

Aplicación de un modelo farmacocinético poblacional para el seguimiento de pacientes en tratamiento con dolutegravir: estudio piloto

Application of a Population Pharmacokinetic Model for the Monitoring of Patients Undergoing Treatment with Dolutegravir: Pilot Study

Aplicação de modelo farmacocinético populacional para acompanhamento de pacientes tratados com dolutegravir: estudo piloto

Florencia Oricchio¹, Ángel Leal², Cecilia Maldonado³, Marta Vázquez⁴, Susana Cabrera⁵

Resumen

Introducción: a pesar de los avances en tratamiento antirretroviral, existe la posibilidad de que personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) experimenten falla terapéutica vinculada a múltiples factores que impactan en la respuesta al fármaco.

Objetivos: evaluar la utilidad de aplicar un modelo farmacocinético en pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con dolutegravir para el análisis de las concentraciones plasmáticas experimentales. Adicionalmente, se pretende identificar potenciales interacciones farmacológicas, evaluar adherencia y fallo terapéutico.

Material y método: se realizó un estudio piloto transversal y observacional en pacientes VIH tratados con dolutegravir que incluyó la dosificación de la concentración plasmática, evaluación de adherencia mediante el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ) y retiro de medicación. Se utilizó un modelo poblacional referenciado en la bibliografía para la predicción de concentraciones de dolutegravir en cada paciente y se compararon con las concentraciones experimentales.

Resultados: fueron incluidos en el estudio 21 pacientes. Al cotejar las concentraciones plasmáticas experimentales con la simulación farmacocinética se encontraron diferencias para 12 pacientes, las cuales se explican por posibles interacciones farmacológicas, mala adherencia u otros factores que afectan la farmacocinética. Se detectó 38% de no adherencia de acuerdo con SMAQ y 23% de acuerdo con el retiro de medicación.

Conclusiones: se expone el rol potencial de los modelos farmacocinéticos para la interpretación de concentraciones plasmáticas y se genera la necesidad de avanzar en este tipo de estudios para el establecimiento de rango terapéutico y aplicabilidad clínica.

Palabras clave:

Terapia antirretroviral
Farmacocinética
Interacciones farmacológicas
Adherencia al tratamiento
Dolutegravir

Key words:

Antiretroviral therapy
Pharmacokinetics
Drug interactions
Adherence to treatment
Dolutegravir

Palavras chave:

Terapia antirretroviral
Farmacocinética
Interações medicamentosas
Adesão ao tratamento
Dolutegravir

1. Química farmacéutica, Programa de Posgrados de la Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

2. Médico infectólogo, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

3. Profesora titular, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

4. Profesora libre, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

5. Profesora agregada, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Ángel Leal. Correo electrónico: a.leal33@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y el Comité de Bioética Clínica y Ética de la Investigación del Hospital Pasteur.

Este proyecto fue apoyado por Viiv Healthcare mediante la facilitación del estándar de dolutegravir.

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentran disponibles para acceso público.

Recibido: 14/6/23

Aprobado: 7/2/24

Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Introducción

La aparición del tratamiento antirretroviral (TARV) modificó la historia natural del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en cuanto a la expectativa de vida de los afectados, pero aún existe la posibilidad de que algunos pacientes experimenten falla terapéutica. Esta puede deberse a múltiples factores, como variabilidad en las concentraciones plasmáticas (CP) mediada por diferencias en edad, genética, sexo, enfermedad de base, comedicación y adherencia al tratamiento^(1,2).

La adherencia inadecuada es la principal causa de falla terapéutica y está asociada al desarrollo de resistencia por el virus reduciendo la efectividad del TARV⁽³⁾. Los resultados de falta de adherencia para personas que viven con VIH (PVVIH) varían de acuerdo con el método que se utilice, pero oscila entre 20% y 88%⁽⁴⁻⁶⁾.

En el mundo y en la región las guías de TARV en pacientes *naïve* (primer esquema) recomiendan dos inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa (INTR) como columna vertebral o *backbone* más la asociación de un tercer fármaco o *core drug*, generalmente un inhibidor de la integrasa (INI)⁽⁷⁾.

Dolutegravir (DTG) es un INI de alta barrera genética y efectividad⁽⁸⁾. Fue incorporado en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) en el año 2018, siendo ampliamente utilizado en la clínica desde entonces⁽⁹⁾.

Considerando particularidades locales como genética, adherencia a los controles de salud, mayor prevalencia de tuberculosis (TB) y otras enfermedades infecciosas y no infecciosas con las potenciales interacciones farmacológicas que pueden incidir en las CP del fármaco, es de gran importancia contar con estudios de seguimiento de TARV en nuestro medio.

Dentro de las potenciales interacciones se destaca la disminución en la exposición a DTG al coadministrar con rifampicina (RFP), fármaco clave en el tratamiento antituberculoso, siendo éste de interés al contar con una prevalencia local de VIH/TB de 12%⁽¹⁰⁾. La disminución en la CP se explica por la inducción por parte de RFP de las enzimas responsables del metabolismo de DTG, UGT1A1 y CYP3A4⁽¹¹⁻¹³⁾. En los últimos años, con el crecimiento de la medicina de precisión, han cobrado relevancia los modelos computacionales y su aplicación en la clínica para la toma de decisiones.

Se plantea como objetivo principal evaluar la utilidad de aplicar un modelo farmacocinético en pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con DTG para el análisis de las concentraciones plasmáticas experimentales. Como objetivos secundarios se desea identificar interacciones farmacológicas que afectan la farmacocinética de DTG, evaluar situación de adherencia y fallo terapéutico. A su vez, se busca vincular las interacciones farmacológicas y la no adherencia con las

diferencias encontradas al cotejar las concentraciones experimentales con las simuladas por el modelo.

Material y método

Se realizó un estudio piloto transversal y observacional que incluyó a pacientes ambulatorios asistidos en las policlínicas del Hospital Pasteur e internados en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, de Montevideo, Uruguay. El estudio fue realizado en el período comprendido entre noviembre de 2021 y diciembre de 2022.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de VIH, edad mayor o igual a 18 años y en tratamiento con DTG. Los criterios de exclusión fueron mujeres embarazadas, pacientes en la unidad de cuidados intensivos o decisión del paciente de no participar en el estudio.

Se consignaron datos antropométricos (edad, sexo, peso), paraclínica (albúmina, carga viral VIH y conteo de linfocitos TCD4+), situación clínica (paciente ambulatorio u hospitalizado) y medicación concomitante. De acuerdo con las pautas locales y en función de los resultados de paraclínica se determinó⁽¹⁴⁾:

- Fallo virológico: falta de supresión virológica (carga viral indetectable: <50 copias/mL) a las 24 semanas de inicio o cambio de TARV, o aumento de la carga viral por encima de 50 copias/mL en dos determinaciones separadas al menos por un mes luego de supresión virológica.

- Fallo inmunológico: falta de incremento de TCD4+ al año (mínimo 25 a 50 cels/mL) o descenso entre 30% y 50% del valor previo confirmado en dos determinaciones separadas al menos por 30 días.

- Fallo terapéutico: es la suma de fallo virológico e inmunológico.

Las potenciales interacciones farmacológicas fueron analizadas mediante búsqueda en Pubmed/Medline, Google Scholar y Cochrane Library utilizando los términos “dolutegravir” AND “drug interaction”, sumado a cada uno de los fármacos prescritos en el paciente.

La evaluación de adherencia se realizó en todos los pacientes que autoadministraban su medicación, empleando el cuestionario simplificado de adherencia a medicación (SMAQ), previamente validado en PV-VIH⁽¹⁵⁾, y el registro de retiro de medicación en los últimos tres meses, considerándose no adherente en caso de no haber retirado en al menos un mes. En caso de presentar al menos un criterio de mala adherencia (por cuestionario o retiro), el paciente fue clasificado como no adherente.

Determinación de la concentración plasmática de dolutegravir

Se realizó extracción de la muestra de sangre en la vena

antecubital siendo dispensada en tubo de heparina de 5 mL, con posterior registro de hora. La cuantificación de DTG en plasma se realizó mediante una técnica de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), fase reversa con detección UV, previamente validada. Para ello, se adicionaron 50 µL de estándar interno (52 mg/L imipramina en metanol) a 1,0 mL de plasma y se realizó la extracción con 3 mL de metil ter-butil éter con agitación en vórtex durante 1 minuto. Tras centrifugar, se separó el sobrenadante y se llevó a sequedad bajo corriente de nitrógeno a 40 °C. El residuo seco se reconstituyó en 100 µL de agua: acetonitrilo (60:40) y 20 µL se inyectaron al sistema. La separación cromatográfica empleó una columna Phenomenex Luna C18 (5 µm, 100 Å, 150 mm × 4,6 mm) y buffer fosfato (0,5 M, pH 3,0): acetonitrilo (60:40) como fase móvil a un flujo de 1,0 mL/min. La temperatura de la columna fue de 40 °C y la longitud de onda de medida fue 259 nm. El método fue lineal entre 200 (límite de cuantificación: LC) y 5.000 ng/mL. La precisión inter e intradía y exactitud fueron menores a 15% para los controles de calidad y menores a 20% para el LC.

Simulación farmacocinética

Se estimaron las CP de DTG de los pacientes a través de un modelo farmacocinético poblacional (PopPK), publicado previamente por Singh y colaboradores⁽¹⁶⁾. Las covariables del modelo fueron edad, albúmina, peso y coadministración de rifampicina. Al introducir a este modelo PopPK, la posología del fármaco y los valores de las covariables para cada paciente, se generaron 1.000 simulaciones de la CP empleando Simulx[®] 2021R1 (Lixoft, France), obteniendo así un rango de concentración simulada (C_{sim}). Las concentraciones experimentales (C_{exp}) fueron comparadas con el rango de C_{sim} , analizando las causas de apartamiento.

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República y el Comité de Bioética Clínica y Ética de la Investigación del Hospital Pasteur (CBCEI). Asimismo, fue conducido en acuerdo con la normativa del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Uruguay, registro N° 830895, Buenas prácticas clínicas, en la resolución MERCOSUR N° 129/96 (internalizada como decreto 189/98) y recomendaciones de la Asociación Médica Mundial, como consta en la Declaración de Helsinki del año 2000. Los pacientes firmaron el consentimiento informado, indicando su participación voluntaria.

Resultados

Se incluyeron 21 pacientes (14 hospitalizados y 7 ambulatorios). Las características generales de esta población se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población (n=21).

Edad (años), media (rango)		46 (29 - 63)
Sexo, n (%)	Masculino	15 (71)
	Femenino	6 (29)
Peso (kg), media (SE)		69 (4)
Albúmina (g/dL), media (SE)		3,67 (0,15)
Tratamiento con RFP, n (%)	Sí	3 (14)
	No	18 (86)
Carga viral VIH, n (%)	Detectable	9 (43)
	Indetectable	12 (57)
T CD4 (cél/mL), media (SE)		158,3 (32,1)

Abreviaturas. SE: error estándar; RFP: rifampicina.

Los antirretrovirales administrados junto a DTG fueron tenofovir y lamivudina (TDF+3TC) (n=16), abacavir/lamivudina (ABC/3TC) (n=3), lamivudina (n=1) y zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) (n=1). La dosis de DTG fue de 50 mg/día en 17 pacientes (81%) y 50 mg cada 12 horas para 4 pacientes (19%). Estos últimos se encontraban recibiendo el doble de dosis, de acuerdo con lo pautado para pacientes en tratamiento con RFP⁽¹⁴⁾, de los cuales, un caso (ID 20) fue error de medicación, ya que había completado el tratamiento antituberculoso.

Al analizar la medicación concomitante se detectaron potenciales interacciones para RFP (n=3) e hidróxido de aluminio y magnesio (HA-HM) (n=2).

Todos los pacientes con más de seis meses de tratamiento (n=8) presentaron carga viral indetectable y adicionalmente un grupo (n=4) lo alcanzó a menos de seis meses. En aquellos pacientes con carga viral detectable (n=9), no se pudo definir fallo virológico al no haber cumplido más de 24 semanas con DTG.

Tomando en cuenta el tiempo de exposición al tratamiento, tampoco se pudo estimar fallo inmunológico. Se evidenció inmunodepresión celular severa (TCD4+ < 200 cél/mL) en 15 pacientes.

Respecto al monitoreo de las CP, por dificultades logísticas el tiempo posdosis fue variable, $11,5 \pm 5,3$ horas (media \pm DE). La variación horaria posdosis dificulta la interpretación de los resultados, por lo que cobra especial importancia el empleo de la simulación farmacocinética para su interpretación.

En la tabla 2 se presentan C_{exp} y C_{sim} de DTG, observándose diferencias entre ellas para 12 pacientes.

Asimismo, en la tabla 2 se muestran los resultados vinculados a adherencia. Los pacientes sin datos de adherencia (n=8) corresponden a aquellos en que la administración era supervisada por enfermería o su estado clínico (alteración de conciencia o psicosis) no

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas, interacciones farmacológicas, adherencia y carga viral en pacientes con dolutegravir.

N°	H/A	Dosis diaria (mg/día)	Horas posdosis*	C _{exp} (mg/L)	C _{sim} (mg/L) (Min-Máx)	Potencial interacción farmacológica	Buena adherencia por SMAQ		CV
							Retiro		
1	H	100	8	1,12	1,78 - 2,50	RFP	No	No	ID
2	H	50	20	0,50	0,98 - 1,42	HA-HM	---	---	D
3	H	50	14	1,37	1,29 - 1,78	---	Sí	Sí	ID
4	A	50	15	1,00	1,00 - 1,45	---	No	Sí	ID
5	H	50	21	0,27	1,19 - 1,82	---	No	No	ID
6	H	50	13	3,19	1,56 - 2,12	---	---	---	ID
7	H	50	13	2,01	1,96 - 2,64	---	---	---	D
8	H	50	13	1,18	1,17 - 1,63	---	---	---	ID
9	H	100	6	< 0,20	1,89 - 2,52	RFP	---	---	D
10	H	50	7	0,95	2,24 - 2,93	HA-HM	---	---	D
11	A	50	14	0,95	1,97 - 2,70	--	No	Sí	ID
12	H	50	NR	< 0,20	---	---	No	No	D
13	H	50	NR	< 0,20	---	---	---	---	ID
14	H	50	14	0,75	1,41 - 1,90	---	---	---	D
15	H	50	14	0,76	0,89 - 1,23	---	Sí	Sí	ID
16	H	100	14	0,25	2,57 - 3,32	RFP	Sí	Sí	D
17	A	50	6	1,71	2,11 - 2,71	---	Sí	Sí	ID
18	A	50	4	1,73	2,45 - 3,15	---	Sí	Sí	D
19	A	50	2	2,95	2,53 - 3,22	---	Sí	Sí	D
20	A	100	5	4,94	4,46 - 6,01	---	Sí	Sí	ID
21	A	50	15	1,17	1,03 - 1,54	---	Sí	Sí	ID

Abreviaturas. H: paciente hospitalizado; A: paciente ambulatorio; (*): tiempo transcurrido entre la toma del medicamento y la extracción de la muestra sanguínea; RFP: rifampicina; HA-HM: hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; ---: sin dato; CV: carga viral; D: detectable; ID: indetectable; C_{exp}: concentración plasmática experimental; C_{sim}: concentración simulada; Min: mínimo; Máx: máximo. NR: no registro. Las C_{exp} fuera del rango simulado se encuentran destacadas en negrita.

permitía la evaluación. El porcentaje de no adherentes, según SMAQ, fue de 38%, mientras que por retiro fue de 23%.

Discusión y conclusiones

Existen pocos estudios en la región de seguimiento farmacoterapéutico del TARV y este es el primero en el país que evalúa DTG aportando una técnica que permite monitorizar las CP.

De la evaluación de las CP, se destaca el hallazgo de concentraciones no cuantificables para tres pacientes, dos de ellos fueron clasificados como no adherentes y en el tercer paciente no fue aplicada la evaluación de adherencia por recibir la medicación bajo supervisión de enfermería. A pesar de ello, este paciente no recuerda la hora de la última toma, lo cual sugiere problemas en la toma del medicamento.

Al analizar los pacientes cuyas C_{exp} de DTG se encontraron fuera del rango simulado (n=12), se pueden distinguir cuatro grupos:

1. Dos pacientes (ID 2 y 10) cuya C_{exp} es menor a la simulación y existe coadministración HA-HM, lo

cual puede llevar a una disminución en la absorción del fármaco por la formación de quelatos⁽¹⁷⁾. Es por ello que al administrar medicamentos que contengan iones polivalentes como calcio, aluminio, magnesio o hierro, junto con DTG en condiciones de ayuno, estos deberían tomarse al menos seis horas después o dos horas antes de la toma de DTG⁽¹⁷⁾. Otra alternativa es emplear inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol, en lugar de antiácidos, ya que con los primeros no se afecta la absorción del DTG⁽¹⁸⁾.

2. Tres pacientes (ID 1, 5 y 11) clasificados como no adherentes, ya sea por el cuestionario y/o por el retiro de medicación, y, como es esperable, presentaron C_{exp} menores a la simulación.

3. Seis pacientes (ID 9, 14, 15, 16, 17 y 18), cuyas concentraciones también son menores a lo simulado y que no se justifican por interacciones farmacológicas ni por falta de adherencia.

En particular para los pacientes ID 9 y 16, la gran diferencia en la C_{exp} respecto a C_{sim} plantea la posibilidad de una mala adherencia no detectada a través de los métodos empleados (SMAQ y retiro de medicación).

Se debería, en próximas consultas, reevaluar la adherencia e indagar otros factores que puedan incidir sobre la farmacocinética del fármaco, por ejemplo trastornos gastrointestinales que dificulten la absorción.

4. Un único paciente (ID 6) cuya concentración (3191 ng/mL) es mayor a la simulación. Este paciente, a su vez, corresponde a la concentración de DTG más alta del grupo, excluyendo al paciente ID 20 que corresponde a un error de medicación, tal como se describió anteriormente. Existen determinados factores que no fueron abarcados por el estudio que pueden conducir a variabilidad farmacocinética, como puede ser la administración, junto a alimentos con alto contenido graso y polimorfismo de la enzima UGT1A1 o transportadores de eflujo. Se ha demostrado que la administración con alimentos aumenta la biodisponibilidad a DTG, observándose un aumento en el área bajo la curva (AUC) entre 33% y 66%, dependiendo del contenido graso. Se destaca que no es de esperar que este aumento tenga un impacto sobre la tolerabilidad y efectividad del fármaco, por lo que la administración está pautada de forma independiente de las comidas⁽¹⁹⁾.

En cuanto al polimorfismo de la enzima UGT1A1, principal enzima involucrada en el metabolismo de DTG, también se ha evidenciado un impacto sobre la CP del fármaco, sin ser clínicamente significativo. Existen varios polimorfos de la enzima UGT1A1 (*28/*28, *28/*37 y *37/*37) que confieren un fenotipo de metabolizador pobre, provocando una disminución de aproximadamente 32% del clearance de DTG y consecuentemente una mayor exposición, aumentando 46% el AUC y 32% la concentración máxima (C_{max})⁽²⁰⁾.

Asimismo, DTG es sustrato del transportador de eflujo ABCG2, el cual se expresa en el intestino. El polimorfismo de ABCG2, en particular AA en posición 421, reduce la expresión del transportador y, por lo tanto, lleva a un aumento en la concentración de fármacos que son sustrato. El estudio de Tsuchuya y colaboradores sugiere un aumento en la C_{max} de DTG para pacientes con genotipo AA⁽²¹⁾. Por otra parte, puede existir una mala adherencia en este paciente que corresponda a una toma errática de los comprimidos, sin respetar la distribución horaria propuesta. A pesar de que este paciente, ID 6, no presentó efectos adversos, se debe considerar una monitorización terapéutica estrecha.

Es destacable que las interacciones farmacológicas, así como la falta de adherencia, pueden ser evaluadas a través de la determinación de las CP y su comparación con lo obtenido mediante simulación farmacocinética.

En cuanto a las dos interacciones halladas, coadministración de RFP e HA-HM, a pesar de encontrarse ambos casos reportados en literatura, solo la interacción con RFP fue considerada al momento de la prescripción ajustando la dosis de DTG, como se encuentra indicado

en las pautas nacionales. Sin embargo, la interacción con HA-HM, no fue advertida y, por ende, como se mencionó anteriormente, se evidencia una disminución en la C_{exp} de DTG respecto a la C_{sim} .

De los tres pacientes comedificados con RFP (600 mg/día) y ajuste de DTG a dosis doble, se sospecha mala adherencia, a pesar de no confirmarse por SMAQ o retiro de medicación para dos de ellos (ID 9 y 16), ya que se registraron CP de 250 ng/mL en un caso y no cuantificable en otro. El tercer paciente (ID 1) sí fue clasificado como no adherente de acuerdo al cuestionario y retiro de medicación y su CP fue cuantificable pero menor a lo simulado (1124 ng/mL, 8 horas posdosis).

Solo cuatro de los seis pacientes clasificados como no adherentes al menos por un método (SMAQ o retiro de medicación), contaban con carga viral indetectable. A pesar de que el objetivo siempre es una buena adherencia, algunos estudios sugieren que pacientes en terapia con DTG consiguen buenos resultados clínicos incluso en casos de mala adherencia. Esto puede deberse a la semivida de eliminación del fármaco (11-14 horas), la duración del efecto inhibitor (superior a dos veces el IC90 durante las 72 horas posteriores a la última toma), alta barrera genética y su robustez⁽²²⁾.

Es importante considerar que el retiro de la medicación no garantiza su toma, por lo que el SMAQ identificará como no adherentes a pacientes con olvidos esporádicos o que no tomen la medicación en la hora que le fue indicada. Esto explica en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes no adherentes para SMAQ (38%) respecto al retiro (23%), lo que coincide con los resultados de Mendoza y colaboradores⁽²³⁾, reafirmando la no existencia de un patrón oro para la estimación de la adherencia y, por lo tanto, la recomendación de combinar varios métodos. En vista del número de pacientes no adherentes, se reafirma la importancia de buscar estrategias que apunten a mejorar la adherencia.

Nuestro trabajo presentó ciertas limitaciones, algunas de las cuales son consecuencia de su ejecución durante la pandemia COVID-19, lo que representó un desafío en el enrolamiento (bajo número de pacientes y distintos contextos clínicos) y coordinación en la extracción de sangre para dosificar el fármaco (horario no estandarizado). A su vez, no se cuenta con un modelo farmacocinético desarrollado y validado en nuestra propia población, lo que implicó el uso de un modelo reportado, pudiendo ser menos exacto en su estimación. Sin embargo, destacamos que es un estudio novedoso e interdisciplinario ejecutado en las condiciones de la vida real que aporta información sobre adherencia e interacciones farmacológicas en Uruguay.

Este estudio piloto resalta el potencial de los modelos farmacocinéticos para la interpretación de las CP y aporta al conocimiento de algunas de las variables

que condicionan la farmacocinética de DTG. Habiendo validado una técnica de dosificación, se genera la necesidad de avanzar en este tipo de estudios con un mayor volumen de pacientes y establecimiento de rango terapéutico, ya que el no contar con éste limita la posibilidad de incorporar una herramienta valiosa como es el monitoreo de concentraciones plasmáticas en la práctica clínica diaria.

Abstract

Introduction: Despite advances in antiretroviral treatment, there is a possibility that people living with HIV may experience treatment failure linked to multiple factors that impact drug response.

Objective: To evaluate the usefulness of applying a pharmacokinetic model in patients diagnosed with HIV undergoing treatment with dolutegravir for the analysis of experimental plasma concentrations. Additionally, the aim is to identify potential drug interactions, assess adherence, and therapeutic failure.

Method: A cross-sectional, observational pilot study was conducted in HIV patients treated with dolutegravir, which included plasma concentration dosing, assessment of adherence using the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ), and medication withdrawal. A population-based model referenced in the literature was used to predict dolutegravir concentrations in each patient and these were compared with experimental concentrations.

Results: Twenty-one patients were included in the study. When comparing experimental plasma concentrations with pharmacokinetic simulation, differences were found for 12 patients, which can be explained by possible drug interactions, poor adherence, or other factors affecting pharmacokinetics. Non-adherence was detected in 38% according to the SMAQ and 23% according to medication withdrawal.

Conclusions: The potential role of pharmacokinetic models in the interpretation of plasma concentrations is highlighted, emphasizing the need to advance in this type of studies to establish therapeutic ranges and clinical applicability.

Resumo

Introdução: Apesar dos avanços no tratamento antirretroviral, existe a possibilidade de que pessoas que vivem com HIV experimentem falha terapêutica ligada a múltiplos fatores que impactam na resposta ao medicamento.

Objetivos: Avaliar a utilidade da aplicação de um modelo farmacocinético em pacientes com diagnóstico de HIV em tratamento com dolutegravir para análise de concentrações plasmáticas experimentais. Além disso, pretende-se identificar potenciais interações medica-

mentos, avaliar a adesão e a falha terapêutica.

Método: Um estudo piloto observacional transversal foi conduzido em pacientes HIV tratados com dolutegravir que incluiu dosagem de concentração plasmática, avaliação de adesão usando o questionário simplificado de adesão à medicação (SMAQ) e retirada da medicação. Um modelo populacional referenciado na literatura foi utilizado para prever as concentrações de dolutegravir em cada paciente e compará-las com as concentrações experimentais.

Resultados: 21 pacientes foram incluídos no estudo. Ao comparar as concentrações plasmáticas experimentais com a simulação farmacocinética, foram encontradas diferenças em 12 pacientes, que são explicadas por possíveis interações medicamentosas, má adesão ou outros fatores que afetam a farmacocinética. Foram detectadas 38% de não adesão segundo o SMAQ e 23% segundo retirada da medicação.

Conclusões: Fica exposto o papel potencial dos modelos farmacocinéticos para a interpretação das concentrações plasmáticas e gera-se a necessidade de avançar neste tipo de estudos para estabelecer a faixa terapêutica e a aplicabilidade clínica.

Bibliografía

1. Díaz Torres HM, Ruibal Brunet I, Sanchez Ruiz J. Fracaso del tratamiento antirretroviral y terapias de salvamento. Revisión actualizada. *Rev Cubana Med.* 2003; 42(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000400007&lng=es [Consulta: 18 octubre 2023].
2. Kredt T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3):CD007268. doi: 10.1002/14651858.CD007268.pub2.
3. World Health Organization. Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries. Geneva: WHO, 2007. (WHO/PSM/QSM/2007.3). Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44058/WHO_PSM_QSM_2007.3_eng.pdf?sequence=1 [Consulta: 18 octubre 2023].
4. Prasitsuebsai W, Sethaputra C, Lumbiganon P, Hansudewechakul R, Chokephaibulkit K, Truong KH, et al. Adherence to antiretroviral therapy, stigma and behavioral risk factors in HIV-infected adolescents in Asia. *AIDS Care* 2018; 30(6):727-33. doi: 10.1080/09540121.2018.1425363.
5. Leyva-Moral JM, Loayza-Enriquez BK, Palmieri PA, Guevara-Vasquez GM, Elias-Bravo UE, Edwards JE, et al. Adherence to antiretroviral therapy and the associated factors among people living with HIV/AIDS in Northern Peru: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther* 2019; 16(1):22. doi: 10.1186/s12981-019-0238-y.
6. Wiener L, Riekert K, Ryder C, Wood L. Assessing medication adherence in adolescents with HIV when electronic monitoring is not feasible. *AIDS Patient Care STDS* 2004; 18(9):527-38. doi: 10.1089/apc.2004.18.527.
7. World Health Organization. Update of recommendations on

- first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva: WHO, 2019. (WHO/CDS/HIV/19.15). Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?sequence=1> [Consulta: 18 octubre 2023].
8. Llibre JM, Clotet B. Perfil de resistencias y barrera genética de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(Supl1):20-5.
9. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Formulario terapéutico de medicamentos 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012> [Consulta: 18 octubre 2023].
10. Uruguay. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Informe nacional de la situación de tuberculosis en Uruguay 2021. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/wp-content/uploads/2022/06/Informe-Nacional-de-la-TB-2021-CHLAEP.pdf> [Consulta: 8 enero 2024].
11. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase I study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62(1):21-7. doi: 10.1097/QAI.0b013e318276cda9.
12. Parant F, Mialhes P, Brunel F, Gagnieu MC. Dolutegravir population pharmacokinetics in a real-life cohort of people living with HIV infection: a covariate analysis. *Ther Drug Monit* 2019; 41(4):444-51. doi: 10.1097/FTD.0000000000000618.
13. Barcelo C, Aouri M, Courlet P, Guidi M, Braun DL, Günthard HF, et al. Population pharmacokinetics of dolutegravir: influence of drug-drug interactions in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(9):2690-7. doi: 10.1093/jac/dkz217.
14. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Pautas de atención a personas con VIH en el primer nivel de atención -Uruguay 2016. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Pautas%20de%20atencion%20a%20personas%20con%20VIH%20en%20el%20primer%20nivel%20de%20atencio%C3%81n-%20Uruguay%202016.pdf> [Consulta: 18 octubre 2023].
15. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4):605-13. doi: 10.1097/00002030-200203080-00012.
16. Singh R, Chandasana H, Dooley K, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, et al. Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir in HIV/TB coinfecting people with and without rifampicin. En: 17th European AIDS Conference; 2019 Nov 6-9; Basel, Switzerland. Disponible en: https://d201nm4szfwn7c.cloudfront.net/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/8337bf34-0ad1-4adf-bb9c-1b36acc45771/8337bf34-0ad1-4adf-bb9c-1b36acc45771_viewable_rendition_v.pdf?medcommid=REF--ALL-002438 [Consulta: 17 octubre 2023].
17. Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne JP, Mauboussin JM, Laureillard D, Faure H, et al. Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(9):1161-70. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.019.
18. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(7):1567-72. doi: 10.1093/jac/dkr139.
19. Song I, Borland J, Chen S, Patel P, Wajima T, Peppercorn A, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(3):1627-9. doi: 10.1128/AAC.05739-11.
20. Chen S, St Jean P, Borland J, Song I, Yeo AJ, Piscitelli S, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on dolutegravir pharmacokinetics. *Pharmacogenomics* 2014; 15(1):9-16. doi: 10.2217/pgs.13.190.
21. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oki S, Oka S, Gatanaga H. High plasma concentrations of dolutegravir in patients with ABCG2 genetic variants. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(11):416-9. doi: 10.1097/FPC.0000000000000308.
22. Parenti JJ, Fournier AL, Cotte L, Schneider MP, Etienne M, Unal G, et al. Forgiveness of dolutegravir-based triple therapy compared with older antiretroviral regimens: a prospective multicenter cohort of adherence patterns and HIV-RNA replication. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(7):ofab316. doi: 10.1093/ofid/ofab316.
23. Mendoza-Aguilera M, Ferrando-Piqueres R, Álvarez Martín T, Pascual Marmaneu O, Liñana Granell C, Raga Jiménez C, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer. *Rev OFIL* 2018; 28(3):203-10.

Contribución de autores

Florencia Oricchio, Ángel Leal, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez y Susana Cabrera han participado en la concepción, diseño e interpretación de los resultados. Florencia Oricchio y Ángel Leal contribuyeron adicionalmente con la ejecución, análisis y redacción. Cecilia Maldonado, Marta Vázquez y Susana Cabrera fueron responsables de la revisión crítica.

ORCID

Florencia Oricchio: 0000-0003-4235-1098
 Ángel Leal: 0009-0000-2453-4080
 Cecilia Maldonado: 0000-0002-9452-2111
 Marta Vázquez: 0000-0002-8459-4859
 Susana Cabrera: 0000-0002-2126-0640