

MONITOREO TERAPEUTICO DE DROGAS

Dres. P. Cáceres Guido*, A. Moroni*, G. Bramuglia**, G. Mato*

INTRODUCCION

La Farmacocinética es el estudio de la liberación, absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los fármacos.

El Monitoreo Terapéutico de Drogas (MTD, ó TDM por sus siglas en inglés) es una especialidad clínica multidisciplinaria cuyo objetivo es mejorar el cuidado del paciente a través de la medición de sus niveles (dosajes) en sangre, y posterior ajuste de las dosis de las drogas para las cuales la experiencia o los ensayos clínicos han mostrado que la cuantificación de estas concentraciones puede mejorar resultados terapéuticos, en la población general o en poblaciones especiales¹.

Aunque en el ámbito experimental, los estudios farmacocinéticos incluyan a casi cualquier fármaco, en la práctica asistencial, una de las características destacadas de este tipo de drogas es que tienen una reducida ventana terapéutica. Es decir que pequeñas alteraciones en sus concentraciones plasmáticas pueden determinar el aumento de la probabilidad de aparición de efectos adversos tanto como el aumento de la probabilidad de falta de eficacia terapéutica.

Dentro de éstos se incluyen antibióticos (aminoglucósidos: ampicilina y gentamicina; y glucopéptidos: vancomicina), antivirales (inhibidores de la proteasa del HIV), anticonvulsivantes (carbamazepina, ácido valproico, difenilhidantoína y fenobarbital), antineoplásicos (metotrexato), antiarrítmicos (digoxina), broncodilatadores (teofilina) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus), entre otros².

Además, esta falta de eficacia no sólo puede traducirse en el empeoramiento del paciente particular que esta siendo tratado, sino también, y por ejemplo para el caso de los antibióticos, en la generación de cepas bacterianas resistentes, lo que supone un trascendente aspecto de política sanitaria.

Por estas razones, es muy importante controlar sus concentraciones y ajustar los esquemas terapéuticos de acuerdo a las características de cada paciente. De esta manera, el MTD puede ser también considerado como una práctica diagnóstica y preventiva, pudiendo centrar gran parte de su capacidad en este último campo, el de la prevención de aparición de eventos adversos, y en muchos casos, de variados grados de resistencia³.

La información respecto de la concentración plasmática o sanguínea, estudiada en el contexto de otros datos como los antropométricos y demográficos, de laboratorio, medicación concomitantemente recibida, tiempos de infusión y de extracción, pronóstico y, por ejemplo, estatus infeccioso y clínico general del paciente, deben ser evaluados para sacar conclusiones clínicamente válidas.

En la actualidad, modernos procesos iterativos permiten individualizar las dosis de pacientes para los cuales los esquemas de uso frecuente no resultan adecuados⁴.

Así es que al conjunto de tareas que permiten relacionar el estado clínico del paciente con el comportamiento farmacocinético de una droga se le denomina Farmacocinética Clínica.

Luego, la llamada Farmacocinética Poblacional permite, a través de aplicaciones informáticas estadísticas y farmacológicas (principalmen-

* Unidad de Farmacocinética Clínica. Laboratorio y Farmacia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

** Cátedra de Farmacología. Facultad de Farmacia y Bioquímica UBA.

te a través de ensayos clínicos prospectivos, aunque también de otros estudios retrospectivos controlados) hallar las pautas de dosificación más apropiadas para cada situación fisiopatológica y/o poblacional específica.

El interés centrado en los estudios farmacocinéticos poblacionales se origina en el hecho de que la farmacocinética de un nuevo fármaco normalmente no se estudia en una población relevante, es decir en el grupo de pacientes que recibirán la medicación, en su estadio temprano de desarrollo del mismo. Razones de lógica y ética asisten al hecho de que es improbable que se puedan realizar experimentos intensivos en cada uno de estos pacientes durante en estas etapas iniciales del desarrollo de un medicamento.

El término farmacocinética poblacional se define en la actualidad como "el diseño, ejecución y análisis de estudios farmacocinéticos que incluyen datos dispersos, aunque las técnicas de análisis puedan ser aplicadas a otros datos obtenidos de estudios farmacocinéticos convencionales"⁵.

Estas técnicas o metodologías incluyen:

- Análisis farmacocinético tradicional, con la determinación de parámetros individuales y la estimación posterior de la media y el desvío estándar de esos parámetros (standard two-stage)⁶.
- Modelización paramétrica y no-paramétrica de la población, que utilizan modelos farmacocinético-estadísticos y pueden utilizar niveles séricos recogidos durante la práctica clínica, o durante las fases tempranas del desarrollo de un fármaco (al menos un nivel sérico por paciente, lo que permite trabajar con un alto número de pacientes)⁷.

Las metodologías de análisis poblacional no sólo se usan en estudios clínicos, sino también en preclínicos, siendo especialmente útiles en aquellos casos de pacientes que se encuentran en estados críticos, o por los riesgos o limitaciones que extracciones numerosas y sucesivas pueden acarrear. La población pediátrica de alta complejidad, y más especialmente la neonatológica, es sindicada como de alto interés clínico a la hora de indicar un seguimiento farmacocinético clínico y es por ello que las modernas metodologías de análisis poblacional son especialmente apropiadas para el estudio de esta población.

Por otro lado, la Farmacogenética, disciplina que busca relacionar aspectos genéticos con la variabilidad en la respuesta a los medicamentos entre individuos y/o entre poblaciones, asumió en los últimos años un rol fundamental, tanto desde la individualización farmacoterapéutica como desde la prevención de efectos adversos graves en pacientes con patologías complejas.

Esto ha sido estudiado muy intensamente con

las distintas isoformas del citocromo P450 (CYP), responsable del metabolismo de numerosas drogas, y sus polimorfismos relacionados con la mayor o menor capacidad de metabolización de una droga. También se estudió la superfamilia de proteínas transportadoras fijadoras de ATP a través del (ATP binding cassette), como la glucoproteína P (Pgp) o la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)⁸.

Los inhibidores de proteasa (IP) conjuntamente con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (ITRNN) del HIV, son extensamente metabolizados luego de su administración oral, a través del sistema del CYP que se encuentra presente principalmente en la pared intestinal y en el hígado. La familia del CYP consiste en varias enzimas involucradas en el metabolismo de sustancias endógenas y de fármacos, siendo el más representativo y abundante la isoforma CYP3A4.

Además, los IP son sustratos de la Pgp, un transportador de fármacos que actúa como una bomba de extrusión y que sería responsable de la baja biodisponibilidad y de la pobre penetración que presentan los IP en distintos sitios⁹.

Los IP son al mismo tiempo sustratos e inhibidores de las Pgp in vitro, pero la relevancia clínica de estas observaciones no ha sido todavía esclarecida.

El IP ritonavir es uno de los más potentes inhibidores del CYP, razón por la cual es utilizado como potenciador (*booster*) de otros inhibidores de proteasa administrados en forma concomitante. El ritonavir puede modificar la biodisponibilidad oral de otros IP, ya sea por inhibición del CYP en el ámbito intestinal o posiblemente por la inhibición de proteínas transportadoras, como la Pgp. También puede disminuir el clearance de otros IP debido a la inhibición del CYP en el ámbito hepático. No obstante, los efectos sobre los perfiles farmacocinéticos parecen ser diferentes para cada IP. Si el ritonavir se añade a los regímenes de dosificación de saquinavir esto resulta en un considerable aumento de la concentración plasmática máxima (C_{max}), la concentración plasmática mínima (C_{min}) y el área bajo la curva (AUC), del saquinavir¹⁰.

En el caso del indinavir, trabajos previos han mostrado que la administración de ritonavir no cambiaría significativamente el C_{max}, pero sí aumentaría el AUC y los valores de C_{min}, lo que podría sugerir que el efecto del ritonavir se debería principalmente a la inhibición del metabolismo hepático del indinavir¹¹.

De todas formas, los inhibidores de proteasa exhiben una alta variabilidad farmacocinética interindividual relacionada con su metabolismo mediado por la isoforma CYP3A4 y el transporte mediado por la Pgp intestinal, así como también por

otros factores que afectan la absorción y la biodisponibilidad de estos fármacos, pudiéndose verse afectada la eficacia antiviral, así como los perfiles de aparición resistencia de estos antivirales, a mediano y largo plazo.

Por otro lado, utilizando distintas líneas celulares que presentan resistencia a los análogos de camptotecina se ha observado una disminución de la acumulación intracelular de los distintos agentes. Varios de los inhibidores de la topoisomerasa I se observó que son también sustratos de la Pgp.

Otros trabajos han planteado la posibilidad que la resistencia al topotecan o al irinotecan se deba a otra clase de transportadores, las proteínas asociadas a la resistencia múltiple a drogas (MRP), y la proteína de resistencia del cáncer de mama ABCG2 (BCRP)¹².

La MRP1 y la MRP2 confieren resistencia al topotecan, irinotecan y SN-38 pero no a la camptotecina. La administración oral o intravenosa de topotecan en ratones knock-out para el gen Mdr1a/1b a los que se les había administrado previamente GF120918 un inhibidor de Pgp y ABCG2 mostraron niveles plasmáticos de topotecan entre siete y diez veces mayores, respecto a los niveles alcanzados en los *wild-type*¹³.

En un estudio de Fase I, Kruijtzter y col. también observaron un aumento en la biodisponibilidad de topotecan cuando era coadministrado con GF120918¹⁴.

Para finalizar vale destacar que todos estos campos tienen una enorme posibilidad de crecimiento y demandarán muchos años de exhaustiva investigación. Y como sucede con muchas herramientas de la farmacoterapia moderna, esta muy claro que estas prácticas deben ser llevadas a cabo por un grupo interdisciplinario de profesionales experimentados y en constante actualización, con importante conocimiento sobre la farmacología de las drogas, su comportamiento farmacocinético, las variables clínicas que resulten im-

portantes y las herramientas de análisis disponibles. De otra forma, el trabajo aislado, falta de consenso y sin conocimientos sólidos y actualización adecuada podría transformarla en extremadamente perjudicial.

REFERENCIAS

1. International Association of Therapeutic drug Monitoring and Clinical Toxicology. www.iatdmct.org 2007.
2. Evans W. et al Applied pharmacokinetics.Principles of therapeutic drug monitoring. 2nd Edition.1991.
3. Behrman R. et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th Edition. (2000)
4. Jelliffe R. et al. Adaptive control of drug dosage regimens: an overview of basic concepts, relevant issues and some clinical applications. Technical report. University of Southern California. 2006.
5. Aarons L., Population pharmacokinetics: theory and practice. Br. J. clin. Pharmacol.,1991;32:669-670.
6. Fleishaker J. y col. Population based approaches to the assessment of Pharmacokinetics and pharmacodynamics, En: pharmacodynamics and drug development, perspectives in Clinical Pharmacology, Cutler N., Sramek J., y Narang P.,(ed), John Wiley and Sons, cap.: 4;1994:74-88.
7. Jelliffe R. y col., Model-based, goal-oriented individualized drug therapy: contributions of population pharmacokinetic models, bayesian feedback, "multiple model" design of drug dosage, and strategies for setting individualized clinical therapeutic goals. The Eight USC-ADCAPT Working Conference on Goal Oriented-Model Based Drug Regimens. 1997.
8. Pauli-Magnus C et al. Functional Implications of Genetic Polymorphisms in the Multidrug Resistance Gene MDR1 (ABCB1). Pharmaceutical Research 2004;(21)6.
9. Langmann P et al Therapeutic drug monitoring: a tool to individualize highly active antiretroviral therapy in HIV infected patients. Current Pharmaceutical Analysis 2006;(2)3,205-217.
10. Kilby JM et al Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in human immunodeficiency virus-negative adults. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Oct;44(10):2672-8.
11. Van Heeswijk RP et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1 infected individuals. AIDS 1999;13: F95-99.
12. Miyake K et al. Molecular cloning of cDNA which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. Cancer Res 1999;59: 8-13.
13. Jonker JW et al: Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan. J Natl Cancer Inst 2000;92:1651-1656.
14. Kruijtzter CM et al Increased oral bioavailability of topotecan in combination with the breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitor GF120918. J Clin Oncol. 2002, 20:2943-50.