

# Utilización de la interacción bilirrubina-lopinavir como predictor del riesgo de fracaso terapéutico

R. Lozano Ortiz<sup>1</sup>, A.F. Apesteguía El Busto<sup>2</sup>, A. Lozano Velilla<sup>3</sup>, A. Velilla Pozancos<sup>4</sup>, N. Domeque Valiente<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Real Ntra Sra de Gracia, Zaragoza; <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; <sup>3</sup>Facultad Farmacia de Pamplona; <sup>4</sup>Farmacéutica comunitaria, Zaragoza; <sup>5</sup>UASA del Hospital Real Ntra Sra de Gracia.

Correspondence to: *R. Lozano.*  
[rlozano@salud.aragon.es](mailto:rlozano@salud.aragon.es)

## RESUMEN

### Introducción

El objetivo fue correlacionar las concentraciones bilirrubina (BT) -lopinavir (Lp) y calcular el punto de corte mínimo de bilirrubina para que la carga viral fuese inferior a 5000 copias/ml.

### Material y métodos

Muestra de 35 pacientes, en tratamiento con Lp, con lo que se calculó la correlación BT-Lp y otra muestra de 100 pacientes a los que se midió BT y carga viral (CV), calculándose, finalmente, el riesgo de fracaso terapéutico.

### Resultados

El 80% pacientes, BT: 3.3-16.7  $\mu$ M, 7% con BT<3 y un 13% BT>16.7. Se estableció el punto de corte mínimo para BT en 3.3 $\pm$ 0.6  $\mu$ M (0.20 $\pm$ 0.06mg/dL). El 72% pacientes, CV<20 copias/ml, 9% con CV: 20-100 copias/ml, 6% CV:100-5000 copias/ml y otro 17% con CV>5000 copias/ml. Resultando el riesgo de fracaso terapéutico, debido a niveles de Lp infraterapéuticos, de 4.1 y 17 para riesgo relativo (RR) y odds ratio (OR) respectivamente.

### Conclusiones

BT constituye un buen predictor de la eficiencia terapéutica de los tratamientos con Lopinavir, debiendo ser su valor superior a 3.3 $\pm$ 0.6  $\mu$ M (0.20 $\pm$ 0.06mg/dL) para que la carga viral se mantenga por debajo de 5000 copias/ml y no se produzca fracaso terapéutico debido a concentraciones subterapéuticas de Lp.

**Palabras clave:** Lopinavir, Bilirrubina, TAR, Farmacocinética

## ABSTRACT

### Introduction

The objective was to built a correlation Lopinavir (Lp)-bilirubin (BT) and calculate the minimum cutoff of bilirubin for a viral load less than 5000 copies/ml.

### Methods

Sample of 35 patients treated with Lp, tp calculate the correlation BT-Lp and another sample of 100 patients to measure viral load. Finally we calculated the risk of treatment failure.

### Results

80% patients, BT: 3.3-16.7  $\mu$ M, 7% BT <3 and 13% BT> 16.7. Established the minimum cutoff for BT in 3.3  $\pm$  0.6 mM (0.20  $\pm$  0.06mg/dL). 72% patients, CV <20 copies/ml, 9% viral load: 20-100 copies/ml, 6% viral load:100-5000 copies/ml and another 17% with VL> 5000 copies/ml. Resulting in the risk of treatment failure due to levels of Lp infraterapeutics, 4.1 and 17 for relative risk (RR) and odds ratio (OR) respectively.

### Conclusions

BT is a good predictor of therapeutic efficacy of lopinavir and must be greater than the value 3.3  $\pm$  0.6 mM (0.20  $\pm$  0.06mg/dL) to the viral load remains below 5000 c/ml and there is no treatment failures due to subtherapeutic concentrations of Lp.

**Key words:** Lopinavir, Bilirubin, ART, Pharmacokinetic.

## Introducción

Lopinavir (Lp) es un antirretroviral de la familia de los inhibidores de la proteasa aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 15 de septiembre de 2000. Se utiliza como subterapéutico junto con Ritonavir en la terapia antirretroviral altamente activa (Targa) para los pacientes infectados por VIH-1 y VIH-2.

Este medicamento fue desarrollado para el tratamiento de los pacientes con VIH/sida y resistencia adquirida a otros tipos de antirretrovirales anteriormente administrados. Es metabolizado principalmente a través del CYP3A en el hígado previo transporte desde la circulación general al interior del hepatocito mediante el transportador OATP1B1 entre otros, siendo sus mayores problemas la toxicidad gastrointestinal y/o metabólica, el incumplimiento terapéutico y las resistencias primarias y/o adquiridas.

La eficacia por separado de Lopinavir es muy baja dado que es metabolizado por el citocromo P450 3A4 más conocido como CYP3A disminuyendo sus niveles séricos y efectos terapéuticos, pero su combinación con Ritonavir (Rt), que funciona como inhibidor del citocromo, aumenta sus niveles séricos en el organismo y, por tanto, su eficacia <sup>1,2,3</sup>.

Por otra parte, la Bilirrubina (BT) penetra en el interior del hepatocito parcialmente de forma pasiva y parcialmente por medio de la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP 1B1) por la que tiene muy elevada afinidad Lopinavir <sup>4,5,6</sup>.

Dado que Bilirrubina y Lopinavir compiten en su unión al transportador OATP1B1 (liver-specific organic anion uptake transporter) para su captación por el hígado y posterior eliminación a través del subsiguiente metabolismo hepático, las concentraciones plasmáticas de ambos se hallan, por tanto, estrecha y directamente relacionadas

entre si. Así pues, en el presente trabajo nos hemos planteado como objetivo validar, en una primera fase, la correlación entre las concentraciones séricas de BT y Lp y, en una segunda y posterior fase, estudiando la evolución de la carga viral con respecto a BT, verificar el uso de BT como marcador subrogado de la concentración plasmática de Lp y su utilidad tanto para calcular el riesgo de fracaso terapéutico causado por concentraciones plasmáticas infraterapéuticas de Lp, en los esquemas terapéuticos que incluyen Lp y Rt.

## Material y métodos

En la primera fase del proyecto, se realizó un estudio farmacocinético teórico-clínico al objeto de validar la correlación entre la concentración plasmática de BT y Lp y definir los correspondientes puntos de corte máximo (relativo al umbral de toxicidad por Lp) y mínimo (relativo a los niveles plasmáticos infraterapéuticos de Lp) de los valores de BT, para la cual se utilizó una muestra compuesta de 35 pacientes VIH+ (comorbilidad: TBC 10%, VHC 4.8% y VHB 7.0%), 40.0 ± 6.4 años, 62.5% hombres, en tratamiento combinado de Lopinavir 800 mg/día y Ritonavir 200 mg/día durante 4.02 ± 1.58 años, según las guías del tratamiento antirretroviral de pacientes infectados por VIH y con la siguiente medicación concomitante, clasificada por grupos terapéuticos: SNC 29% (Zolpidem 8%, clorazepato 12%, antidepresivos 5%), antiinfecciosos 51% (fluconazol 15%, Smz-Tmp 13%, rifampicina 5%, ciprofloxacino 3%), metadona 9.6%, analgésicos 22% (ketorolaco 8%, diclofenaco 7%, paracetamol 5%), hipolipemiantes 9.7%, GI 6% (Ranitidina 4%, Omeprazol 1%), IECA 3%, ARAII 2% y B-bloqueantes 3%.

Se recogieron datos relativos a Bilirrubina total en plasma y se utilizaron datos bibliográficos

poblacionales de Concentración sérica en el Estado Estacionario de Lopinavir,  $C_{ss}$  Lp, y de su constante de inhibición de OATP1B1,  $K_{iLp}$ .

Para el ajuste de las dosis se tuvo en cuenta cinética Michaelis-Menten y modelo de inhibición competitiva y se asumió que la fracción de fármaco transportada por OATP y la adherencia al tratamiento es del 100%, expresándose todos los datos como media  $\pm$  desviación estándar.

En una segunda fase y teniendo como objetivo validar el uso de BT como marcador de la CV y, por tanto, predictor de fracaso terapéutico de los tratamientos con Lp, se utilizó una muestra compuesta de 100 pacientes VIH+ (comorbilidad: TBC 11%, VHC 5.3% y VHB 8.3%), 57% hombres y  $42 \pm 9$  años de edad, en tratamiento con Lopinavir 800 mg/día durante  $5.1 \pm 2.0$  años, según las guías del tratamiento antirretroviral de pacientes infectados por VIH y con la siguiente medicación concomitante, clasificada por grupos terapéuticos: SNC 31% (Zolpidem 7%, clorazepato 13%, antidepresivos 6%), antiinfecciosos 45% (fluconazol 12%, Smz-Tmp 11%, rifampicina 4%, ciprofloxacino 4%), metadona 12%, analgésicos 24% (ketorolaco 7%, diclofenaco 9%, paracetamol 6%), hipolipemiantes 8%, GI 7% (Ranitidina 4%, Omeprazol 2%), IECA 3%, ARAII 2% y B-bloqueantes 2%.

Se recogieron datos relativos a BT y carga viral (CV) sistemáticamente en todos los pacientes al momento del diagnóstico, a los 3 y 6 meses y luego por semestre. Se utilizaron datos propios basados en el estudio farmacocinético de la primera fase, para establecer el valor del punto de corte mínimo de BT, como marcador subrogado en los tratamientos con Lopinavir y, posteriormente, se calculó la OR (Odds Ratio) entre el grupo de pacientes con BT inferior al punto de corte mínimo definido y  $CV > 5000$  copias/ml frente al grupo de pacientes con BT superior al punto de corte mínimo

definido y  $CV > 5000$  copias/ml, habiéndose considerado que la CV es baja cuando es menor de 5.000 o 10.000 copias/mL, alta cuando es mayor de 50.000 o 100.000, e intermedia entre ambos valores.

## Resultados

Estudio farmacocinético entre las concentraciones plasmáticas de Lopinavir y Bilirrubina.

En cuanto al modelo teórico empleado: Para valorar la relación entre las concentraciones plasmáticas de BT y Lp se construyó, siguiendo las leyes de la cinética sustrato-receptor, el modelo teórico expuesto en la figura 1:

$$\frac{\partial V_{Lp}}{\partial C_{Lp}} \quad , \quad \frac{\partial V_{BT}}{\partial C_{BT}} \quad y \quad dV_{Lp} = -dV_{BT}$$

( $dV$  = derivada velocidad eliminación  $dC$  = derivada concentración)  
y:

$$dC_{Lp} = \frac{dC_{BT}}{E_0^2 * K_{iLp} * K_{iBT}}$$

$$\Delta [Lp] = \frac{\Delta [BT]}{E_0^2 * K_{iLp} * K_{iBT}}$$

( $E_0$  = [OATP],  $K_i$  = cte. Inhibición OATP1B1)

Figura 1

La BT plasmática media obtenida en los pacientes en tratamiento con Lp estudiados fue de  $10.0 \pm 1.0 \mu M$ , estableciéndose esta como valor de referencia, asociado a una  $C_{ss}$  Lp teórica bibliográfica de  $9.6 \pm 2.5 \mu M$ , quedando finalmente el modelo teórico tal y como mostramos en la siguiente figura 2:

En cuanto a los resultados clínicos, tal y como puede verse en la figura

$$\frac{dC_{BT}}{9.4} = \frac{dC_{Lp}}{0.65} * 0.06$$

y

$$\frac{\Delta [BT]}{9.4} = \frac{\Delta [Lp]}{0.65} * 0.06$$

Figura 2

3, para el caso de valores de BT obtenidos: El 80%

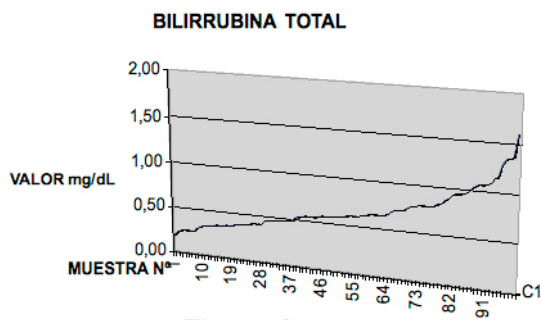


Figura 3

de los pacientes en tratamiento con Lopinavir se encontraba dentro de los límites óptimos de BT, establecidos entre  $3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  y  $16.7 \pm 3.1 \mu\text{M}$ , el 7% presentó una  $BT \leq 3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ) y  $C_{ss} \text{ Lp}$  teórica  $\leq 3.2 \mu\text{M}$ , inferior a la CME (Concentración Mínima Eficaz), y un 13% restante con  $BT > 16.7 \mu\text{M}$  ( $1.02 \text{ mg/dL}$ ) y una  $C_{ss} \text{ Lp}$  teórica asociada  $> 16 \mu\text{M}$ , potencialmente tóxica, causado por disminución de la biodisponibilidad de Lp y/o polimorfismos de OATP1B1, derivando en mayor riesgo de fracaso terapéutico y/o resistencias adquiridas, en el caso de los pacientes con valores de  $BT \leq 3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ), ya que no se mantuvo la  $C_{ss} \text{ Lp} > \text{CME}$ . Estableciéndose el punto de corte mínimo para BT, por debajo del cual se produce fracaso terapéutico debido a niveles infraterapéuticos de Lp, en  $3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ).

#### **Cálculo del riesgo de fracaso terapéutico**

El seguimiento de la CV dio como resultado que el 71% de los pacientes presentó una CV inferior a 20 copias/ml, un 8% entre 20 y 100 copias/ml, otro 5% entre 100 y 5000 copias/ml y, finalmente, el 16% restante presentó una CV superior a 5000 copias/ml.

Calculándose el riesgo de fracaso terapéutico, debido a niveles infraterapéuticos de Lp, en base al número de pacientes con  $CV > 5000$  copias/ml, dentro del grupo que presentaba valores de  $BT < 3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ), frente al número de pacientes con  $CV > 5000$  copias/ml, dentro del

grupo que presentaba valores de  $BT > 3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ), obteniéndose unos valores de 4.1 y 17 para RR y OR respectivamente. Siendo estos valores de 3.5 y 7.4 respectivamente cuando el riesgo de fracaso terapéutico lo referenciamos a pacientes con  $CV > 50$  copias/ml.

Por tanto, el incumplimiento terapéutico mínimo, calculado en base a los niveles plasmáticos de bilirrubina (porcentaje de pacientes con  $BT < 3.3 \pm 0.6 \mu\text{M}$  ( $0.20 \pm 0.06 \text{ mg/dL}$ ), sería del 7% y el incumplimiento máximo, calculado en base a la carga viral (porcentaje de pacientes con  $CV > 5000$  copias/ml), sería del 17%.

### **Discusión y conclusiones**

Para conseguir la máxima eficiencia del tratamiento antiretroviral (TAR) es condición indispensable la adherencia de los pacientes al mismo, debiendo ser ésta superior al 95% en la mayor parte de los casos ya que numerosos estudios han demostrado que su falta condiciona el fracaso terapéutico. Es por ello que la adherencia al TAR junto a la complejidad del tratamiento antiretroviral, que es el factor que influye de manera más negativa en la misma, sigue siendo foco de atención de los profesionales sanitarios e investigadores <sup>10,11,12</sup>.

Por otra parte, el grado de adherencia necesario para obtener el máximo beneficio depende del régimen empleado, de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los fármacos usados y de factores relacionados con el virus y el paciente, habiéndose desarrollado a lo largo de los años diversos métodos de medida de la misma. No obstante, todos ellos presentan numerosas limitaciones, por lo cual, lo ideal es utilizar combinaciones de los mismos a fin de compensar sus carencias <sup>10,11,12</sup>.

Los métodos directos para la valoración de la adherencia están basados en parámetros bioquímicos cuantificables, siendo la determinación

de concentraciones plasmáticas de antiretrovirales la única medida objetiva y específica de adherencia al tratamiento antiretroviral, pero su elevado coste y sofisticación limita su aplicación en la práctica clínica diaria<sup>7,8,9,12</sup>. Por otro lado, existen muchas variables intra e interindividuales que condicionan el comportamiento cinético de los fármacos antiretrovirales, por lo que para el establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no se necesita emplear datos de evolución clínica y/o carga viral y/o recuento leucocitario. En ese sentido, los estudios de adherencia deberían considerar sistemáticamente la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva<sup>7,8,12</sup>. Así, el método aquí presentado y desarrollado nos permite, de acuerdo a todo lo anteriormente expuesto, mediante el análisis de un parámetro bioquímico sencillo como BT, relacionado directamente con los niveles plasmáticos de Lp, junto a la carga viral, conocer con un alto grado de precisión el riesgo de fracaso terapéutico causado tanto por problemas de adherencia al tratamiento como por problemas de índole farmacocinética y/o viral<sup>8,12</sup>. Por lo tanto, el método descrito permite mediante el análisis de la BT asociada al tratamiento, y en base al cálculo teórico individualizado de C<sub>ss</sub> Lp basado en la interacción BT-Lp, eludir el problema de la falta de datos de niveles plasmáticos de Lopinavir, pudiéndose detectar a aquellos pacientes con  $BT \leq 3.3 \pm 0.6 \mu M$  ( $0.20 \pm 0.06$  mg/dL), infradosificados, y aquellos otros con  $BT > 16.7 \mu M$ , y niveles plasmáticos de Lopinavir potencialmente tóxicos, únicamente con los datos de BT sin necesidad de recurrir a las concentraciones plasmáticas de Lp.

La BT, por tanto, constituye un buen marcador subrogado para medir la eficiencia terapéutica y el riesgo de fracaso terapéutico de los tratamientos con Lopinavir, debiendo ser su valor superior a  $3.3 \pm 0.6 \mu M$  ( $0.20 \pm 0.06$  mg/dL) para que la carga viral se mantenga, en ausencia de otros problemas

inmunológicos y/o virales, por debajo de 5000 copias / ml.

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones como son la de carecer de sensibilidad para saber si las causas de fracaso terapéutico se deben a no adherencia u otras causa y al hecho de haber utilizado valores de C<sub>ss</sub> Lp bibliográficos para el ajuste de las concertaciones de BT y Lp. Por último, falta calcular el margen de error, para los valores de BT cuyo importancia aumenta al disminuir sus valores, así como su variabilidad afectado por numerosas variables internas y externas.

Nuestros resultados nos ofrecen nuevas vías de investigación. La más atractiva sería la de continuar estudiando otros IP para analizar si la incidencia de fracaso terapéutico es concordante con los datos de BT encontrados.

Podemos concluir refiriendo que es patente la necesidad de contar con mas estudios realizados con esta herramienta. Para saber cuál es el papel definitivo que le podremos asignar y su validez.

Desde nuestra limitada experiencia podemos afirmar que nos ha resultado una herramienta sencilla, cómoda, práctica y de muy fácil aplicación en nuestro medio que nos ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento.

## **Bibliografía**

- 1.- Decree of Department of Disease Control, Ministry of Public Health, regarding exploitation of patent on drugs & medical supplies by the government on combination drug between lopinavir & ritonavir.
- 2.- Abbott pulls HIV drug in Thai patents protest. Financial Times (14 March 2007).
- 3.- AIDES. People Living with HIV: Let's change the rules imposed by the pharmaceutical industry! (July 1st, 2007).
- 4.- Mediavilla MG, Pascolo L, Rodríguez JV, Guibert EE, Ostrow JD, Tiribelli C. Uptake of [(3)H]bilirubin in freshly isolated rat hepatocytes: role of free bilirubin concentration. FEBS Lett 1999; 463: 143–5.
- 5.- Cui Y, Köönig J, Leier I, Buchholz U, Keppler D. Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. J Biol Chem 2001; 276: 9626–30.

6.- Campbell SD, de Morais SM, Xu JJ. Inhibition of human organic anion transporting polypeptide OATP 1B1 as a mechanism of drug-induced hyperbilirubinemia. *Chem Biol Interact* 2004; 150: 179–87.

7.- Escobar I, Campo M, Martín J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6):775-781.

8.- Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernández J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador A, Segura F, Segura F. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2008 (Actualización junio de 2008). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 03-02-2009].

9.- García Díaz B. Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Tema 5. Curso virtual de atención farmacéutica al paciente VIH 2005. Disponible en: <http://www.spainconsulting.com/sefh/cursos/curso1/temario.php>. [consulta: 04-03-2007].

10.- Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158(17):1953.

11.- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.

12.- Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias. Sanchez M. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid 2010