciente da evidencias de que la variabilidad genética en proteínas de transporte de fármacos y en enzimas metabolizadoras pueden producir diferencias en las concentraciones plasmáticas entre individuos. En pacientes recibiendo tratamiento con IP o con EFV se vio que aquellos pacientes con concentraciones plasmáticas más altas tenían más probabilidad de presentar el alelo CC para gp-P (wt) y/o genotipo de pobre metabolizador para la isoenzima CYP2D6. Pacientes con las concentraciones de fármaco más bajas tenían más probabilidad de presentar el alelo TT para la gp-P y/o un genotipo de metabolizador ultrarápido para la CYP2D6¹⁷. Sin embargo, la introducción de la farmacogenética en el manejo rutinario del tratamiento antirretroviral ha de ser cuidadosamente estudiado ya que niveles plasmáticos altos o bajos se pueden identificar con métodos más sencillos.

Citocromo P 450

Tanto los IP como los ITINAN son extensamente metabolizados por este sistema enzimático, en concreto por la familia del CYP3A. En la tabla 3 se muestran las principales vías de metabolización para cada uno de los IP y ITINAN y el efecto que sobre cada una ejercen estos fármacos. Para todas las vías usadas por estos fármacos se han descrito polimorfismos genéticos¹⁸.

Tabla 3.
Metabolismo de IP e ITINAN por las distintas isoenzimas del CYP450.

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	3A4	3A5	2E1	REF.
SQV				X		X ¹			[19]
RTV	2	1	X ¹	1	X ¹	X ¹	X ¹		[19]
IDV						X ¹			[19]
NFV		2	X	X	X	X ¹			[19]
APV			X	1	X	X ¹		X	[19]
LPV			X ¹		[20]				
NVP		X ²	X		X	X ²	X		[21]
EFV		X ²	X ²	X ²		X ³			[21]

1: Efecto inhibitor. 2: Efecto inductor. 3: Efecto inductor/inhibidor mixto.

82

Los polimorfismos en el metabolismo de fármacos dividen a la población en al menos dos fenotipos: metabolizadores rápidos (EM) y metabolizadores lentos (PM). A nivel hepático la más importante es la isoenzima CYP3A4. Supone el 20-29% del contenido de CYP450 del hígado. Otras isoenzimas importantes y expresadas polimórficamente son la CYP1A2, 2C9 (3-5% de caucásianos y 15-20% asiáticos PM), 2C¹⁹ (1-3% caucásianos PM) y 2D6 (5-10% caucásianos PM). Otra isoforma importante es la CYP3A5. Se expresa polimórficamente en el 25% de los adultos y representa el 15-32% del CYP3A hepático. Para esta isoforma se han observado diferencias en su V_{max} de 2-21 veces y en la K_m de 1-9 veces. A nivel intestinal también se expresa CYP450.

La familia mayoritaria es la del CYP3A, que supone el 70% del contenido total de CYP450 de la mucosa intestinal. La

isoforma CYP3A4 presenta una variación entre individuos de hasta 10 veces. De igual manera, el CYP3A5 se expresa polimórficamente en el 70% de la población, en contraste con el 25% a nivel hepático. También se ha detectado la presencia a nivel intestinal de las familias CYP1A y CYP 2C.

En la mayoría de los casos se ha encontrado una base genética que explique esta diferencia en la actividad enzimática de estas isoformas. Por otro lado, la expresión de distintas isoformas puede verse inducida por otros fármacos.

En este aspecto se ha visto que diversos receptores nucleares como el receptor X de pregnano (PXR)²² o el receptor CAR,²³ regulan la expresión de diversas isoformas tales como CYP3A, 2B y 2C. Para estos receptores también se han descrito polimorfismos genéticos que pueden afectar su expresión y su actividad. Por otro lado no hay que olvidar que los enzimas de fase II también están involucrados en el metabolismo de los antirretrovirales. Así, los polimorfismos en los genes que codifican para estos enzimas de fase II como la glucuronil transferasa, también pueden ser importantes.²²

[MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ANTIRRETROVIRALES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA]

¿Qué parámetro farmacocinético es el más adecuado para la MCP?

A la hora de seleccionar qué parámetro farmacocinético vamos a elegir como predictor de eficacia y/o toxicidad, hemos de tener en cuenta una serie de factores como son con qué parámetro farmacodinámico presenta mejor correlación y, si su cálculo u obtención es complejo. Entre los parámetros farmacocinéticos disponibles hay tres que han demostrado ser indicadores de eficacia y/o toxicidad.

El Área Bajo la Curva (AUC) representa la exposición al fármaco a lo largo del intervalo de dosificación, siendo representativo de la cantidad de fármaco que se ha absorbido.

Diversos estudios clínicos han demostrado que, sin duda, es el parámetro que mejor refleja la eficacia y la toxicidad al tratamiento con IP y ITINAN. Además, la muestra de plasma puede extraerse en cualquier punto del intervalo de dosificación. Sin embargo se trata de un parámetro difícil de calcular. Para su cálculo es necesaria la caracterización completa de la curva concentraciones plasmáticas-tiempo a lo largo del intervalo de dosificación, o bien la caracterización de la farmacocinética poblacional para ese fármaco y la posterior aplicación de programas informáticos para su cálculo.

La Concentración máxima (C_{max}) representa la máxima concentración plasmática obtenida a lo largo del intervalo de dosificación. Este parámetro ha demostrado ser buen indicador de la toxicidad, pero sin embargo ofrece poca o ninguna información sobre eficacia. Además, para la obtención de la muestra de plasma se precisa esperar un tiempo variable después de la toma del fármaco por el paciente hasta que alcance su concentración máxima (T_{max}). Este hecho complica mucho su utilización en análisis de rutina.

La concentración mínima (C_{min}) representa la concentración plasmática mínima alcanzada a lo largo del intervalo de dosificación. La C_{min} ha demostrado ser un predictor fiable de la eficacia y de la adherencia al tratamiento. Diversos estudios han demostrado también su valor como predictor de la toxicidad para ciertos fármacos. Sin duda es el parámetro más fácil de obtener, al tratarse de la muestra de plasma antes de la toma de la siguiente dosis. Sin embargo, hay fármacos que, debido a su larga vida media, se administran en regímenes de una vez al día y la toma de la dosis se realiza varias horas antes de la extracción de la muestra. Este es el caso de EFV, para el que la concentración plasmática a las 12 horas también resulta ser buen predictor de eficacia y de toxicidad. Así, en la aplicación rutinaria de la MCP, elegiremos la C_{min} como parámetro para caracterizar la efectividad y, según el fármaco que se monitorice, la toxicidad al tratamiento. No hay que olvidar que una única determinación en un día aislado no siempre es indicativa de que el paciente esté tomando la medicación, pero en pacientes que se sabe que son buenos cumplidores si que tiene fiabilidad una única determinación.

¿Cuáles son las concentraciones mínimas eficaces (CME) para los IP y los ITINAN?

Métodos de calculo.

Diversos métodos se han usado para determinar las concentraciones plasmáticas eficaces (CME) para cada uno de los fármacos.

Estudios fenotípicos in vitro. A la hora de determinar las concentraciones necesarias para inhibir la replicación del virus (IC_{50} o IC_{95}) tradicionalmente se ha recurrido a ensayos fenotípicos in vitro en medios de cultivo que contenían únicamente un 5-10% de suero fetal bovino. Sin embargo, los IP (excepto IDV) y EFV son fármacos que presentan un alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

Como ya vimos anteriormente, al determinar las concentraciones plasmáticas de los fármacos, lo que estamos determinando es la concentración plasmática total (fracción libre + fracción unida a proteínas plasmáticas). Pero únicamente la fracción libre o no unida a proteínas plasmáticas es capaz de penetrar en las células y distribuirse desde el plasma a los tejidos y, por lo tanto, ejercer su acción. De esta forma, los ensayos in vitro que no incluyen proteínas séricas humanas podrían sobrestimar la actividad in vivo de estos fármacos puesto que no tienen en consideración el alto grado de unión a proteínas plasmáticas. Varios estudios han demostrado que añadiendo proteínas plasmáticas a los medios de cultivo, los valores de IC_{50} se veían incrementados varias veces. En la tabla 4 se muestran los incrementos en la IC_{50} en los IP y EFZ al añadir proteínas plasmáticas al medio de cultivo. Por otro lado, la estimación in vitro de la IC_{95} tampoco tiene en cuenta los procesos de distribución del fármaco a los compartimentos corporales y la influencia que sobre estos tienen los distintos mecanismos de transporte del fármaco a través de las barreras fisiológicas (membrana celular, barrera hematoencefálica, placenta...), así como los equilibrios de distribución existentes en la unión proteína-fármaco tanto a nivel plasmático como tisular.

Estudios clínicos. El mejor método para determinar la CME consiste en la determinación de los valores eficaces y tóxicos mediante estudios clínicos en pacientes recibiendo terapia

Tabla 4.

Aumento en la IC₅₀ al añadir proteínas plasmáticas al medio de cultivo en ensayos fenotípicos in vitro

FARMACO	ADICION SUERO HUMANO		AAG (1-2 mg/ml) ^c	45 mg/ml ALBÚMINA 0,5 mg/ml AAG ^d
	50% HS ^a	100% HS ^b		
RITONAVIR	20	25	37	-
SAQUINAVIR	25	28	30	-
NELFINAVIR	35	90.6	37	-
AMPRENAVIR	6	16.5	42	-
INDINAVIR	2	3.5	2	-
LOPINAVIR	5	14.2	-	-
EFAVIRENZ	-	-	-	17

a: Molla A. Virology 1998; 250: 255-62. b: Limoli K. 9th CROI. Abstract 583-W. c: Zhang X. J Infect Dis 1999; 180:1833. d: Becheler L. 37th ICAAC. Toronto 1997. Abstract I-115.

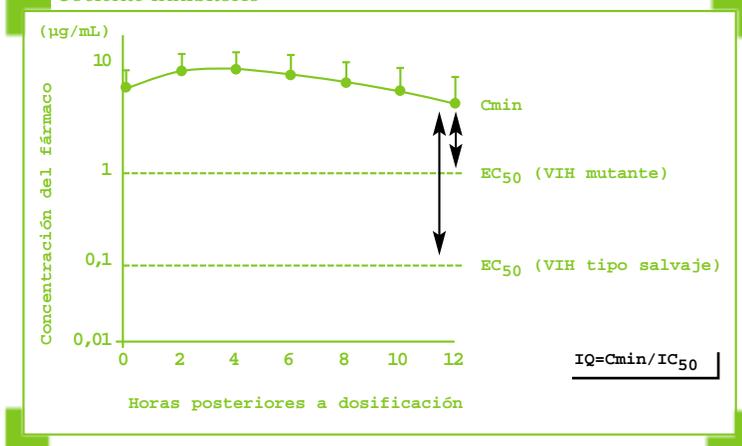
combinada. Este método tiene en consideración todas los factores fisiológicos que pueden afectar la distribución de los fármacos por el cuerpo, dando un valor mucho más real que cualquiera de los métodos anteriores. Sin embargo, habría que considerar la distinta susceptibilidad de las cepas virales entre los pacientes, así como la preexistencia y el desarrollo de cepas con mutaciones de resistencia.

86

Cociente inhibitorio (IQ). El conocimiento de los parámetros farmacocinéticos (C_{min}, C_{max}) de un fármaco administrado a unas dosis determinadas nos permitiría conocer la potencia relativa de esa dosificación mediante el cálculo del cociente inhibitorio (IQ). El IQ expresa la relación existente entre la concentración mínima alcanzada por el fármaco durante el intervalo de dosificación y la IC₉₅ de ese fármaco para una cepa viral determinada y ajustada según el grado de unión a proteínas plasmáticas mediante ensayos fenotípicos ($IQ = C_{min} / IC_{95}$). Nos indica cuantas veces la C_{min} está por encima de la IC₉₅ para esa cepa (figura 1). Este IQ debe ser siempre mayor que 1, aunque aún no está estipulado qué valor debe tener este IQ para cada uno de los fármacos. Diversos estudios han confirmado la utilidad del IQ como predictor de una mejor respuesta virológica. Una variante de este parámetro es lo que se llama el cociente inhibitorio virtual o VIQ. En esta variante del IQ, tras conocer el genotipo de la cepa mayoritaria, podemos

Figura 1.

Cociente inhibitorio



conocer su fenotipo virtual mediante una base de datos en la que se tienen correlacionados patrones genotípicos con fenotipos. En este caso, la IC_{95} correspondería al fenotipo virtual. Estos parámetros tienen especial interés en el manejo de pacientes que han desarrollado cepas con bajo grado de resistencia en los que la pérdida de sensibilidad al fármaco que proporcionan las mutaciones identificadas puede ser superada aumentando la concentración plasmática. Sin embargo distintos factores complican la utilización de estos dos índices en la práctica clínica. Entre estos destaca el que no tiene en cuenta la influencia de los metabolitos activos de los fármacos, el sinergismo o antagonismo entre los fármacos usados en la misma terapia antirretroviral, la necesidad de obtener los fenotipos específicos de cada aislado viral en cada paciente y la falta de valores diana específicos para cada fármaco. Otra variante de este concepto es el Cociente Inhibitorio Genotípico (GIQ). Se trata de relacionar las concentraciones plasmáticas que han resultado efectivas para una población con el cut-off de nº de mutaciones que mejor predice el éxito virológico. Este cociente ha demostrado tener un importante valor predictivo en la respuesta virológica en pacientes pretratados en tratamiento con APV²⁴. Sin embargo queda por establecer los valores efectivos para el resto de fármacos.

Importancia de mantener un IQ elevado. Diversos factores hacen aconsejable el mantener un IQ elevado. Por un lado, en un mismo individuo se pueden producir variaciones en las concentraciones plasmáticas (variabilidad intraindividual) según la dieta, la hora de administración del fármaco, ciclo menstrual o influencia de los ritmos circadianos. Manteniendo un IQ elevado, estas variaciones no llegarían a situar las concentraciones plasmáticas en niveles subterapéuticos, permitiendo el desarrollo de cepas resistentes. Por otra parte, la adherencia al tratamiento antirretroviral ha sido identificada como uno de los responsables del fracaso al tratamiento. Manteniendo un IQ elevado, un retraso en la toma de la medicación no supondría situarse en niveles subterapéuticos en aquellos pacientes con peores perfiles de absorción y/o eliminación del fármaco, haciendo algo menos estricto el horario de dosificación. En último lugar, hay una gran heterogeneidad en la población viral en un mismo paciente, observándose variabilidad en la susceptibilidad a los fármacos entre las distintas cuasiespecies que pueden infectar a un mismo paciente. También hay que tener en cuenta la preexistencia de cepas resistentes en pacientes no expuestos previamente a un fármaco. Con un IQ alto aseguramos alcanzar niveles de fármaco eficaces para todas las cepas.



Para conseguir aumentar las concentraciones plasmáticas de fármaco se puede recurrir a aumentar la dosis de fármaco, con el consiguiente riesgo en aumentar la toxicidad, o también se puede inhibir selectivamente su metabolismo intestinal y hepático, así como bloquear los sistemas de transporte de membrana, como la gp-P. En este aspecto la adición de pequeñas dosis de RTV al régimen con otro IP ha demostrado dar unos resultados excelentes. RTV es un potente inhibidor de distintas isoenzimas del citocromo P 450, así como de la glicoproteína P y otros transportadores de membrana. Así, a parte de aumentar la absorción de fármaco y disminuir su metabolismo, se consigue una mayor distribución a tejidos permitiendo que el fármaco llegue a su lugar de acción. En el caso de coadministración con SQV, el efecto consiste en una disminución del efecto de primer paso intestinal y hepático aumentando la absorción (aumento en Cmax), pero también se produce una disminución en la eliminación hepática produciendo un aumento en la Cmin. En el caso de IDV se produce una disminución en la eliminación sin apenas efecto

sobre la absorción intestinal, con el consiguiente aumento en la C_{min}. El caso más significativo es la formulación de lopinavir con ritonavir, que permite alcanzar unos niveles plasmáticos de LPV de hasta 70 veces la CME.

Valores diana en la practica clínica.

Como hemos visto al analizar los métodos para calcular la CME, los ensayos clínicos ofrecen la información más fiable para fijar los valores diana a alcanzar en nuestros pacientes. Sin embargo hemos de tener en cuenta la presencia y el número de mutaciones de resistencia para que estos valores sean aplicables. En la tabla 5 se recogen los valores eficaces y tóxicos encontrados en distintos estudios clínicas para IP y ITINAN.

Tabla 5.

Concentración mínima efectiva y tóxicas para IP y ITINAN.

IP	CME NAIVE (mg/ml)	CME PRETRATADOS (N° MUTACIONES RESPONDEDORES)	CONC. TOXICA (mg/ml) (EFECTO)	REF.
Ritonavir	2,1	ND	ND	[43]
Saquinavir	0,05	0,1 (3)	ND	[35, 36]
Indinavir	0,15	ND	C _{min} >0,7 (nefrototoxicidad)	[32, 33]
Nelfinavir	0,8	1.25 (2)	ND	[30, 31]
Lopinavir	0,07 ^a	3.5 (2) 5.7 (4.6)	ND	[25-27]
Amprenavir	0,28	1.25 (2)	ND	[32, 24]
ITINAN				
Nevirapina	3,4	ND	C _{12h} >6 (hepatotoxicidad)	[38, 39]
Efavirenz	1,1	2.2 ?	4 (SNC)	[34-37]

*: Ajuste por adición de 50% de suero humano.

Perspectivas de la MCP

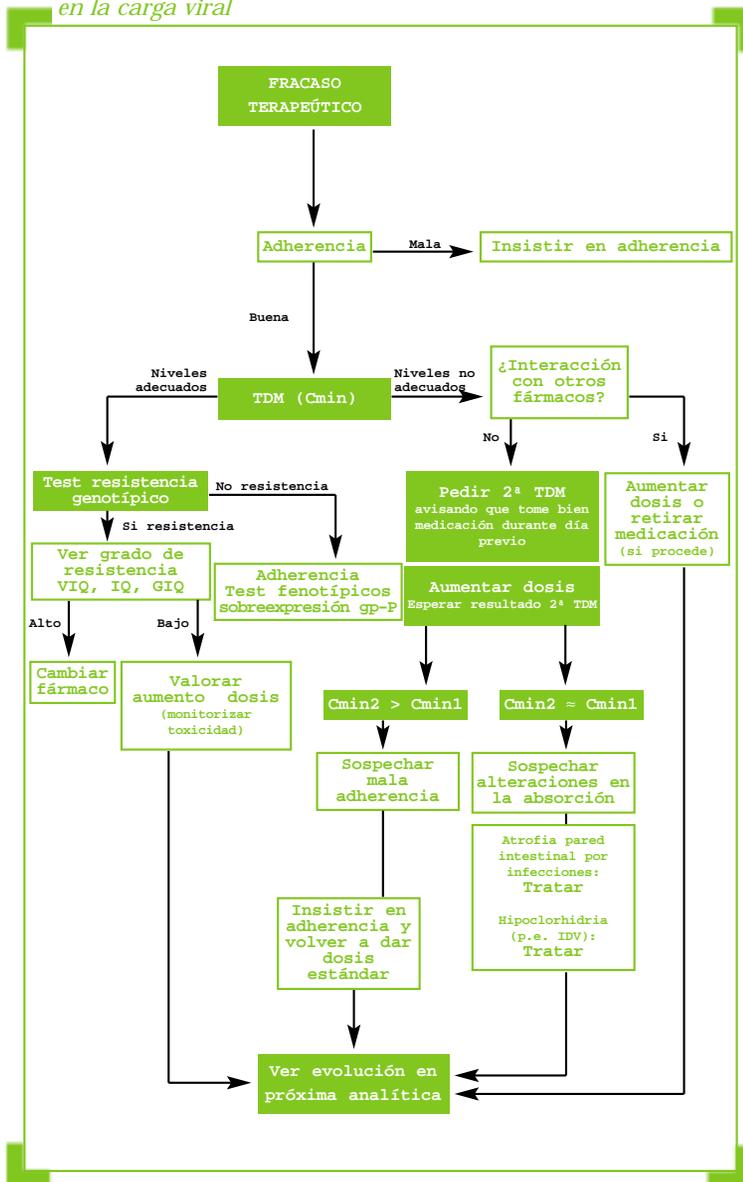
Diversos estudios hasta el momento han demostrado el beneficio de la MCP en el manejo de la terapia antirretroviral.⁴⁰⁻⁴² Su uso rutinario podría mejorar la respuesta al tratamiento antirretroviral tanto en pacientes naive como pretratados, y disminuir la incidencia de efectos adversos. El interés creciente por este campo ha llevado a publicar varias revisiones en las que se trata cómo y cuándo se podría recurrir a esta herramienta para lograr un manejo de la terapia antirretroviral.^{44,45} Aunque aún no se dispone de concentraciones diana para todos los antirretrovirales, la

introducción de la MCP en la rutina clínica puede ofrecer grandes beneficios en las siguientes situaciones:

- Pacientes con buena adherencia al tratamiento antirretroviral con una respuesta virológica inicial pobre o que aunque sea adecuada inicialmente, es transitoria. En esta situación, los valores de C_{min} podrían ayudar para determinar qué pacientes tienen un alto o bajo grado metabólico determinado genéticamente, bajo grado de absorción o presentan interacciones medicamentosas, pudiendo situar las concentraciones plasmáticas en niveles óptimos y evitar el desarrollo de resistencias. En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo de este grupo de pacientes con rebrote en la carga viral.
- Pacientes que inician tratamiento con ITINAN. En este grupo de fármacos que presentan una vida media plasmática larga y una variabilidad intraindividual pequeña, permitiría identificar a aquellos pacientes con concentraciones subóptimas y situarlas en un rango óptimo para así evitar el desarrollo de mutaciones que confieren alta resistencia y así asegurar una respuesta virológica duradera.
- Pacientes con signos clínicos de toxicidad en el caso de fármacos con toxicidad concentración plasmática-dependiente. Este es el caso de la nefrolitiasis por IDV, la toxicidad en SNC para EFV, hepatotoxicidad por NVP en pacientes VHC+, o aumento en lípidos séricos por LPV y RTV.
- En terapias de rescate, junto con el genotipo, nos permitiría optimizar las dosis de fármaco de acuerdo al perfil genotípico de la cepa infectante. En este sentido se necesitan más estudios que permitan determinar el valor de la C_{min} eficaz según el patrón genotípico.
- Subgrupo de pacientes como embarazadas, niños, ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática, que pueden tener unos parámetros farmacocinéticos alterados y altamente variables, y pueden tener un alto riesgo de tener concentraciones plasmáticas subóptimas.
- Pacientes que responden bien al tratamiento antirretroviral y van a iniciar un nuevo tratamiento con otro fármaco con el que potencialmente presenta interacciones medicamentosas. En este caso, habría que establecer el

Figura 2.

Algoritmo para la MCP en pacientes con rebrote en la carga viral



nivel basal de las concentraciones plasmáticas con las que era efectivo el tratamiento y compararlos con las nuevas concentraciones una vez alcanzado el estado de equilibrio en sus concentraciones plasmáticas.

- Identificar a aquellos pacientes que por su perfil farmacocinético presentan unas concentraciones excesivas con los actuales regímenes de dosificación y podrían beneficiarse de una simplificación a una pauta de una vez al día.

Limitaciones para la implantación de la MCP. Aunque todas las técnicas disponibles para la determinación de las concentraciones plasmáticas son precisas, exactas, rápidas y asequibles para todos los laboratorios de farmacocinética, se impone la necesidad de estandarizar estas técnicas para reducir a variabilidad existente entre los distintos laboratorios, así como un consenso internacional sobre qué concentraciones plasmáticas son las que se han de alcanzar en cada caso. Otros factores que pueden hacer variar los resultados obtenidos en cada laboratorio son la degradación de las muestras congeladas a lo largo del tiempo, el envío de la muestra de un lugar a otro y las condiciones del mismo y los fármacos usados como estándar en el ensayo.

Sin duda alguna, la MCP va a tener gran aplicación y va a ser de gran utilidad en el manejo del tratamiento antirretroviral, pero aún quedan algunos puntos por perfilar y es en esa línea sobre la que hay que trabajar en futuros ensayos clínicos.



[BIBLIOGRAFÍA]

1. Hill A, Stirnadel HA. Are clinical trials of TDM underpowered to detect effects on HIV RNA? Three stage modeling of samples sizes. Program and abstracts of the 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 2-4,2001; Noordwijk, The Netherlands. Abstract 6.9.
2. González de Requena D, Jiménez-Nácher, Soriano V. Therapeutic Drug Monitoring for Antiretroviraltherapy: Usefulness and limitations. AIDS Rev 2000; 2: 67-75.
3. Hoetelmans R. Clinical Pharmacokinetics of antirretroviral Drugs. AIDS Rev 1999; 1: 156-66.
4. Turriziani O, Antonelli G, Verri A, et al. Alteration of thymidin kinase activity in cells treated with an antiviral agent. J Biol Regul Homeost Agents 1995; 9:47-51.
5. Fletcher C, Kawle S, Kakuda T, et al. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration response relationship in HIV-infected persons. AIDS 2000;14:2137-44.

6. Fletcher C, Acosta E, Henry K, et al. Concentration-controlled zidovudine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:331-8.
7. Almond L, Chandler B, Hoggard P et al, EFV, but not NVP, boosted P-gp expression on blood cells. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4569.
8. Hoffmeyer O, Burk O, et al. Functional polymorphism of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(7):3473-78.
9. Lee C, Gottesman M, Cardarelli C et al. HIV-1 protease inhibitors are substrates for the MDR1 multidrug transporter. *Biochemistry* 1998; 37:11 3594-601.
10. Jones K, Hoggard P, Sales S. et al. Differences in the intracellular accumulation of HIV protease inhibitors in vitro and the effect of active transport. *AIDS* 2001; 15:675-81
11. Jones K, Bray P, Khoo S, et al. P-Glycoprotein and transporter MRP1 reduce protease inhibitor uptake in CD4 cells: potential for accelerated viral drug resistance? *AIDS* 2001; 15:1353-8
12. Chaillou S, Durant J, Garraffo R, et al. Intracellular penetration of protease inhibitors in HIV infected patients: correlation with MDR-1 expression gene, HIV-RNA and low dose of zidovudine. 2nd Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk 2001. Abstract 2.1.
13. Flexner C, Speck RR. Role of multidrug transporters in HIV pathogenesis. 8th CROI, Chicago 2001. Abstract S4.
14. Andreana A, Aggarwal S, et al. Abnormal expression of a 170 kD P-glycoprotein encoded by MDR1 gene, a metabolically active efflux pump in CD4+ and CD8+ T cells from patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996;12(15):1457-62.
15. Huisman M, Smit J, Crommentuyn K, et al. Multidrug resistance protein 2 (MRP2) transports HIV protease inhibitors, and transport can be enhanced by other drugs. *AIDS* 2002; 16:2295-301.
16. Schuetz J, Connelly M, Sun D, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med* 1999; 5:1048-51.
17. Fellay J, Marzolini C, Meaden E, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected patients with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002; 359: 30-6.
18. Hasler J, Estarbrook R, Murray M, et al. Human cytochrome P450. *Molecular Aspects of Medicine* 1999;20:1-137.
19. Williams GC, Sinko P. Oral absorption of the HIV protease inhibitors: a current update. *Adv Drug Deliv Rev* 1999;39:211-38
20. Kumar GN, Jayanti V, Lee RD, et al. In vitro metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ABT-378: species comparison and metabolite identification. *Drug Metab Dispos* 1999;27(1): 86-91.
21. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(12): 893-905.

22. Pirmohamed M, Back D. The pharmacogenomics of HIV therapy. *The Pharmacogenomics Journal* 2001; 1: 243-53.
23. Honkakoski P, Zelko I, Sueyoshi T, et al. The nuclear orphan receptor CAR-retinoid X receptor heterodimer activates the phenobarbital-responsive enhancer module of the CYPB gene. *Mol Cell Biol* 1998; 18:5652-8.
24. Peytavin G, Lamotte C, Marcelin A et al. Predictivity of Amprenavir (APV) plasma concentrations on virological response in HIV-infected patients treated with APV/RTV containing regimen: a Genophar substudy. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Washington DC, 2002. Abstract 7.7
25. Breilh D, Pellegrin I, Munck M et al. Virological response to lopinavir-based regimens: plasma and intracellular lopinavir concentrations and drug resistance mutations (Kalephar study). *Antiviral Therapy* 2002; 7:S123
26. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS* 2002; 16: 2081-3
27. Padilla S, Navarro A, Gallego J et al. The relationship between lipid elevations and lopinavir concentrations in HIV-infected patients, 42nd ICAAC, San Diego 2002. Abstract H-1915.
28. Pellegrin I, Breilh D, Montestruc F et al. Virologic response to nelfinavir-based regimens: pharmacokinetic and drug resistance mutations (VIRAPHAR study). *AIDS* 2002; 16:1331-40.
29. Reijers M, Weigel H, Hart A et al. Toxicity and drug exposure in a quadruple drug regimen in HIV-1 infected patients participating in the ADAM study. *AIDS* 2000; 14:59-68
30. Acosta E, Baken L, Page L, et al. Indinavir concentrations and antiviral effect. *Pharmacotherapy* 1999, 19: 708-712.
31. Lamotte C, Peytavin G, Perre P, et al. Increasing adverse events with indinavir dosages and plasma concentrations in four different ritonavir-indinavir containing regimens in HIV-infected patients. 2nd Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Noordwijk 2001. Abstract 4.1.
32. Sadler B, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:30-7.
33. Hoetelmans R, Van Heeswijk R, Meenhorst P. Plasma concentrations of saquinavir determine HIV-RNA response over a 48-week period. *Int Conf AIDS* 1998; 12: 33 [Abstract 42261].
34. Valer L, de Mendoza C, Gonzalez de Requena et al. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. *AIDS* 2002; 16: 1964-7
35. Marzolini C, Talenti A, Decosterd L, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001;15:71-5.
36. Nuñez M, González de Requena D, Jimenez-Nácher I, et al. Higher efavirenz plasma levels correlate with development of insomnia. *JAIDS* 2001;28:399.

37. González de Requena D, Gallego O, Briones C et al. Attainment of higher Efavirenz plasma levels allow to regain complete virus supression in patients carrying NNRTI resistance. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle 2001. Abstract 454-W.
38. Veldkamp A, Gerrit J, Lange J, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1 infected individuals. AIDS 2001;15:1089-95.
39. González de Requena D, Nuñez M, Jiménez-Nácher I, et al. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002; 16:290-1
40. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease inhibitors plasma levels in HIV-infected patients trated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS 2000;14:1333-39.
41. Burger D, Hugen P, Droste J, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of Nelfinavir (NFV) and Indinavir (IDV)in treatment-naive patients improves therapeutic outcomes after 1 year: results from ATHENA. 1st IAS Conference, Buenos Aires, 2001. Abstract 30.
42. Lamotte C, Descamps D, Joly V, et al. Validation of an algorithm for indinavir (IDV) dosage adjustment in patients with high IDV trough plasma concentrations (Cmin) to prevent adverse effects in a easy and potent IDV/RTV containing regimen. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Washington DC, 2002. Abstract 4.3
43. Dumon C, Solas C, Thuret I, ey al. Relationship between efficacy, tolerance and plasma drug concentration of ritonavir in children with advanced HIV infection. Ther Drug Monit 2000;22: 402-8.
44. Flexner C, Piscitelli s. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. AIDS 2002; 16 Supplement 1.
45. Acosta E, Gerber J. Position paper on therapeutic drug monitorin of HIV infection. AIDS Res Hum Retrov 2002; 18(12):825-34.

