

MONITOREO TERAPEUTICO DE INDINAVIR EN NIÑOS CON INFECCION HIV

Dres. G. Bramuglia¹, V. Currás¹, C. Höcht¹, M. Rubio¹, P. Cáceres Guido², D. Mecikovsky³, R. Bologna³, G. Mato²

RESUMEN

Objetivos: El objetivo de este trabajo es realizar una evaluación de los resultados del monitoreo terapéutico (MT) de las concentraciones plasmáticas (Cp) de indinavir, realizados durante la práctica clínica, en pacientes pediátricos que reciben TARV en esquemas que contienen indinavir más ritonavir. **Métodos:** Fueron incluidos 13 pacientes en seguimiento ambulatorio en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, a los que se le realizaron dos determinaciones de Cp de indinavir: un "valle" y un "pico" (una hora posterior a la dosis). La dosis estimada que reciben los pacientes es de 250 mg/m²/12hs. **Resultados:** ocho de los trece pacientes presentaron niveles subterapéuticos, de los cuales dos tuvieron niveles no detectables (mediana: 0,73 µg/mL). El rango terapéutico propuesto para el indinavir está entre 0,150 y 10 µg/mL, aunque estos valores fueron definidos para la población adulta. Uno de los pacientes presentó niveles superiores a dicho rango (14,6 µg/mL). **Conclusión:** trabajos previos sugieren un régimen de 400 mg/m² indinavir más 125 mg/m² ritonavir cada 12 horas. Debido a que datos previos de pacientes de nuestro hospital habían mostrado que pautas similares podían resultar en niveles plasmáticos elevados asociados a manifestaciones tóxicas, la pauta inicial utilizada fue de 250 mg/m² indinavir más 100 mg/m² ritonavir cada doce horas. El MT de indinavir mostró sin embargo que la administración de esta pauta resultó en niveles subterapéuticos. Aun cuando el indinavir se asocia al ritonavir la alta variabilidad observada en los niveles plasmáticos de indinavir sugieren la necesidad de monitorizarlo.

Palabras clave: indinavir, monitoreo terapéutico, HIV.

Medicina Infantil 2005; XII: 80 - 84.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this work is to evaluate the results of therapeutic drug monitoring (TDM) assessed in the course of clinical routine practice in pediatric patients whose antiretroviral treatment includes indinavir boosted with ritonavir. **Methods:** 13 ambulatory patients receiving indinavir plus ritonavir (median: 38 months of treatment) were included in this work. In these patients, two plasmatic levels of indinavir were determined by HPLC: a "trough" level and a "peak" level (one hour after the corresponding dose). The average dosage of indinavir was 250 mg/m²/12hs. **Results:** Eight of thirteen patients yielded subtherapeutic levels with 2 patients with non detectable levels (median troughs: 0.73 µg/mL). One patient showed a peak level over the range (14.6 µg/mL). Median peak observed was 3.8 µg/ml. The therapeutic range proposed for indinavir was 0.150 and 10 µg/mL for troughs and peaks respectively, even though these levels were determined for adult patients. **Conclusions:** Although pediatric dosage of indinavir boosted with ritonavir is not yet defined, previous works suggested a dosage regimen of 400 mg/m² indinavir plus 125 mg/m² ritonavir every 12 hours. Since previous assessments of plasmatic levels of patients from our hospital had shown that these dosage regimens could lead to high levels associated with toxic reactions, the initial scheme consisted of 250 mg/m² indinavir plus 100 mg/m² ritonavir every 12 hours. TDM of indinavir showed that this regimen led to sub - therapeutic levels in this patients. Even though indinavir is boosted with ritonavir, the high variability observed in the plasmatic levels suggests that TDM of indinavir is advisable.

Keywords: indinavir, therapeutic drug monitoring, HIV.

Medicina Infantil 2005; XII: 80 - 84.

INTRODUCCION

El monitoreo de las concentraciones plasmáticas de drogas, y el ajuste de los regímenes de dosificación que se realiza a partir de los niveles plasmáticos alcanzados, es una práctica clínica conocida como Monitoreo Terapéutico de Drogas (MTD).

El objetivo del MTD es lograr que los niveles de la droga se encuentren dentro de una determinada franja terapéutica, de manera tal de asegurar la eficacia del tratamiento y al mismo tiempo minimizar la aparición de efectos tóxicos asociados a altas concentraciones.

Para que una droga sea susceptible de ser monitorizada debe cumplir con determinadas características, como ser que presente una clara relación entre concentración plasmática y efecto farmacológico, que el rango terapéutico sea estrecho, que sus características farmacocinéticas presenten

¹ Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

² Área de Farmacia. ³ Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Recibido: 17-03-05 — Aceptado: 07-05-05

Correspondencia a: Dr. Guillermo F Bramuglia.

Junín 956 5° piso. (1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

alta variabilidad inter – individual y que la eficacia a largo plazo del tratamiento farmacológico se vea comprometida por la existencia de niveles plasmáticos que se encuentren por debajo de una franja terapéutica establecida^{1,2}.

Si bien la eficacia del tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se evalúa mediante el seguimiento clínico del estado inmunológico a través del recuento de linfocitos CD4+ y de los niveles de carga viral (CV), el conocimiento de los niveles plasmáticos de determinados fármacos antirretrovirales permite evitar fallas terapéuticas y disminuir la aparición de resistencia viral asociada a niveles subinhibitorios.

Actualmente, los esquemas utilizados para el TARV incluyen combinaciones de inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR, INNTR) e inhibidores de proteasa (IP)³. La aplicación del MTD tiene utilidad tanto en los INNTR como en los IP, ya que se han descrito relaciones entre concentraciones plasmáticas y respuesta virológica, a diferencia de los INTR en los que esta relación no se cumple debido a que las drogas deben sufrir una conversión intracelular para ser activas⁴.

En el caso específico del indinavir, perteneciente al grupo de los IP, el MTD no solamente está justificado por una correlación entre el nivel plasmático y el efecto antiviral sino también por presentar una alta variabilidad inter – individual en los niveles alcanzados. Además existen evidencias clínicas de la relación entre niveles supratrapéuticos y toxicidad hepática reversible y complicaciones urológicas⁵.

Otro factor que hace aconsejable el MTD es la heterogeneidad de la población pediátrica, en la cual todos los procesos farmacocinéticos se ven modificados por el crecimiento, debido principalmente a cambios en la motilidad gastrointestinal, la composición corporal, el porcentaje de proteínas plasmáticas y la inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos y de eliminación renal⁶.

El objetivo de este trabajo es realizar una descripción de los resultados del monitoreo terapéutico de las concentraciones plasmáticas de indinavir, realizados durante la práctica clínica, en pacientes pediátricos que reciben TARV en esquemas que contienen indinavir más ritonavir.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes

Fueron incluidos 13 pacientes en seguimiento ambulatorio en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, a los que se le realizaron dos determinaciones de la concentración plasmática de indinavir: una correspondiente al “valle” (inmediatamente antes de la dosis) y otra correspondiente al pico

(una hora posterior a la dosis correspondiente). La dosis estimada que reciben los pacientes es de 250 mg/m²/12hs.

Paralelamente, se registraron los datos demográficos (sexo, edad), antropométricos (peso, talla, superficie corporal), dosis de indinavir, tratamientos concomitantes, parámetros clínicos e inmunológicos (estadio de enfermedad, % CD4+, carga viral) duración del esquema ARV actual y exposición previa a inhibidores de proteasa.

Metodología analítica

Los niveles de indinavir en las muestras plasmáticas se determinaron mediante cromatografía líquida con detección ultravioleta (UV). Se utilizó como fase estacionaria una columna C18 Phenomenex (150 x 4,6 mm, 5 µm). La fase móvil utilizada consistió de una mezcla de acetonitrilo-buffer fosfato monobásico de potasio 5mM (32:68), 200 µl de trietilamina ajustada a pH 3 con ácido fosfórico. El flujo fue de 1,4 ml/min. La detección espectrofotométrica se llevó a cabo utilizando una longitud de onda de trabajo de 210 nm. El tiempo de retención del indinavir en estas condiciones cromatográficas fue de 6 ± 1 minutos.

El indinavir se extrajo de las muestras plasmáticas mediante una extracción líquida. A 1000 µl de plasma se le agregó 100 µl de una solución de hidróxido de sodio 1 M y 5 ml de éter etílico. Se agitó durante 4 minutos manualmente y se centrifugó durante 10 min a 2000 g. Se llevaron los tubos a una temperatura de -20°C hasta congelamiento de la fase acuosa, transfiriéndose la fase orgánica a un tubo de vidrio para su evaporación. La fase orgánica se evaporó en un baño a 40 °C. El residuo seco se reconstituyó en 150 µl de fase móvil inyectándose 50µl en el sistema cromatográfico.

El límite de cuantificación y de detección del método fue de 50 ng.ml⁻¹ y 25 ng.ml⁻¹, respectivamente.

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en este análisis contraerón el virus HIV por transmisión vertical, se encuentran en un rango de edades entre 8 y 14 años, y la duración de su último esquema terapéutico tiene un mínimo de 24 meses. Este esquema se encuentra conformado en la mayoría de los casos por 2 INTR (D4T y abacavir o 3TC o DDI) más 2 IP, indinavir y ritonavir. Otros posibles esquemas incluyen, además de la asociación indinavir más ritonavir, la combinación de un INTR más un INNTR (abacavir más efavirenz), o dos INTR más un INNTR (abacavir y D4T más efavirenz) (Tablas 1 y 2).

En tres de los pacientes, este esquema constituye la primera exposición a IP, mientras que los restantes diez ya habían recibido previamente regímenes que los contuvieran.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.

Sexo	
- Masculino	5 (38.5 %)
- Femenino	8 (61.5 %)
Edad (años) (mediana ± d.s.)	9.0 ± 2.1

TABLA 2: CARACTERISTICAS DE LOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS.

Duración del esquema actual (meses)	(mediana ± d.s.)
	38.0 ± 9.6
Tratamiento ARV concomitante	n
- Droga ARV	4
- D4T + DDI	3
- D4T + 3TC	3
- D4T + ABC	1
- ABC + DDI	1
- ABC + EFV	1
- ABC + EFV + D4T	1

ARV: antirretroviral; ABC: abacavir; D4T: estavudina; 3TC: lamivudina; DDI: didanosina; EFV: efavirenz.

En cuanto a las características clínicas, la mayoría de los pacientes se encuentra en las categorías B y C, correspondientes a la presencia de síntomas moderados y severos, respectivamente, y desde el punto de vista inmunológico, casi la totalidad de los pacientes se encuentran en los grados 2 y 3 (supresión inmunológica moderada y severa respectivamente)⁷.

Las concentraciones plasmáticas obtenidas así como los datos inmunológicos (%CD4) y virológicos (carga viral) más cercanos temporalmente al dosaje del IP se muestran en la Tabla 3 y Figura 1.

Teniendo en cuenta que el rango terapéutico propuesto para el indinavir se encuentra entre 0,150 y 10 µg/mL, ocho de los pacientes presentaron niveles plasmáticos subterapéuticos, mientras que un paciente presentó niveles superiores a dicho rango.

DISCUSION

Varios estudios han demostrado una clara relación entre la concentración plasmática de indinavir y el efecto farmacológico, ya sea referido a la respuesta virológica como a los efectos adversos^{5,8}. Resultaría necesario alcanzar una concentración mínima (Cmin) de al menos 0,15 µg/ml para lograr una adecuada supresión viral, mientras que una concentración máxima mayor a 7 µg/ml se asocia a un aumento de linfocitos CD4+², aunque estos valores de referencia fueron definidos para la población adulta. Los regímenes de dosificación en pacientes pediátricos

TABLA 3: CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE INDI-NAVIR Y PARAMETROS CLINICOS.

Paciente	PICO (µg/mL)	VALLE (µg/mL)	Estadio*	Carga Viral (copias/mL)	% linfocitos CD4
1	6.3	0.277	B3	2500	13
2	5.2	0.137	C3	<160	15
3	2	ND	B3	370	32
4	1.8	0.044	C3	SD	SD
5	14.6	1.198	C1	SD	SD
6	1.9	ND	C3	45000	15
7	0.6	0.077	C3	<160	33
8	3.8	0.037	C2	580	22
9	4.4	0.324	C3	8700	13
10	4.8	0.069	A3	55000	SD
11	1.7	0.151	B3	690	34
12	1.4	0.398	C2	4200	20
13	7.3	1.314	B3	160	29

ND: no detectable; SD: sin datos disponibles; Estadio*: Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR, 1994. 43 (No. RR-12): p 1 – 10.

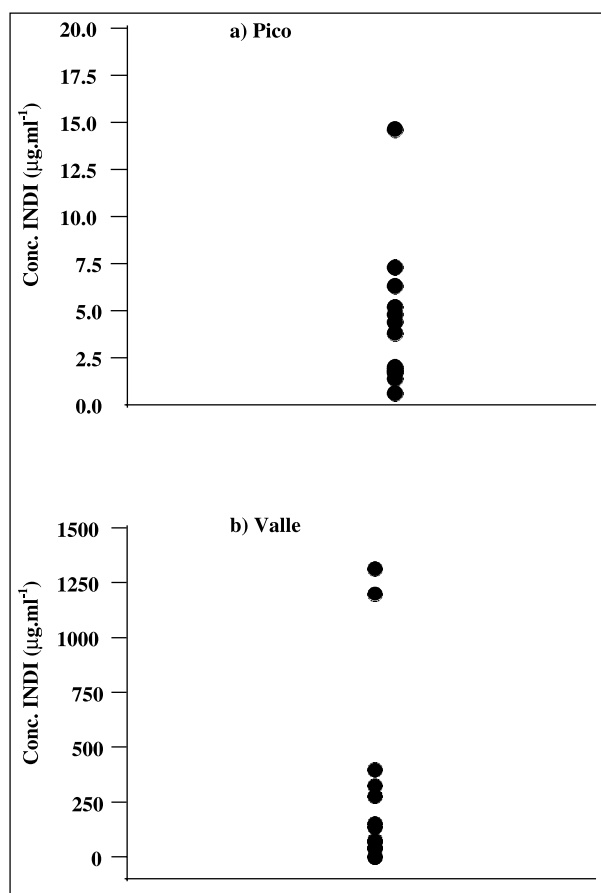


Figura 1: Concentraciones plasmáticas de indinavir. a) Picos (una hora posterior a la dosis); b) Valles (inmediatamente antes de la dosis).

requieren ser controlados cuidadosamente, ya que los parámetros que miden la exposición al fármaco (AUC, C_{max}, C_{min}), se correlacionan en forma significativa con la eficacia antiviral. La adición de dosis bajas de ritonavir a los regímenes que incluyen indinavir ha demostrado disminuir las fluctuaciones entre los niveles máximos y mínimos así como también la amplia variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos⁹. Se postula que el ritonavir actúa como un inhibidor de la isoforma 3A4 del Citocromo P450 (CYP3A4) así como también de la glicoproteína-P (PGP), que actúa como una bomba de extrusión de distintas drogas. Los resultados de estas inhibiciones serían un aumento en los parámetros que miden la exposición sistémica al indinavir, C_{min} y AUC, con un leve aumento de la C_{max}.

Si bien la dosis pediátrica de la asociación indinavir – ritonavir no ha sido aún definida, trabajos previos sugieren un régimen de 400 mg/m² de indinavir en combinación con 125 mg/m² de ritonavir cada 12 horas¹⁰. Debido a que datos previos de monitoreo realizado en pacientes pediátricos de nuestro hospital habían mostrado que pautas similares podían resultar en niveles plasmáticos elevados asociados a manifestaciones tóxicas, la pauta inicial utilizada fue de 250 mg/m² de indinavir asociado a 100 mg/m² de ritonavir cada doce horas. Los resultados muestran que, si bien 5 pacientes presentaron niveles de C_{min} por encima de 0.15 µg/ml, 8 pacientes mostraron niveles subterapéuticos, y de ellos dos presentaron niveles por debajo del límite de detección (50 ng/ml). Asimismo, sólo dos de los pacientes mostraron C_{max} mayores a 7 µg/mL. Debido a que los niveles de C_{max} se pudieron tomar una hora después de la administración de la dosis correspondiente, estos valores resultan solamente indicativos de la C_{max} real que se alcanzaría aproximadamente a las 2 horas. Otra causa de los niveles subterapéuticos observados en este estudio podría ser la administración concomitante de drogas inductoras del CYP450 3A4 como el efavirenz¹¹. En el presente estudio dos de los pacientes recibían esta asociación (Tabla 2) y manifestaron niveles plasmáticos subinhibitorios de indinavir.

Si bien los niveles plasmáticos de indinavir sufren menores fluctuaciones cuando éste se administra asociado a ritonavir, el monitoreo terapéutico se recomienda debido a que sigue habiendo una alta variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas a pesar de que el ritonavir actúa como un potenciador farmacocinético. Asimismo, las concentraciones plasmáticas alcanzadas pueden no ser activas frente a determinadas cepas virales que presenten mutaciones, y el aumento en la exposición sistémica al fármaco puede determinar un aumento en la toxicidad renal¹².

El MTD permite detectar grupos de pacientes en los cuales hay una exposición excesiva al fármaco, con mayor riesgo de toxicidad, a los que se debería administrar una menor dosis, como así también pacientes a los que habría que aumentar la dosificación debido a que no alcanzan niveles terapéuticos, con el consiguiente aumento de la probabilidad de aparición de resistencia viral.

Una complicación que presenta el MTD de antirretrovirales en la población pediátrica es la falta de niveles plasmáticos de referencia, por lo que en la práctica clínica los resultados obtenidos para cada paciente individual deben referirse a los niveles de referencia de adultos¹³. Estos niveles a alcanzar pueden no ser adecuados para nuestros pacientes debido a las características particulares de la infección por HIV en pediatría, como ser la alta carga viral y la inmadurez del sistema inmunológico, así como también la mayor tendencia que pueden tener los niños a presentar determinadas reacciones tóxicas, con lo cual los niveles de referencia de adultos podrían resultar demasiado elevados.

Estudios previos^{13,14} sugieren una fuerte relación entre concentraciones plasmáticas por debajo del rango terapéutico y desarrollo de resistencia viral en poblaciones adultas. De acuerdo a esto, el MTD podría ser una herramienta de utilidad en el seguimiento del tratamiento de pacientes pediátricos infectados con el virus de HIV, ya que disminuiría el riesgo de subdosificación asociada a falla terapéutica y desarrollo de resistencia viral; o de sobredosificación relacionada con la aparición de manifestaciones tóxicas.

Se necesita profundizar estos estudios en población pediátrica, a fin de demostrar el beneficio del TDM en estos pacientes.

Agradecimientos

El indinavir sulfato monoetanolato utilizado para la validación del método analítico fue gentilmente cedido por Laboratorios Richmond SACIF.

REFERENCIAS

1. Back D, Khoo S, y col. The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2001; 52: 89S – 96S.
2. Kappelhoff B, Crommentuyn K, y col. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 845–853.
3. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Health resources and services administration (HRSA), National institutes of health (NIH). Junio 2004.
4. Fletcher CV, Kawle SP, Kakuda TN, y col. Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration – response relationships in HIV – infected persons. *AIDS* 2000; 14: 2137–2144.
5. Dieleman J, Gyssens I, y col. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV – infected patients. *AIDS* 1999; 13: 473–478.

6. King JR, Kimberlin DW, y col. Antiretroviral pharmacokinetics in the pediatric population, a review. *Clinical pharmacokinetics*, 2002; 41:1115-1133.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 1994; 43:1-10.
8. Burger D, Hoetelmans R, y col. Low plasma concentrations of indinavir are related to virological treatment failure in HIV – 1 – infected patients on indinavir – containing triple therapy. *Antiviral Therapy* 3: 215 – 220.
9. Hsu A, Granneman GR, Cao G y col. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and indinavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2784-2791.
10. Bergshoeff A, Fraaij P, y col. Pharmacokinetics of indinavir combined with low – dose zidovudine in human immunodeficiency virus type 1 – infected children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004; 1904-1907.
11. DiCenzo R, Forrest A y col. Indinavir, Efavirenz and Abacavir pharmacokinetics in human immunodeficiency virus – infected subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, June 2003: 1929-1935.
12. Back D, Gatti G, y col. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002; 16: S5 – S37.
13. Fraaij P, Rakhmanina N, y col. Therapeutic drug monitoring in children with HIV / AIDS. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 122-126.
14. Burger D, Hoetelmans R, Hugen P, y col. ATHENA: a randomized, controlled clinical trial to evaluate whether therapeutic drug monitoring (TDM) contributes to reduced HIV – related morbidity and mortality. 1st International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Noordwijk. 2000.