

Farmacología: control del nivel del medicamento y más



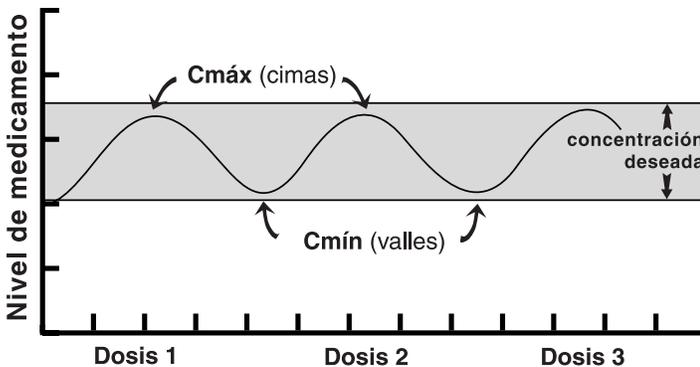
Traducido y adaptado al español por Cipriano Iguarán

Farmacología: control del nivel del medicamento y más

Algunos de los más recientes avances en materia de pruebas diagnósticas, tales como las pruebas de medición de la carga viral y pruebas de la resistencia, han sido extremadamente útiles en el desarrollo de la atención y cuidado de las personas portadoras del VIH. Un gran número de expertos considera que el siguiente avance se desprenderá de nuevas pruebas capaces de medir la cantidad de medicamento presente en la corriente sanguínea de las personas.

Poco después de tomar un medicamento, puede detectarse la máxima concentración de dicho medicamento en la sangre de la persona. Este nivel máximo de concentración recibe el nombre de *C_{max}*; y mientras más elevado sea, más probable será que el paciente experimente efectos secundarios. Con el tiempo, el nivel de concentración del medicamento disminuye y, al llegar la hora de tomar la siguiente dosis, podrá encontrarse a su nivel más reducido. Este nivel recibe el nombre de *C_{min}*, y mientras más bajo sea, mayores probabilidades habrán de que se desarrolle una resistencia al medicamento.

En el caso de algunos antibióticos, el *C_{max}* es el nivel más importante que debe ser considerado ya que se ha comprobado que existe una correlación directa con el nivel de eficacia del medicamento. No obstante, no se ha establecido cuál es el nivel que exhibe una relación con la actividad de los medicamentos contra el VIH, aunque la mayoría de las personas opina que lo más probable es que el *C_{min}* resulte ser el nivel más importante.



Existen muchas razones por las que diferentes aspectos de la farmacología pueden ayudar en la administración de la terapia contra el VIH. Entre estos aspectos destacan la medición de los niveles de concentración del medicamento en la sangre (*Monitoreo Terapéutico*

del Medicamento o TDM por sus siglas en inglés); la medición de los niveles de concentración del medicamento en el interior de las células (*intracelular*); la interacción de los medicamentos; y la fijación de proteínas. Por favor continúe leyendo para obtener información más detallada sobre estos tópicos.

Monitoreo terapéutico del medicamento

El Monitoreo Terapéutico del Medicamento o TDM constituye un área de gran interés debido a que los resultados de una serie de estudios de corto alcance han indicado que las personas que poseen mayores concentraciones de medicamento disfrutaban de mayores probabilidades de exhibir mejores y continuas respuestas contra el VIH. Asimismo, los resultados preliminares de un estudio más ambicioso conocido como ATHENA también han demostrado los beneficios del TDM. Si desea obtener mayores detalles, sírvase consultar el recuadro. (Ver página 2).

El TDM involucra la extracción de sangre a fin de medir la cantidad de un inhibidor de proteasa y/o inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa (NNRTI) específicos. La mayoría de los expertos considera que la medición de los niveles de los inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa (NRTI) será de poco valor debido a que éstos bloquean el VIH *en el interior* de la célula. Los niveles de concentración del medicamento que se encuentren en la sangre no necesariamente serán comparables a los que se detecten en el interior de las células.

El TDM podría resultar particularmente útil en combinación con los inhibidores de proteasa debido a que sus niveles en la sangre pueden variar significativamente de una persona a otra ya que existen diferencias en la

Indice

Monitoreo terapéutico del medicamento	1
El estudio ATHENA	2
La Mujer y la farmacología	3
Niveles de concentración de medicamento en el interior de las células (intracelular)	4
Interacción entre los medicamentos	4
Fijación de proteínas	5
Comentario	5



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Oficina administrativo 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Farmacología: control del nivel del medicamento y más

manera en que los diversos individuos descomponen (*metabolizan*) estos medicamentos. El cerciorarse de que las personas permanezcan dentro de un “margen terapéutico” podría incrementar en gran medida la probabilidad de obtener una respuesta contra el VIH duradera. El

TDM también puede ayudar a determinar la magnitud apropiada de la dosis para una persona en particular.

Actualmente, la mayoría de los medicamentos contra el VIH son administrados en dosis estándar sin importar si la persona pesa 120 o, inclusive, 250 libras. La gran mayoría de los expertos coincide en que esta es una de las razones por la que las mujeres sufren una mayor cantidad de efectos secundarios, ya que generalmente tienen un peso menor al de los hombres. Como resultado de lo anterior, el TDM no sólo podría ayudar a fomentar la respuesta contra el VIH, sino que también podría contribuir a minimizar los efectos secundarios.

Asimismo, por lo regular se administran dosis estándar a las personas sin importar cuál sea su edad. Sin embargo, debido a que las personas con niveles más avanzados de enfermedad en general padecen de disfunciones en el hígado y/o en los riñones, existe la posibilidad de que se necesiten dosis diferentes. Las personas co-infectadas de hepatitis también podrían requerir una dosis diferente.

El “margen terapéutico” podría ser diferente para una persona que apenas inicia la terapia que para otra que ya haya tomado diferentes medicamentos y haya desarrollado resistencia a ellos. Las personas portadoras de virus resistentes a los medicamentos podrían requerir niveles más altos de concentración de medicamento a fin de “subyugar” al virus resistente. Esto puede lograrse tomando dosis más elevadas o utilizando medicamentos de refuerzo como el ritonavir (Norvir). Si desea obtener información adicional, por favor lea la sección *Interacción entre los medicamentos*.

Antes de que el TDM pueda ser utilizado como parte de la atención médica de rutina, es necesario superar una serie de barreras. Una de estas barreras son las pruebas en sí mismas. Cuando las compañías desarrollan un nuevo medicamento, ellas o una empresa que trabaja en combinación con ellas, desarrolla una prueba para medir los niveles de concentración del medicamento. Con gran frecuencia, estas compañías no publican la manera en que llevaron a cabo dichas pruebas

El estudio ATHENA

Este estudio incluyó la participación de 600 personas, la mitad de las cuales nunca había sido expuesta a ningún tipo de terapia contra el VIH en el pasado. El 50% de ellas recibió el TDM además del monitoreo estándar (recuentos de células CD4+, carga viral, etc.) mientras que en la otra mitad sólo se utilizó el monitoreo estándar. Únicamente se difundieron los resultados que involucraron a aquellas personas a las que nunca antes se les había administrado una terapia contra el VIH y que habían empezado a tomar ya sea indinavir (Crixivan) o nelfinavir (Viracept). Los resultados de los participantes que empezaron a someterse a otras terapias contra el VIH y de aquellos que ya habían sido expuestos a una terapia contra el VIH serán publicados posteriormente.

Cincuenta y cinco personas empezaron a tomar indinavir como su régimen de primera línea, mientras que una cantidad similar de individuos recibió una dosis estándar de indinavir (800mg cada ocho horas) y dos diferentes dosis de indinavir/ritonavir (800mg IDV/100mg RTV dos veces al día ó 400mg IDV/400mg RTV dos veces al día). Después de un año, los resultados tendieron a sugerir que una menor cantidad de personas sometidas al TDM tuvieron que suspender la terapia, principalmente debido a la severidad de los efectos secundarios. Asimismo, un número contundentemente mayor de personas bajo TDM alcanzaron cargas virales inferiores a 500 copias/ml después de doce meses.

Los resultados del grupo que tomó nelfinavir fueron ligeramente diferentes. Noventa y dos individuos tomaron nelfinavir como terapia de primera línea. Un número significativamente menor de personas bajo el TDM suspendió la terapia en comparación con el grupo que no participó en el TDM, pero ello se debió casi totalmente al menor número de personas que experimentó una insuficiencia virológica (repercusiones en la carga viral) en lugar de los efectos secundarios exhibidos por aquellos individuos que tomaban indinavir. Como resultado de lo anterior, un número marcadamente mayor de personas bajo TDM alcanzó cargas virales inferiores a 500 copias/ml después de doce meses que aquellas que no estaban siendo sometidas al TDM.

Project Inform On Line!



www.projectinform.org

Los servicios y publicaciones de Project Inform están disponibles en Internet. Puede contactar el website de Project Inform en:

1-800-822-7422

Farmacología: control del nivel del medicamento y más



de modo que, si los investigadores de las universidades desean medir los niveles de concentración de un medicamento específico, ellos mismos deben realizar sus propias pruebas y resulta imposible saber si estas pruebas son tan precisas como la prueba desarrollada originalmente. Este es el caso de la mayoría de las pruebas del TDM que los laboratorios comerciales ofrecen en la actualidad.

Es posible que la barrera más difícil de superar sea determinar el momento correcto para extraer la muestra de sangre. Los organismos

de los diferentes individuos que estén tomando el mismo medicamento tendrán diversos patrones de absorción y de eliminación. En otras palabras, cada persona presenta un perfil diferente del nivel de concentración del medicamento. Esto es particularmente correcto en lo que respecta a los niños, ya que los niños menores eliminan los medicamentos más rápidamente que los niños mayores quienes, a su vez, los eliminan con mayor velocidad que los adultos.

La mujer y la farmacología

Existe una serie de consideraciones, tanto reconocidas como potenciales, que las mujeres deben tener presentes en cuanto a la manera en que los medicamentos son procesados en el organismo. Los estudios que describen algunas de estas consideraciones hacen notar diferencias en los sexos en relación a metabolismo, niveles de concentración de medicamentos y efectos secundarios.

Un estudio que contempló las diferencias en los niveles del medicamento NNRTI delavirdine (Rescriptor) en la sangre de hombres y mujeres, demostró que las mujeres que tomaban delavirdine + AZT (Retrovir) tenían casi una cantidad doble de delavirdine en la sangre a niveles de prueba *no adaptados* que los hombres, aun cuando ambos sexos tomaron las mismas dosis. Algunas de las posibles explicaciones de esta diferencia incluyen las discrepancias en el peso y masa corporal, así como aspectos hormonales. Sin importar cuál sea la causa, este estudio sugiere que las mujeres podrían absorber algunos medicamentos de una manera diferente a los hombres y que los investigadores deberán vigilar este efecto.

Además de niveles de concentración de medicamento en la sangre más elevados, algunos estudios notifican mayores o diferentes efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH en las mujeres. Un estudio realizado sobre el ritonavir indicó que las mujeres experimentaron más náuseas, vómito y malestar general que los hombres. Algunas mujeres también padecieron un efecto secundario único y potencialmente peligroso ocasionado por el ritonavir—una menstruación excesiva. Mientras que las causas de estas diferencias aún son desconocidas, se sugiere que las mujeres y los hombres podrían requerir de dosis de medicamento diferentes a fin de reducir estos efectos.

Se han realizado pocas investigaciones cuyo objetivo sea evaluar esquemas de dosificación diferentes en la mujer. Aún se desconoce si las personas podrían reducir con seguridad sus dosis y mantener la potencia de un medicamento al enfrentarse a los efectos secundarios, o cómo podrían hacerlo. A corto plazo, quizás no

sería muy sensato simplemente reducir la dosis de medicamentos contra el VIH a fin de controlar los efectos secundarios debido a que una reducción en la dosis podría no sólo tener como resultado una menor cantidad de efectos secundarios, sino también podría ocasionar que el medicamento no surtiera efecto o que el VIH desarrollara una resistencia a él.

La interacción entre la terapia contra el VIH y otros medicamentos que comúnmente son utilizados por las mujeres constituyen otra consideración relevante. Por ejemplo, algunos inhibidores de proteasa reducen el nivel de estrógeno en las mujeres sometidas a terapia de reposición hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) o anticonceptivos orales, mientras que el inhibidor de proteasa indinavir (Crixivan) y el NNRTI efavirenz (Sustiva) incrementan los niveles de estrógeno.

En términos prácticos, las mujeres que tomen inhibidores de proteasa deberán recibir orientación sobre cómo alterar la dosis de sus anticonceptivos orales o HRT a fin de conservar la eficacia y/o utilizar otros métodos de control de la natalidad. Asimismo, esto sugiere que algunos inhibidores de proteasa podrían disminuir el nivel natural de estrógeno en la mujer, lo que conduciría a otros aspectos de la salud asociados con niveles reducidos de estrógeno (tal como menopausia prematura o pérdida de densidad ósea).

A medida que el ámbito de la farmacología de los medicamentos contra el VIH se torna más complicado, aún quedan por responder muchas interrogantes básicas relacionadas con las diferencias en las mujeres. A fin de ser capaces de responder estas preguntas, es esencial contar con la participación de un número suficiente de mujeres en estudios sobre nuevas terapias, así como en otros estudios que nos permitan revelar posibles diferencias entre los sexos. La industria, el gobierno y la comunidad deben trabajar en conjunto para dar prioridad a estos campos de investigación y derribar las barreras que aún impiden la participación más generalizada de la mujer en las investigaciones.



Farmacología: control del nivel del medicamento y más

En lo que respecta a los medicamentos contra el VIH, el Cmin es probablemente el nivel más importante al considerar la respuesta contra el VIH. En este caso, sería necesario extraer la muestra de sangre justo antes de la hora programada para la siguiente dosis. En la vida real, esto sería algo muy difícil de lograr ya que lo más probable es que las personas acudan a sacarse sangre a la hora a la que puedan obtener una cita, y esta hora podría no ser justo antes de tomar la siguiente dosis programada.

Como resultado de lo anterior, varios grupos intentan trazar los niveles de concentración del medicamento a lo largo de un periodo de 12 ó 24 horas, con la esperanza de poder hacer uso de esta información para predecir cuál podría ser el Cmin de una persona que tomó su medicamento dos horas antes de la extracción de la muestra sanguínea. Asimismo, para aquellas personas más preocupadas por los efectos secundarios, el Cmax sería el aspecto de mayor importancia, por lo que existiría el mismo dilema alrededor de la hora de extracción de la muestra de sangre.

Algunos expertos proponen que el TDM podría ser un medio eficaz para medir la adherencia a la dosis de medicamento, pero otros no están de acuerdo con lo anterior ya que una persona que generalmente no se adhiere podría tomar una dosis del medicamento antes de que le sea extraída la muestra de sangre, lo cual permitiría detectar niveles de concentración de dicho medicamento. En tal caso, se podría suponer que el individuo está tomando sus medicamentos tal como fueron recetados, aunque en realidad esa haya sido la única dosis que hubiera tomado durante toda la semana.

Niveles de concentración de medicamento en el interior de las células (intracelular)

Otro posible factor de complicación con el TDM es el hallazgo reciente de niveles de inhibidor de proteasa dentro de las células, similar a lo que hemos visto con los NRTI. Hasta la fecha, no se ha demostrado una correlación entre los niveles de inhibidor de proteasa en el interior de las células y una respuesta contra el VIH, pero en la actualidad se lleva a cabo una serie de estudios a ese respecto. También se desconoce si existe una correlación entre los niveles de inhibidor de proteasa detectados en la sangre y los detectados en el interior de las células.

Las células humanas poseen genes conocidos como P-glicoproteína (P-gp) y Proteínas Resistentes a Múltiples Medicamentos (MRP, por sus siglas en inglés), las cuales controlan qué sustancias, incluyendo los medicamentos, pueden ingresar a las células y la rapidez con la que son expulsadas a fin de proteger a las células en contra de sustancias tóxicas.

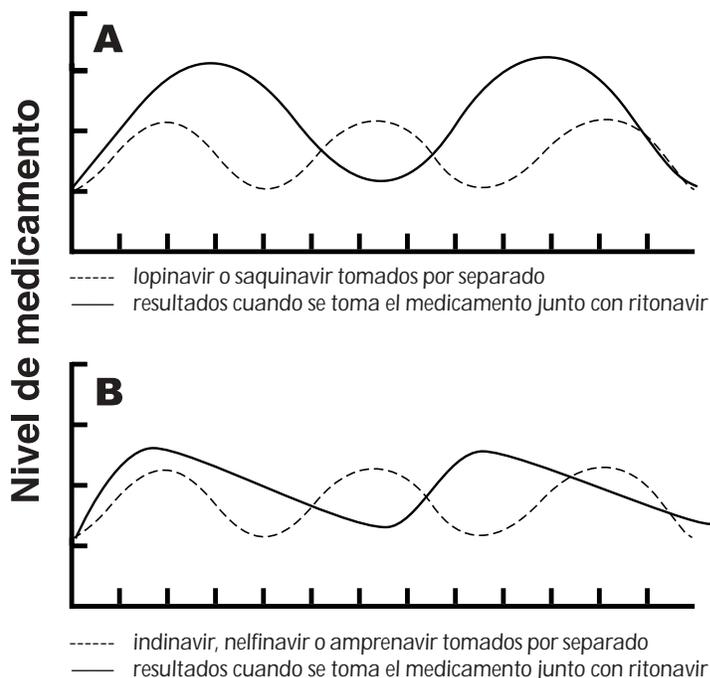
El papel que juegan estos genes en la eficacia general de la terapia anti-VIH aún no está muy claro, aunque se cree que constituyen un factor que contribuye a qué tan bien son absorbidos los medicamentos

y qué tan eficazmente ingresan a algunas partes del organismo, como el cerebro. Estos genes ya desempeñan un papel importante en lo relativo a la eficacia de las terapias contra otras enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado que una expresión mayor de estos genes ocasiona que las células cancerosas se tornen más resistentes a los medicamentos tradicionales.

Interacción entre los medicamentos

Muchos de los medicamentos y terapias contra el VIH que son utilizados para prevenir o tratar infecciones oportunistas son metabolizados en el organismo por la misma enzima. Esto quiere decir que existen múltiples interacciones entre los medicamentos. Como resultado de ello, es de vital importancia hablar con el médico o boticario acerca de todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo hierbas que no requieren receta médica y vitaminas. La línea telefónica de ayuda "Hotline" de Project Inform dispone de información adicional sobre la interacción de los medicamentos.

Uno de los aspectos más discutidos en los últimos años acerca de la interacción de los medicamentos ha sido el uso de ritonavir para elevar los niveles de otros inhibidores de proteasa. Este enfoque puede dar como resultado dosificaciones menos frecuentes y una dosis diaria reducida a través de una de dos maneras: A) el ritonavir puede aumentar en gran medida el Cmax de lopinavir y saquinavir sin modificar de manera significativa la tasa de eliminación del otro



Trancurso de tiempo

Farmacología: control del nivel del medicamento y más



medicamento en el organismo, o B) el ritonavir puede reducir la tasa de eliminación de indinavir, nelfinavir y amprenavir en el cuerpo humano sin modificar el C_{max} de manera importante.

Los resultados preliminares sugieren que el ritonavir posee la capacidad de incrementar los niveles de dos inhibidores de proteasa simultáneamente, indicando así que esto podría constituir una estrategia útil como terapia de tercera línea.

Sin embargo, el incremento de los niveles de concentración del medicamento podría hacer más difícil la tarea de interpretar los resultados de la resistencia debido a que los niveles superiores de concentración del medicamento podrían “subyugar” a algunos de los virus resistentes a los medicamentos. Actualmente, la mayor parte de la gente considera que una reducción del 400 por ciento en la sensibilidad a un medicamento se traduce en una resistencia de bajo nivel, mientras que cualquier reducción superior al mil por ciento es interpretada como una resistencia de alto nivel. En términos generales, esto se considera como aceptable debido a que los niveles de concentración de un medicamento en la sangre comúnmente son de sólo entre un 400 y un 800 por ciento más altos que lo que simplemente se necesita para bloquear la reproducción del VIH.

No obstante, el ritonavir incrementa los niveles de concentración de algunos inhibidores de proteasa hasta 15 veces o más, por lo que estos cambios con valores estándar de 4 a 10 veces en las pruebas de resistencia podrían tornarse irrelevantes. En otras palabras, se puede “subyugar” algunos de estos virus resistentes utilizando ritonavir y otro inhibidor de proteasa incluso si los resultados de sus pruebas indican que pudiera ser resistente a uno o más de estos medicamentos. Como consecuencia de lo anterior, podría ser importante tomar en consideración los niveles de concentración de los medicamentos al evaluar los resultados de sus pruebas. Si desea obtener información adicional sobre las pruebas de la resistencia, por favor lea el artículo *Pruebas de resistencia del VIH a los medicamentos (HIV Drug Resistance Tests)* de Project Inform.

Fijación de proteínas

Se sabe a ciencia cierta que los medicamentos contra el VIH se fijan en ciertas proteínas del organismo, lo que ocasiona una reducción de la actividad contra el VIH. En algunos casos, esto ha ocasionado que un medicamento sea eliminado de su fase de desarrollo debido a la pérdida casi total de su eficacia. Mientras mayor sea el grado de fijación de un medicamento a estas proteínas, mayor será la pérdida de actividad contra el VIH.

La cantidad de estas proteínas es:

- mayor en individuos VIH positivos que VIH negativos,
- menor en personas que tienen *cirrosis* (enfermedad hepática ocasionada por la pérdida de células funcionales en el hígado) debido a que el hígado produce estas proteínas,

- mayor durante periodos de inflamación, y
- diferente entre los sexos y diversos orígenes étnicos.

Esta ha sido un área de intensos debates entre las compañías farmacéuticas que desarrollan medicamentos debido a que se pueden obtener resultados muy diferentes sobre la actividad contra el VIH dependiendo de la cantidad de proteínas que sea utilizada en sus experimentos de laboratorio. Esto ha ocasionado que cada una de las compañías afirme que sus medicamentos, al menos en sus laboratorios, sean más activos contra el VIH al comparársele con los de sus competidores.

Comentario

Es muy probable que los avances en el ámbito de la farmacología puedan dar como resultado grandes mejoras en el tratamiento de los pacientes mediante la optimización de los medicamentos contra el VIH y la reducción del riesgo de sufrir efectos secundarios. El TDM podría proporcionarnos otra importante clave informativa—en combinación con los conteos de células CD4+, mediciones de la carga viral y pruebas de la resistencia—la cual puede ser de utilidad para evaluar la eficacia de un régimen contra el VIH. Sin embargo, todavía quedan algunos obstáculos por superar antes de que el TDM pueda ser utilizado como parte de un tratamiento de rutina.

Aún es necesario efectuar numerosas investigaciones a fin de comprender completamente la interacción de los medicamentos con algunos genes de nuestro organismo, así como determinar cuál es su impacto en la actividad contra el VIH. Asimismo, todavía necesitamos convenir en un estándar de medición de esta actividad en las pruebas de laboratorio. A final de cuentas, sólo la investigación exhaustiva de estos medicamentos, involucrando a un número significativo de personas, puede ayudarnos a determinar si uno es más eficaz que el otro.

Otras publicaciones de PI

Las enfermedades oportunistas

Los análisis de sangre: una herramienta útil control del VIH

Interacción entre los medicamentos

Los efectos secundarios de los medicamentos

Esta lista es actualizada de acuerdo al desarrollo de nueva información, pero no incluye todo el material que se encuentra disponible. Para mayor información, por favor dirijase al website que indicamos a continuación.



1-800-822-7422

www.projectinform.org

