

USO DE LA BILIRRUBINEMIA COMO BIOMARCADOR DE LA CONCENTRACION PLASMATICA DE RIFAMPICINA: IMPLICACIONES CLINICAS

R Lozano Ortíz, M García Vázquez, I Andrés Arribas, F Sebastián Pérez, M Bolea Zamora , F De La Fuente Sanjuan

Hospital Real Nuestra Señora de Gracia. Zaragoza..

OBJETIVO

La Rifampicina (rif) es un antibiótico de elección en el tratamiento de Tuberculosis (TBC), siendo sus mayores problemas la toxicidad hepática, las resistencias primarias y/o adquiridas y la pérdida de adherencia .

Dado que Bilirrubina (bil) y rif compiten con OATP (liver-specific organic anion uptake transporter) en su captación por el hígado para su posterior eliminación, hemos estudiado la correlación entre las concentraciones de bil-rif al objeto de utilizarla en el manejo clínico de Rifampicina.

MATERIAL Y METODOS

Muestra compuesta de 72 pacientes, 22% mujeres, 60.7 ± 13.2 kg, 35.7 ± 14.1 años, 175 ± 9 cm, en tratamiento con 600 mg rif, según los protocolos vigentes de TBC.

Se recogieran datos relativos a BT (bil total), WBC (recuento leucocitos) e historia farmacoterapéutica.

Para el ajuste de las dosis se tuvo en cuenta cinética Michaelis-Menten y modelo de inhibición competitiva. Todos los datos se expresan como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS Y DISCUSION

Para valorar la influencia de bil sobre C_{ss} rif se tuvo en cuenta:

$$dV_{rif} / dC_{rif}, dV_{bil} / dC_{bil} \text{ y } dV_{rif} = - dV_{bil}$$

(dV = derivada velocidad eliminación dC = derivada concentración)

Deduciendo :

$$\Delta [rif] = \Delta [bil] / Eo^2 \times Km_{rif} \times Km_{bil}$$

(Eo = [OATP], Km = cte. Michaelis)

La BT fue de 0.75 ± 0.18 mg/dl y BI = 0.29 ± 0.32 , estableciéndose ambos como valores de referencia, asociados a una C_{max} rif teórica de 15.0 ± 5.0 mcg/ml. Resultando:

$$[rif]_{-15} = 16.3 ([bil] - 0.75)$$

El 75% de la muestra se encontraba dentro de los límites óptimos de BT (0.6-0.9).

El 7.7% presentó BT ≤ 0.6 y C_{max} rif teórica ≤ 10 mcg/ml, por infradosificación o mala adherencia, derivando en mayor riesgo de fracaso terapéutico y/o resistencias adquiridas, ya que no se mantuvo C_{ss} > CMI (0.5 mcg/ml) durante al menos el 60% del tiempo.

Otro 6.9% tenía BT ≥ 0.9 y C_{max} rif teórica ≥ 18 mcg/ml, por sobredosificación, toxicidad hepática y/o polimorfismos de UGT1A1, siendo necesaria la suspensión, cambio de tratamiento y/o ajuste de la dosis.

En el 49% de los pacientes se comprobó mejoría clínica reflejada en disminución del WBC ≥ 3 unidades, careciendo de datos en un 30% y no observándose la misma en el 21% restante.

CONCLUSIONES

1. El método descrito permite el análisis de los principales factores que afectan a la inhibición competitiva entre dos sustratos, como son: concentración enzimática OATP (exponencialmente) y Km de ambos.
2. La Bilirrubina total constituye un buen biomarcador de la C_{ss} rifampicina. Pudiéndose, además, detectar si ha habido infradosificación y/o mala adherencia si es inferior a 0.6 y riesgo de toxicidad si es superior a 0.9.
3. El 90 % de los pacientes finalizó el tratamiento, en el 4.5% se substituyó rifampicina por toxicidad y el 6.5% presentó mala adherencia al tratamiento.