



Grupo VIH

Grupo de Hepatopatías Víricas



HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA

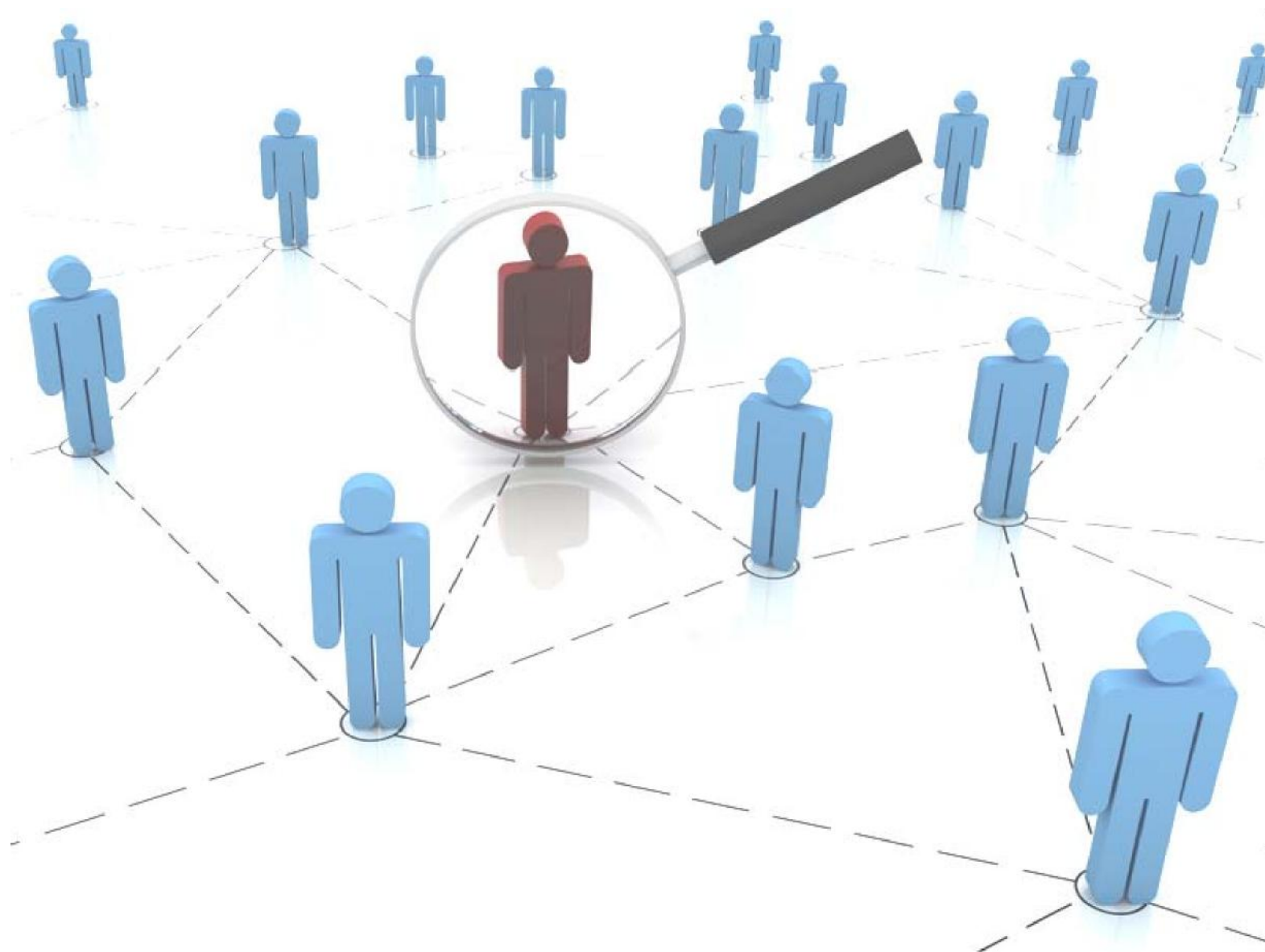
FARMACOGENÉTICA Y FARMACOCINÉTICA APLICADAS AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Jornadas 2012 de actualización en atención
farmacéutica al paciente con patologías víricas
Madrid, 11 de Mayo 2012

Dra. ALMUDENA SNCHEZ
Á MARTN

Especialista en Farmacia Hospitalaria

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

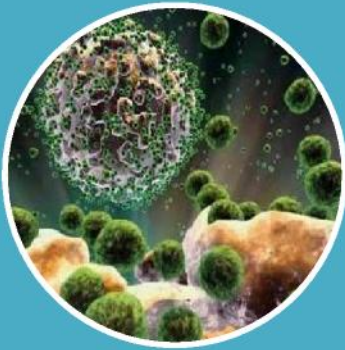


¿POR QUÉ?

¿PARA QUÉ?

¿CÓMO?

VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL



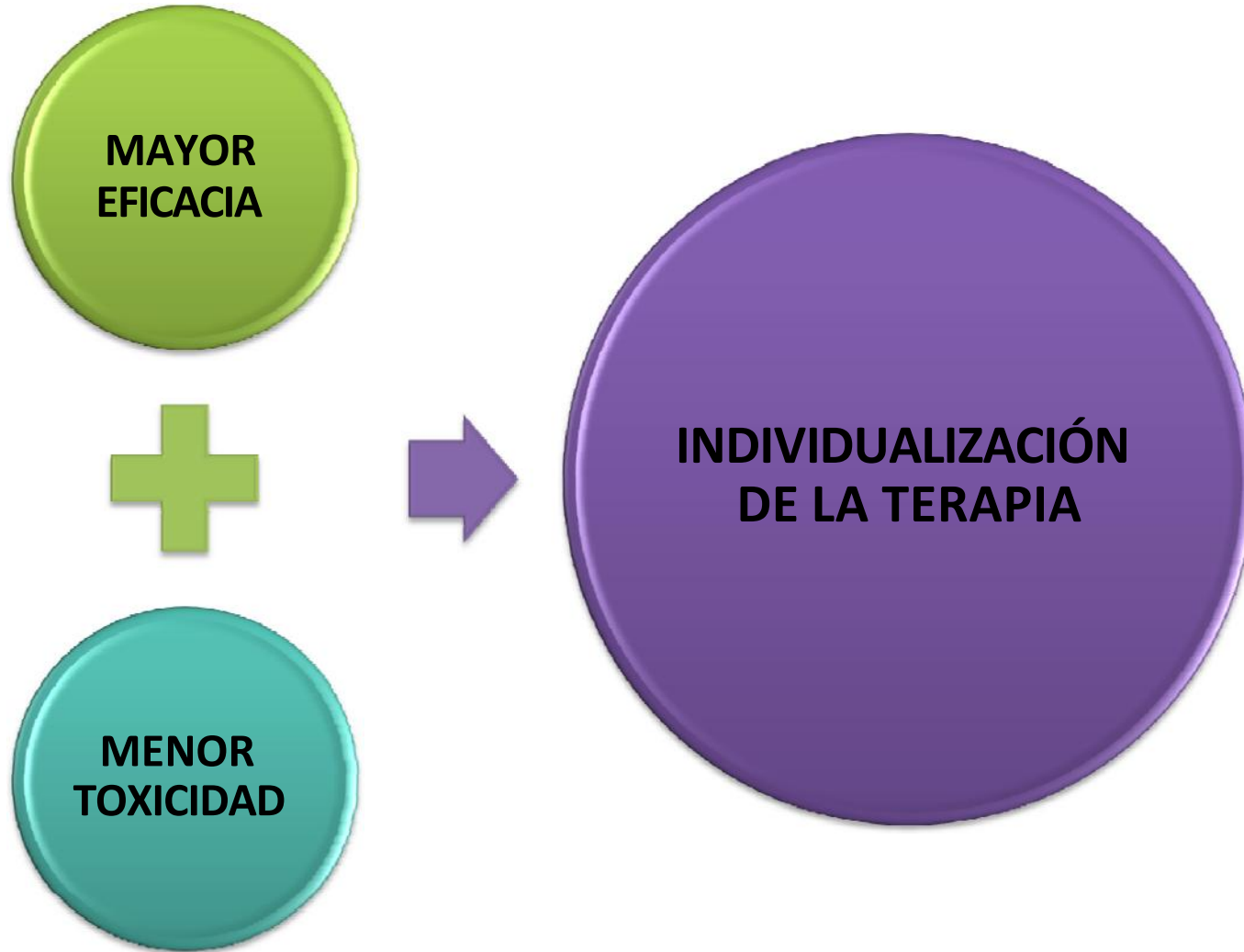
VIRUS PACIENTE



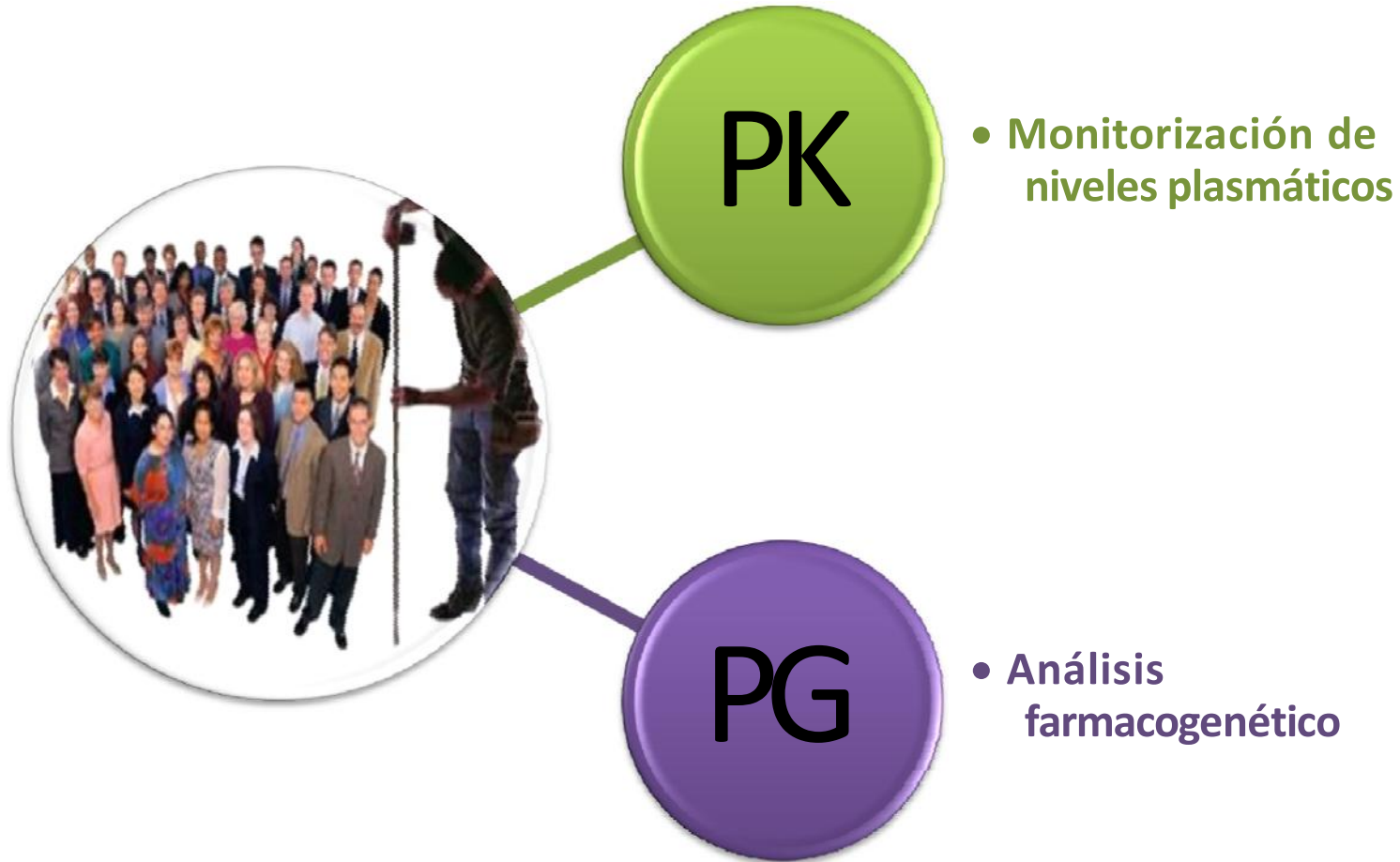
FÁRMACO



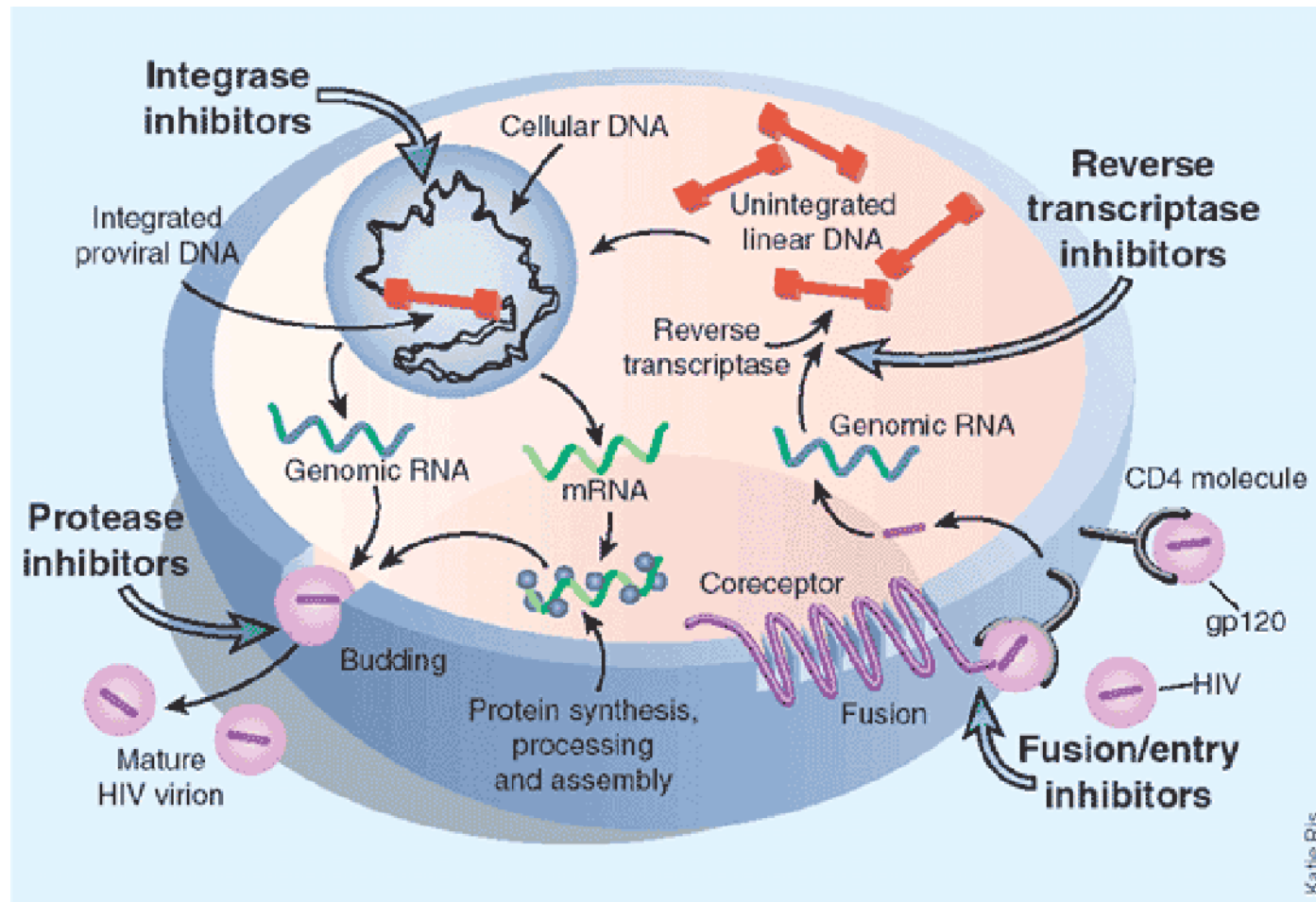
OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO



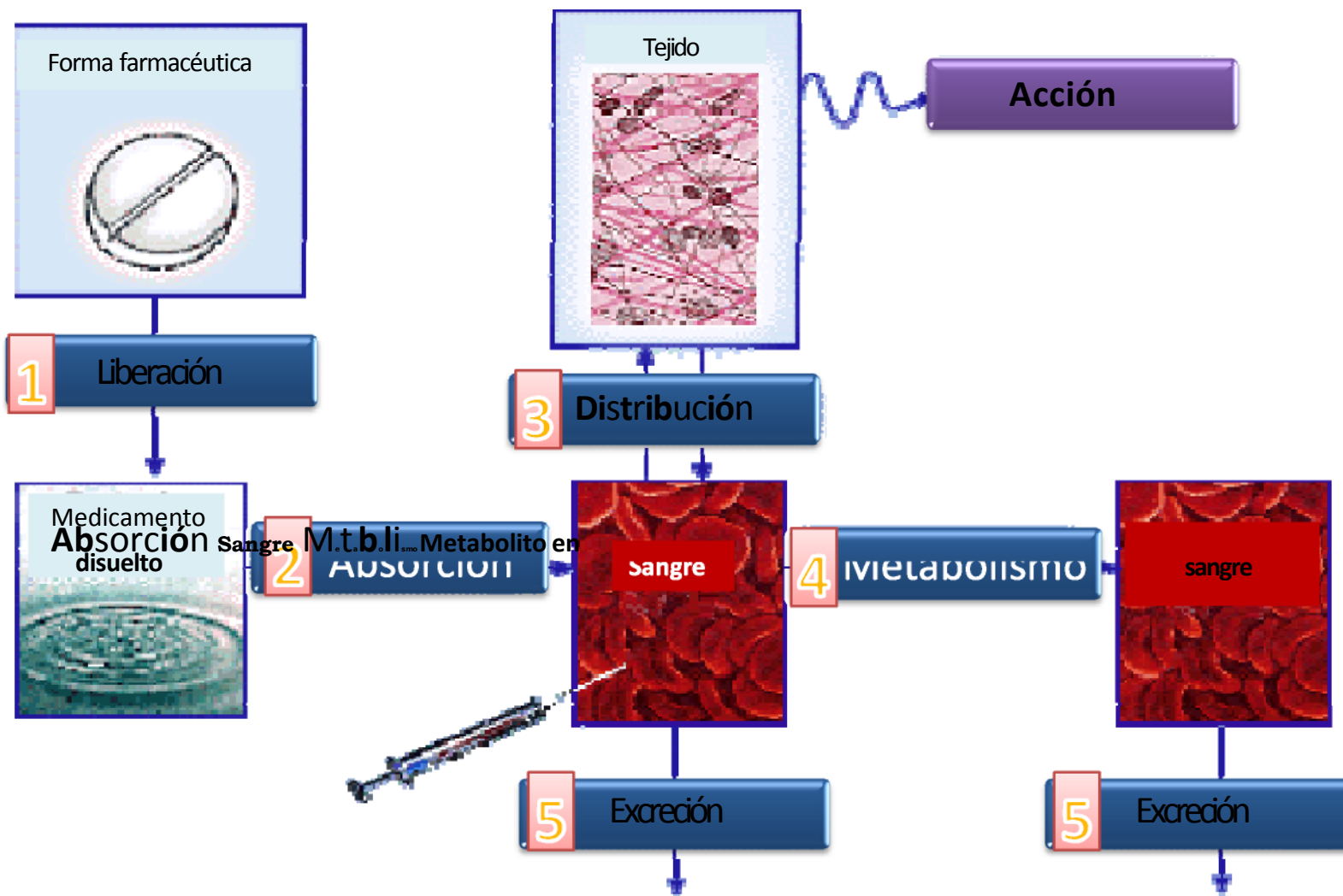
NUEVAS HERRAMIENTAS CLÍNICAS



FARMACOLOGIA COCCE ANTIRRETROVIRALES



PROCESOS FARMACOCINÉTICOS: LADME

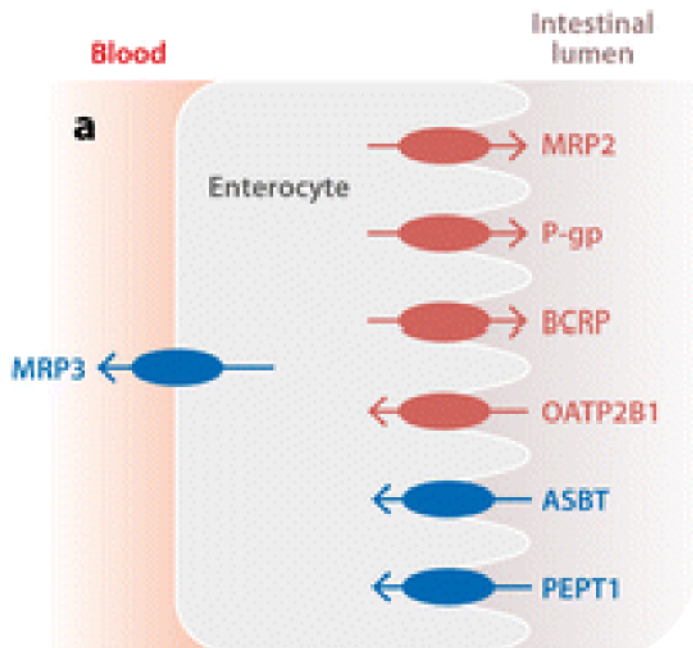


1

1

ABSORCIÓN

- Influencia de factores como: alimentos, co-
m e c a n ,
di ó t r a n s p o r a o r e s . . .
t d



	Con alimentos
Saquinavir	AUC x 7
Efavirenz	50% BD
Darunavir/r	42% AUC

	Con inhibidores de la bomba de protones
Atazanavir	94% BD
Fosamprenavir	18% AUC

2

DISTRIBUCIÓN

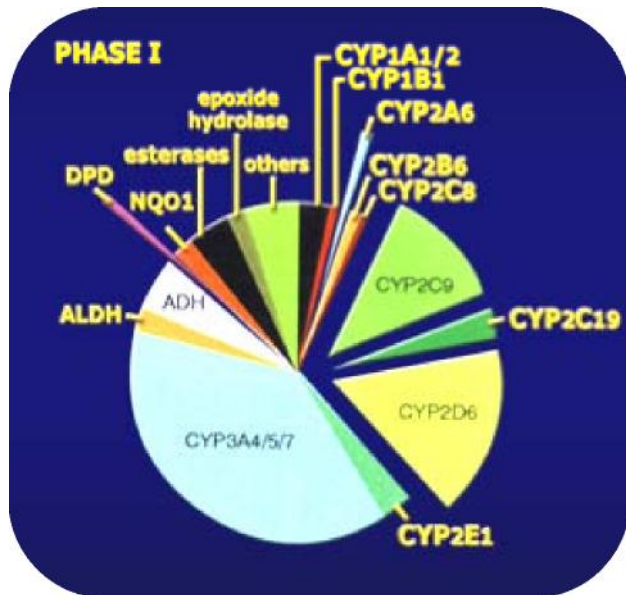
- Amplia unión a proteínas plasmáticas.
- Atraviesan las membranas por distintos tipos de transportadores (P-glicoproteína y proteínas de multirresistencia).

Medicamento	Unión a proteínas	Volumen de distribución	Transportadores
Atazanavir	86%	ND	P-gP, MRP, BCRP
Darunavir	95%	88,1 ± 59,0 L 131 ± 49,9 L (con rit)	P-gP
Fosamprenavir 90%		6 L/ kg	P-gP
Indinavir 60%		0,4 - 1,74 L/kg	P-P, MRP1 g
Lopinavir	98 - 99%	ND	P-gP, MRP1, MRP2, hOATP
Nelfinavir	> 98%	2 - 7 L/kg	P-gP, MRP1, MRP2
Ritonavir	97%	0,3 - 0,6 L/kg	P-gP, MRP1
Saquinavir	97%	700 L	P-gP, MRP1, MRP2, hOATP
Tipranavir	> 99%	7,7 – 10,2 L	P-gP
Efavirenz	> 99%	2,4 L/kg	ND
Nevirapina 60%		1,21 L/ kg	ND

3

METABOLISMO

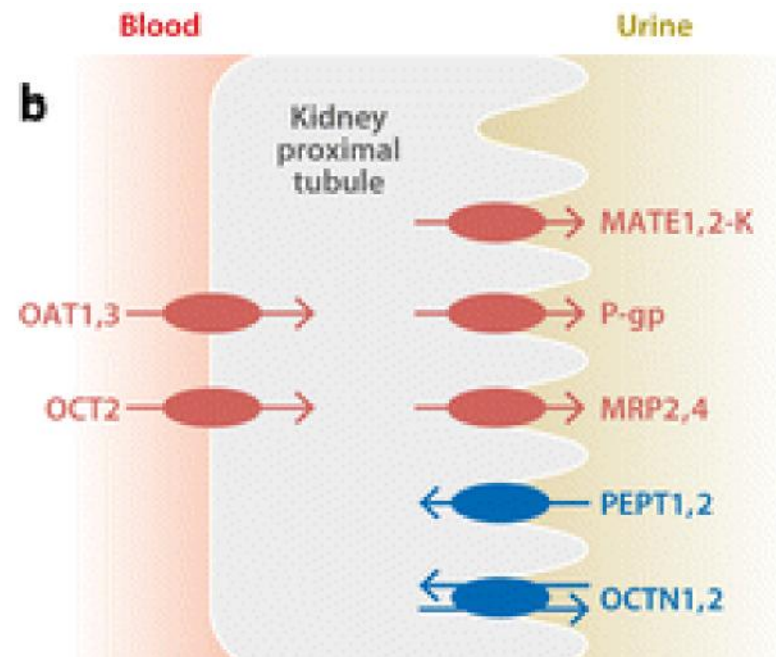
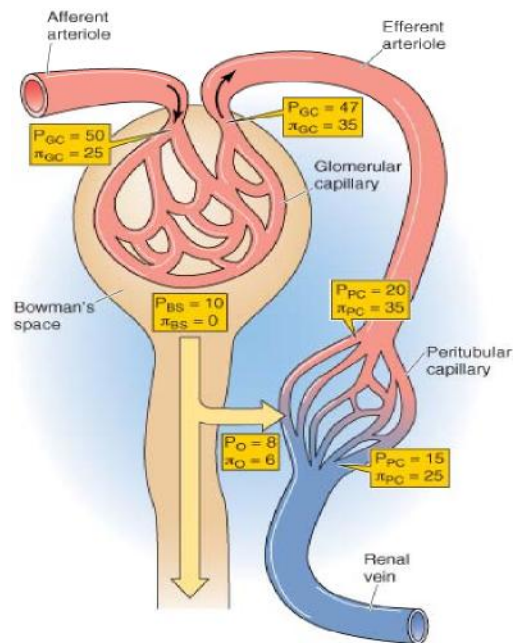
- El principal metabolizador es el sistema del citocromo P450 (CYP450).



Medicamento	Principales vías metabolizadoras	t _{1/2} plasmática
Atazanavir	CYP3A4	7h
Darunavir	CYP3A4	15 h (con rit)
Fosamprenavir	CYP3A4 7,7 - 9 h	
Indinavir	CYP3A4	1,5-2 h
Lopinavir	CYP3A4 5-6 h (con rit)	
Nelfinavir	CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	3,5-5 h
Ritonavir	CYP3A4, CYP2D6 3-5 h	
Saquinavir	CYP3A4	7-12 h
Tipranavir	CYP3A4	5,5-6 h
Efavirenz	CYP3A4, CYP2B6 40 - 50 h	
Nevirapna i	CYP3A4, CYP2B6 25 - 30 h	

4 ELIMINACIÓN

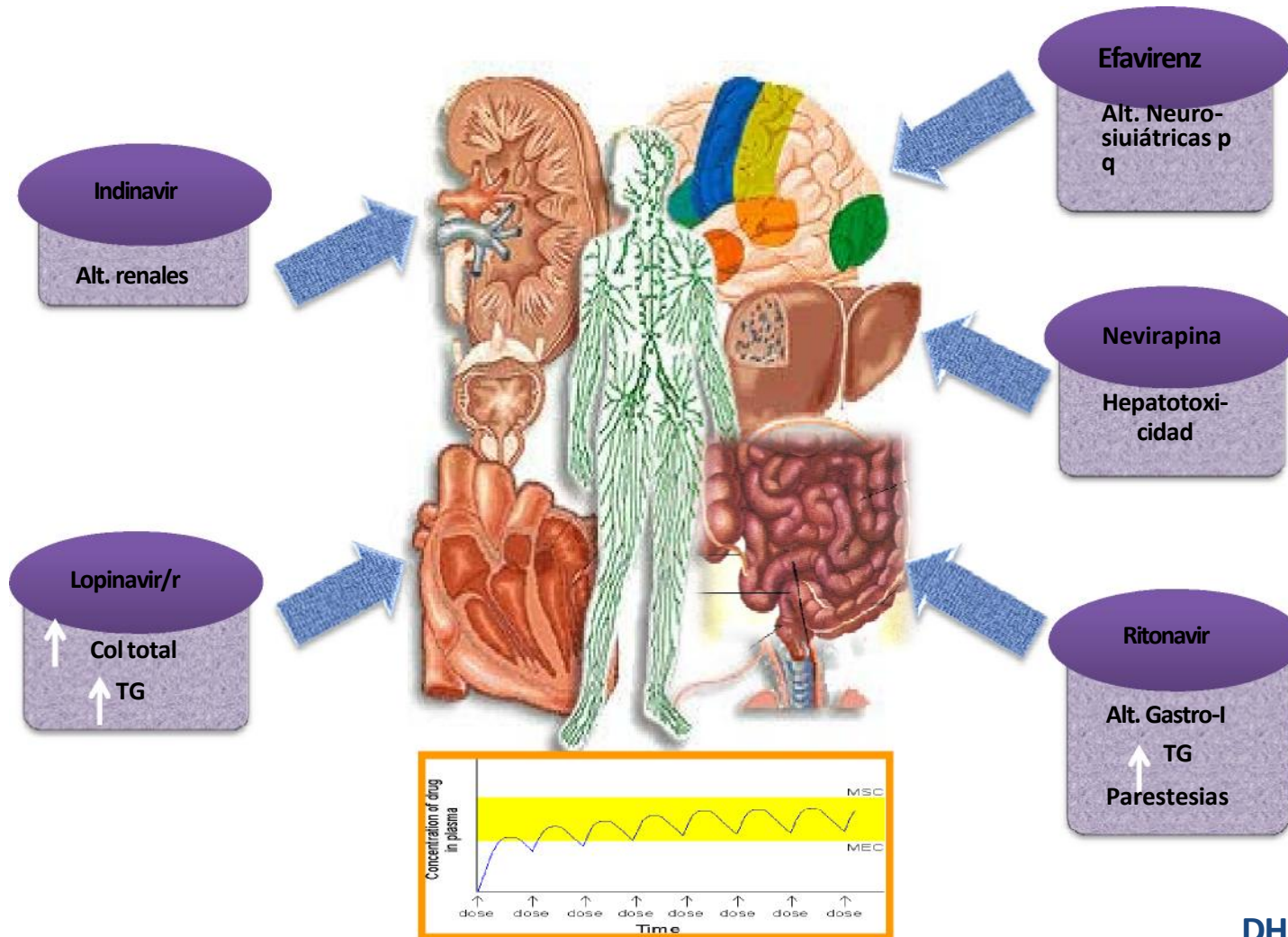
- Suele ser mayoritariamente renal y a veces por heces.



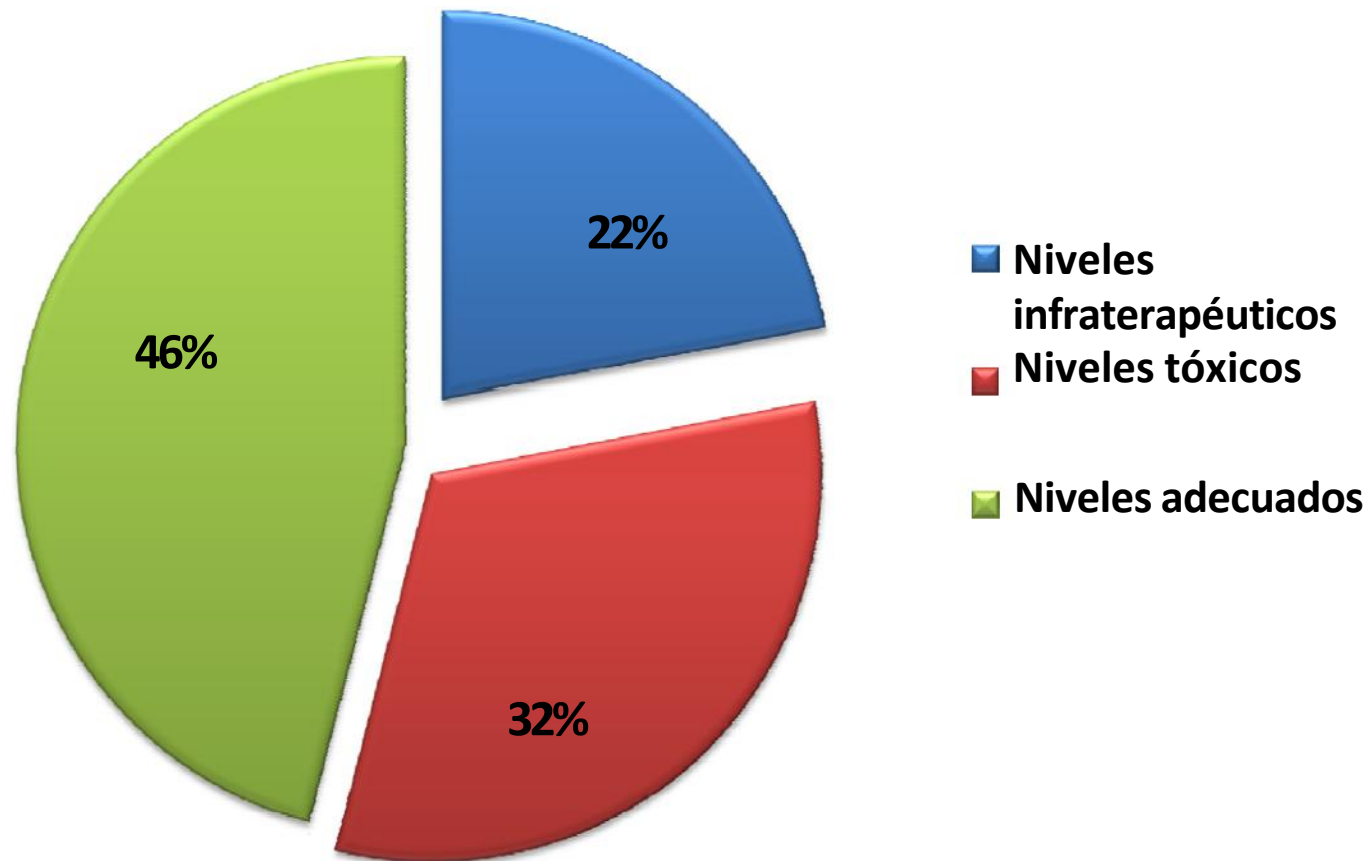
MÁRGENES TERAPÉUTICOS

Medicamento	C ^{ss} mín (mcg/mL)			C ^{ss} máx Límite superior
	Límite inferior		Límite superior	
	Pacientes naïve	Pacientes pretratados		
INH. PROTEASA				
Amprenavir 1,2	0,4	1,2	---	
Atazanavir 0,15		-----		
Darunavir	-	0,55- 1,8**	-	-
Indinavir 0,1		---		10
Lopinavir 1,4			---	
Nelfinavir 0,8		-----		
Ritonavir 2,1***		-----		
Saquinavir 0,1		-----		
Tipranavir	-	20,5	-	-
<u>INH. TR. INVERSA</u> NO- ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS				
Efavirenz 1		-	4	-
Etravirina	-	0,052	---	
Nevirapina 3		-	8	-
OTRAS CLASES				
Maraviroc 0,025		-----		
Raltegravir	-	0,015	---	

RELACIÓN CONCENTRACIÓN-EFECTO



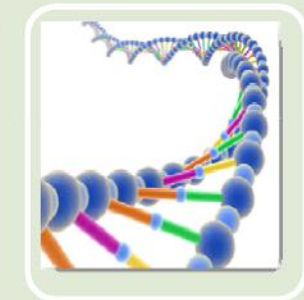
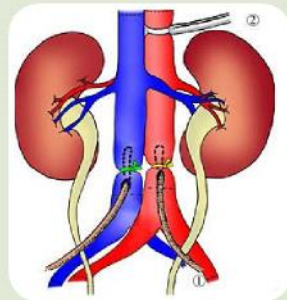
VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA



Año 2006
n= 670 muestras

Cabrera et al, 2009

FACTORES QUE MODIFICAN LA CINÉTICA DE ANTIRRETROVIRALES



**FACTORES
FISIOLÓGICOS**

**FACTORES
PATOLÓGICOS**

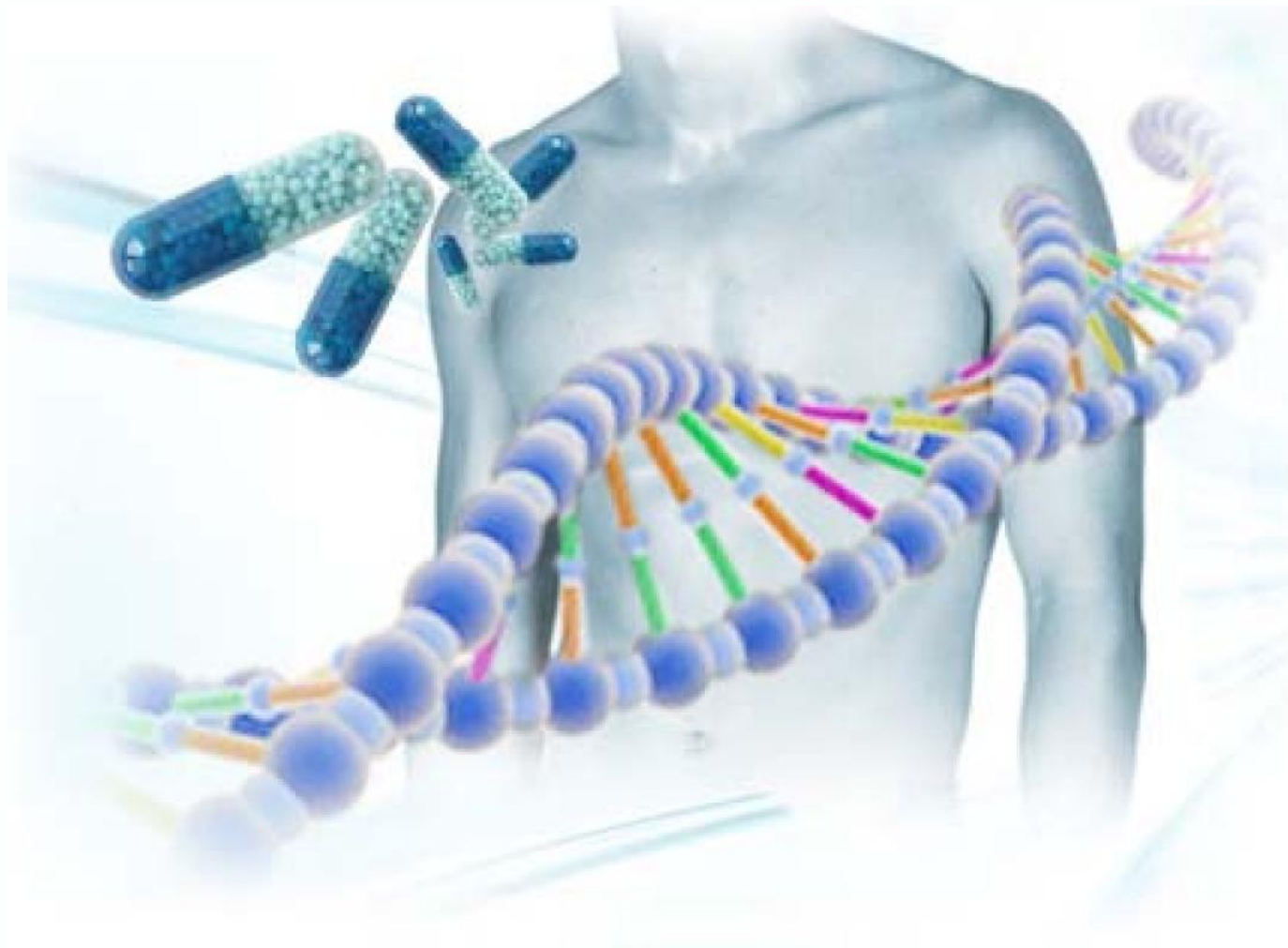
**FACTORES
ENDÓGENOS**

**FACTORES
AMBIENTALES**

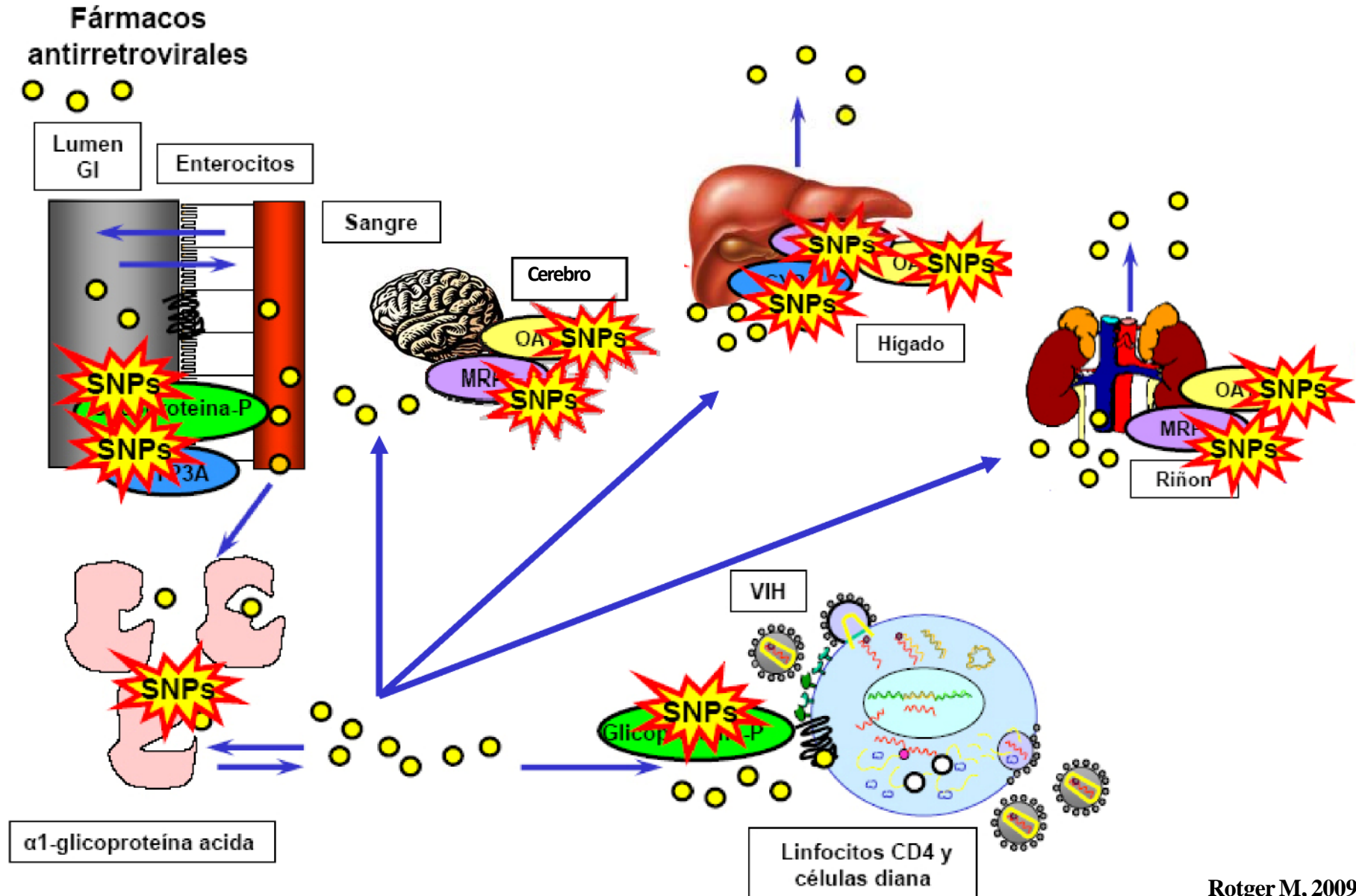
**MEDICACIÓN
CONCOMITANTE**

**FACTORES
GENÉTICOS**

FARMACOGENÉTICA DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL



IMPLICACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN GENES CANDIDATOS



VARIACIONES GENÉTICAS

SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

- ...ATGGCTCACTGT...
- ...ATGGCTCTCTGT...

INDEL (INsertion/DEletion)

- ...ATGGCTCACTGT...
- ~~ATGGCTCACTGT~~

CNV (Copy Number Variant)

- GEN A GEN B GEN B
- GEN A

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIACIONES FARMACOGENÉTICAS

Farmacocinéticas

- **ALTERACIÓN DE LA DISPOSICIÓN**
 - Enzimas metabolizadoras
 - Proteínas transportadoras

Farmacodinámicas

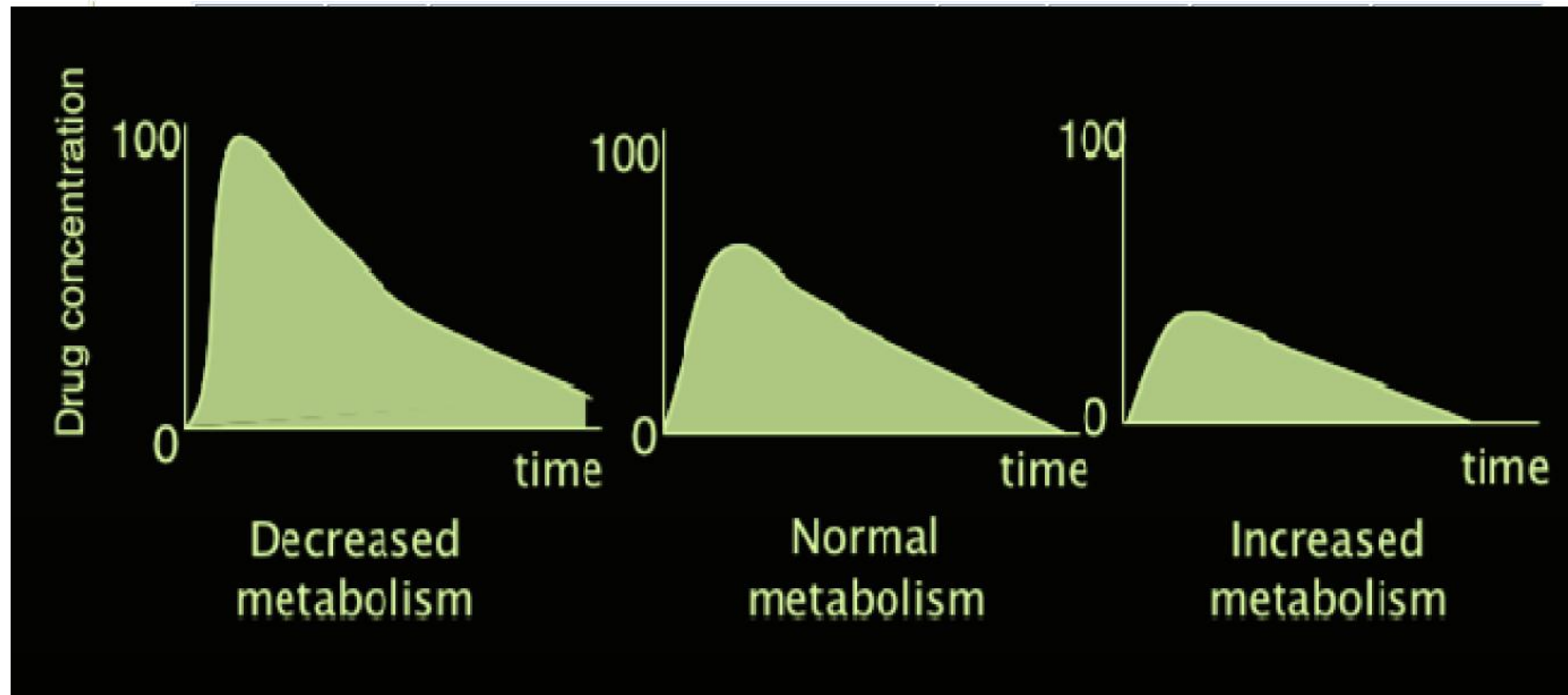
- **ALTERACIÓN DE LA EFICACIA**
 - Receptores
 - Canales de iones
 - Proteínas reguladoras y transductoras
 - Moléculas del sistema inmune

CONSECUENCIAS DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS

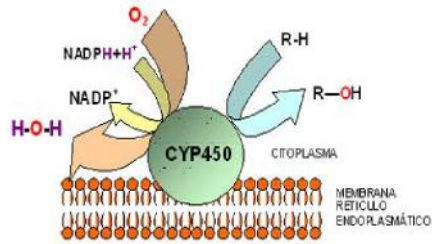
CYP3A5 allele nomenclature

Allele

CYP2A6 allele nomenclature



The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database



POLIMORFISMOS EN ENZIMAS METABÓLICAS (Fase I)

Gen Alelo/Polimorfismo Fármaco

CYP3A4 CYP3A4* 1B (-392 A>G) Efavirenz

CYP3A5 CYP3A5*3 (6986 A>G) Saquinavir

CYP3A5*6 (14690 G>A)

CYP2B6 CYP2B6*6 (516 G>T) Efavirenz
CYP2B616

* 983

(T>C)

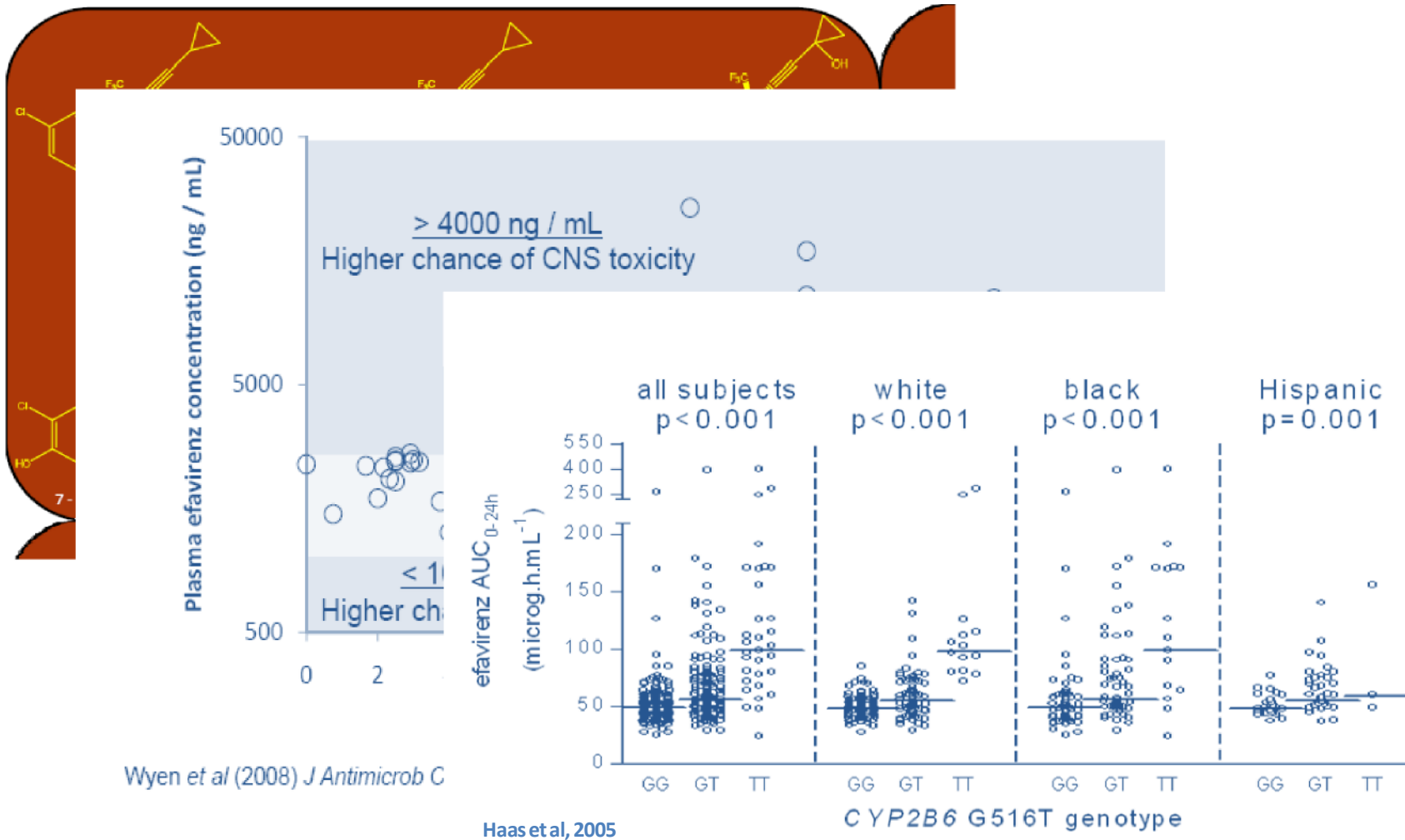
CYP2C19 CYP2C19* (681 G>A) Nelfinavir

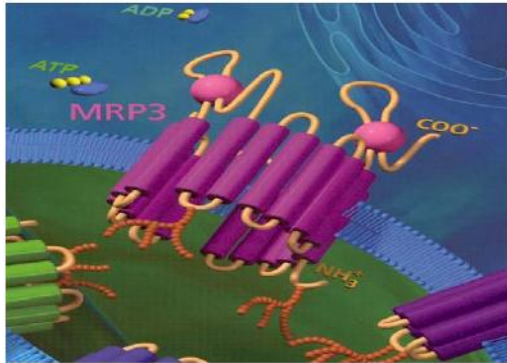
CYP2D6 CYP2D6*3 (2549 delA) Nelfinavir

CYP2D6*4 (1846 G>A) Efavirenz

CYP2D6*6 (1707delT)

Asociación entre el polimorfismo CYP2B6 G516T y niveles plasmáticos e ^d EFAVIRENZ





POLIMORFISMOS EN PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

Gen Alelo/Polimorfismo Fármaco

MDR1 (ABCB1) 3435 C>T Nelfinavir
2677 G>T Efavirenz

MRP1 (ABCC1) 816 G>A IP
825 T>C

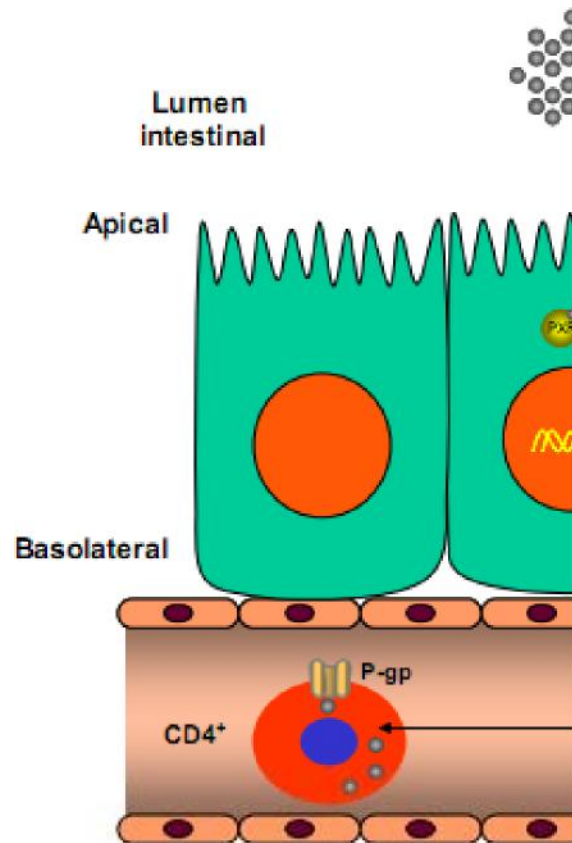
MRP2 (ABCC2) 1249 G>A IP
1346 C>G

MRP4 (ABCC4) 3463 A>G Tenofovir

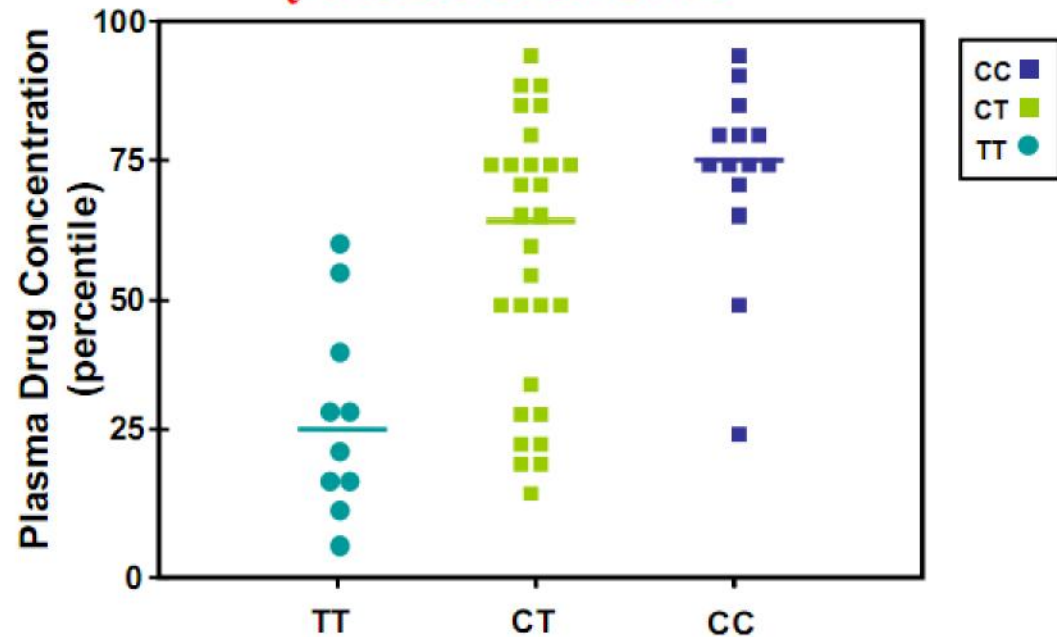
ITIAN

OAT1 (SLC22A6) 453 G>A Tenofovir
728 G>A

Asociación entre el polimorfismo MDR1 3435 C>T y niveles plasmáticos de NELFINAVIR

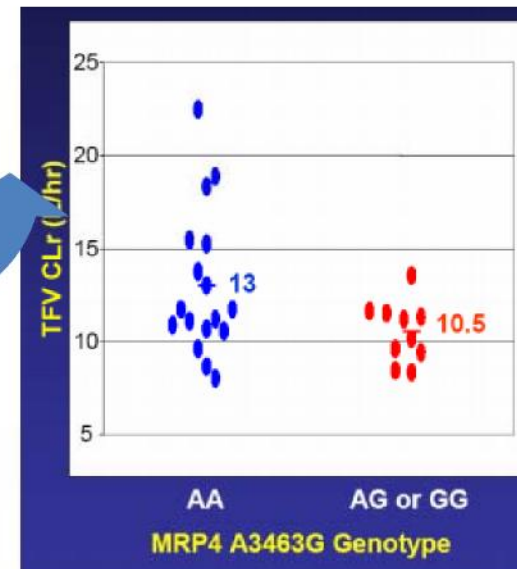
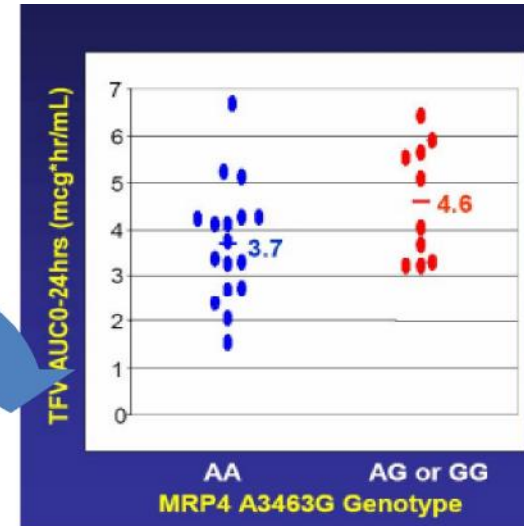
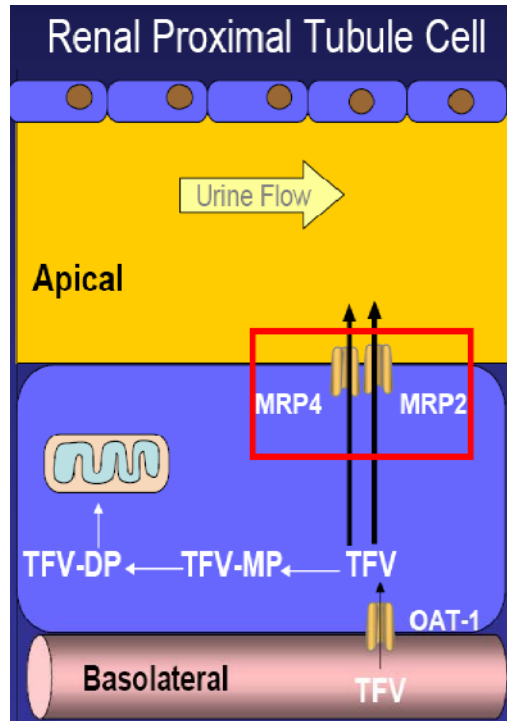


Niveles plasmáticos de Nelfinavir y MDR-1 C3435T



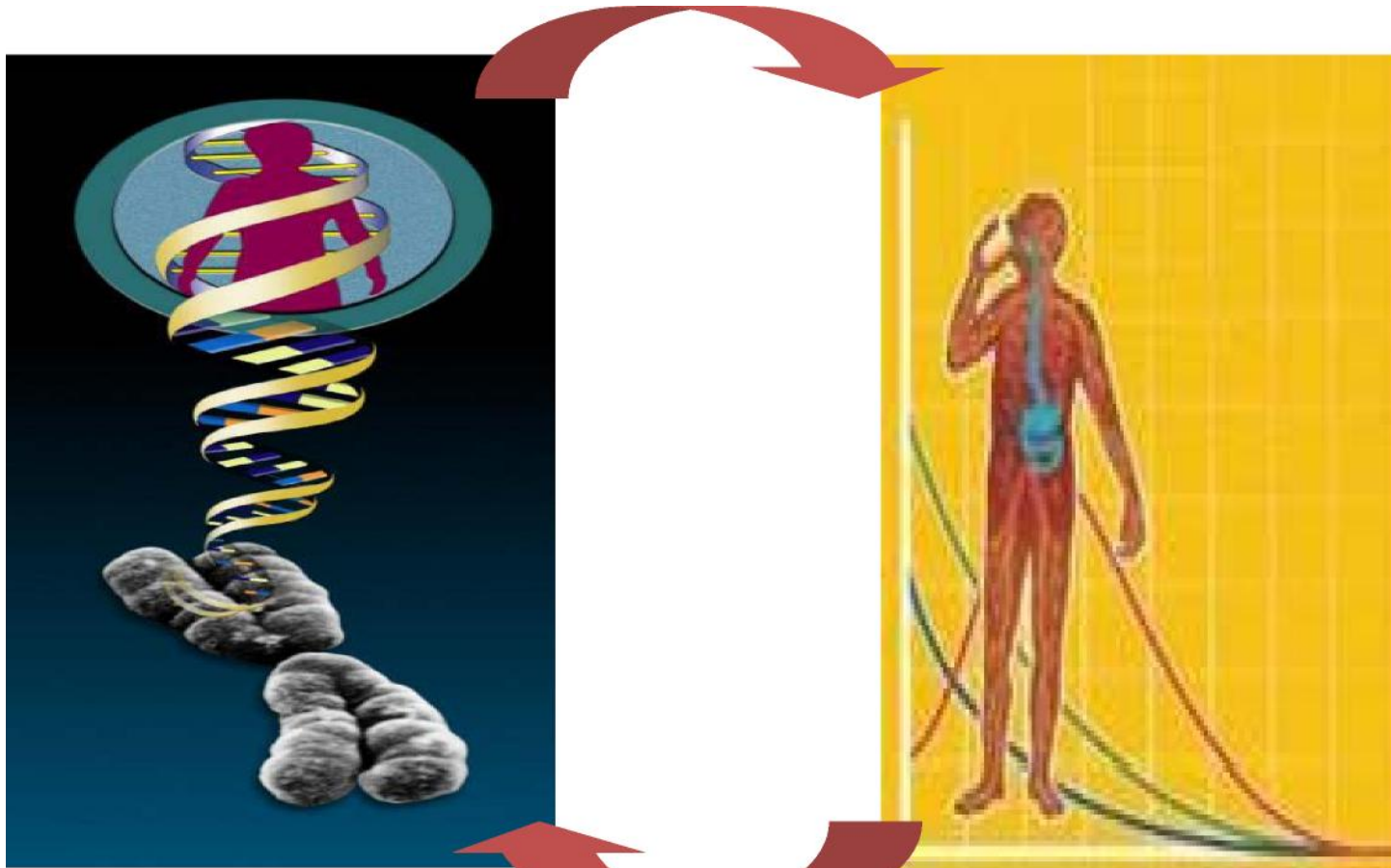
Fellay et al, 2002

Polimorfismos en MPR4 pueden afectar a la farmacocinética de TENOFOVIR



Kiser et al, 2006

APLICACIÓN CLÍNICA



**Análisis Monitorización de
farmacogenético niveles plasmáticos**

EQUIPO MULTIDISCIPLINAR

MÉDICOS

ENFERMERAS

FARMACÉUTICOS

**BIOLÓGOS
MOLECULARES**



ACTIVIDADES DESARROLLADAS



Investigadora



Asistencial

ACTIVIDAD INVESTIGADORA

[Ther Drug Monit.](#) 2010 Oct;32(5):579-85.

The convergence of therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing to optimize efavirenz

[Cabrera Figueroa S, El
García Sánchez MJ.](#)
Pharmacy Service, Univer

Abstract

The aim of this study analyses to optimize 32 HIV adherent patients included in a TDM program. Plasma concentration polymorphisms were Genetic polymorphisms showing the high diagnosis were associated with homozygous patients such patients, pharmacokinetics in these circumstances genotype. In fact, pharmacokinetic screening were available to clarify the genotype versus phenotype adjustment and a model for TDM adjusting doses

[Antimicrob Agents Chemother.](#) 2011 Nov;55(11):5314-24. Epub 2011 Sep 6.

Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients.

[Sánchez A, Cabrera S, Santos D, Valverde MP, Fuertes A, Domínguez-Gil A, García MJ; Tormes Group.](#)
Pharmacy Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain.

Abstract

Despite extensive clinical experience with efavirenz (EFV), unpredictable interindividual variabilities in efficacy and toxicity remain important limitations associated with the use of this antiretroviral. The purpose of this study was to determine the factors affecting EFV pharmacokinetics and to develop a pharmacokinetic/pharmacogenetic (PK/PG) model in a Caucasian population of HIV-infected patients. In total, 869 EFV plasma concentrations from 128 HIV-infected patients treated with EFV were quantitatively assessed using a validated high-performance liquid chromatography technique. All patients were genotyped for 90 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes coding for proteins involved in the metabolism and transport of EFV, using a MassArray platform provided by Sequenom. The influence of these polymorphisms on EFV pharmacokinetics and the effects of demographic, clinical, biochemical, lifestyle, and concurrent drug covariates were evaluated. Plasma concentrations were fitted by a one-compartment model, with first-order absorption and elimination using nonlinear mixed-effect modeling (NONMEM program). The CYP2B6*6 allele, multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) 1497C → T, and gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) were identified as major factors influencing the apparent EFV oral clearance (CL/F), reducing the initial interindividual variability by 54.8%, according to the model $CL/F = (12.2 - 0.00279 \cdot GGT) \cdot 0.602(CYP2B6*6 [G/T]) \cdot 0.354(CYP2B6*6 [T/T]) \cdot 0.793(MRP4 1497C \rightarrow T)$, where CYP2B6*6 [G/T], CYP2B6*6 [T/T], and MRP4 1497C → T take values of 0 or 1 to indicate the absence or presence of polymorphisms. The detailed genetic analysis conducted in this study identified two of 90 SNPs that significantly impacted CL/F, which might indicate that the remaining SNPs analyzed do not influence this PK parameter, at least in Caucasian populations with characteristics similar to those of our study population.

ACTIVIDAD ASISTENCIAL



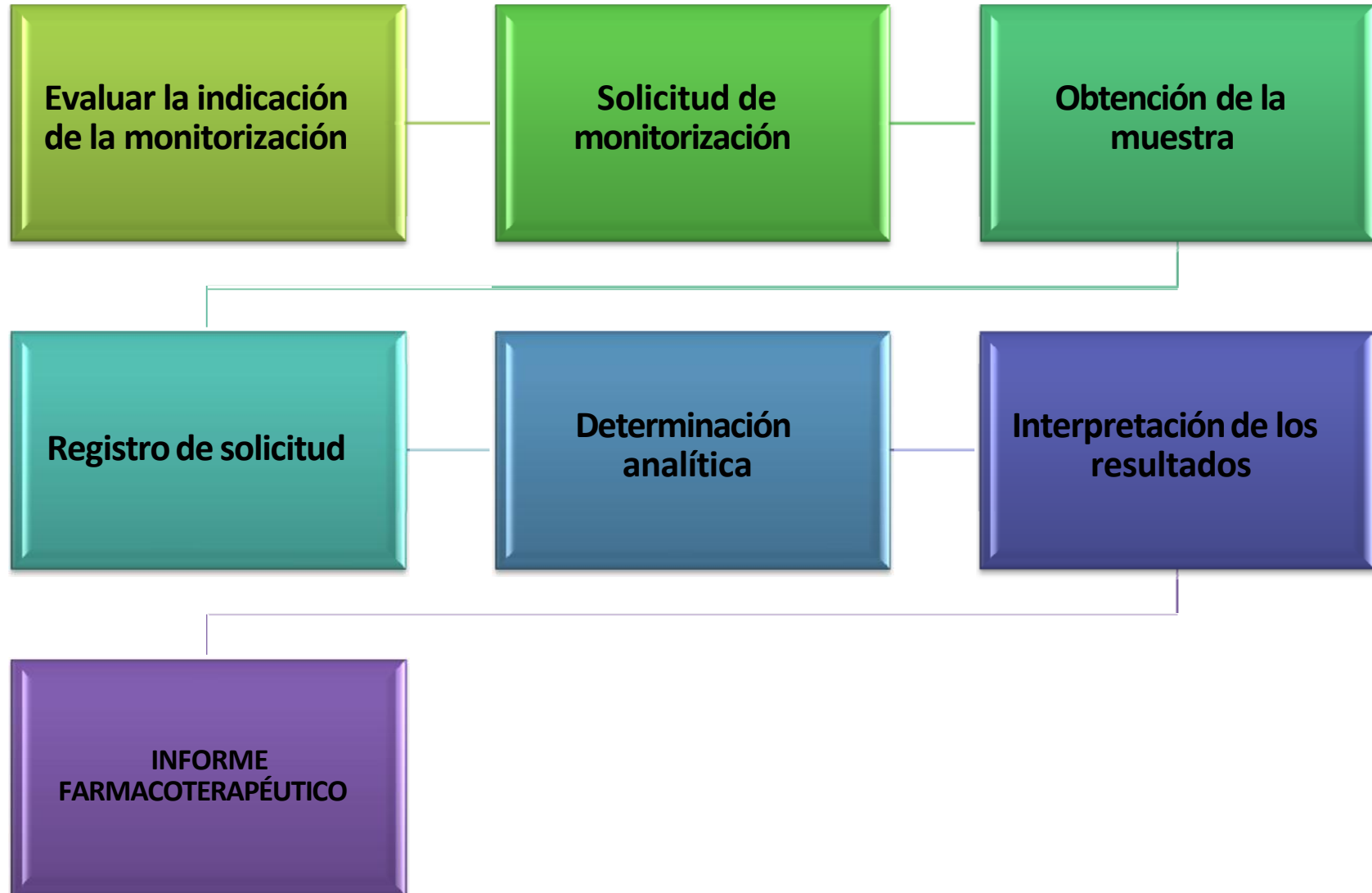
**PROGRAMA DE SEGUIMIENTO INTEGRAL AL
PACIENTE CON VIH**

Consulta de Atención Farmacéutica

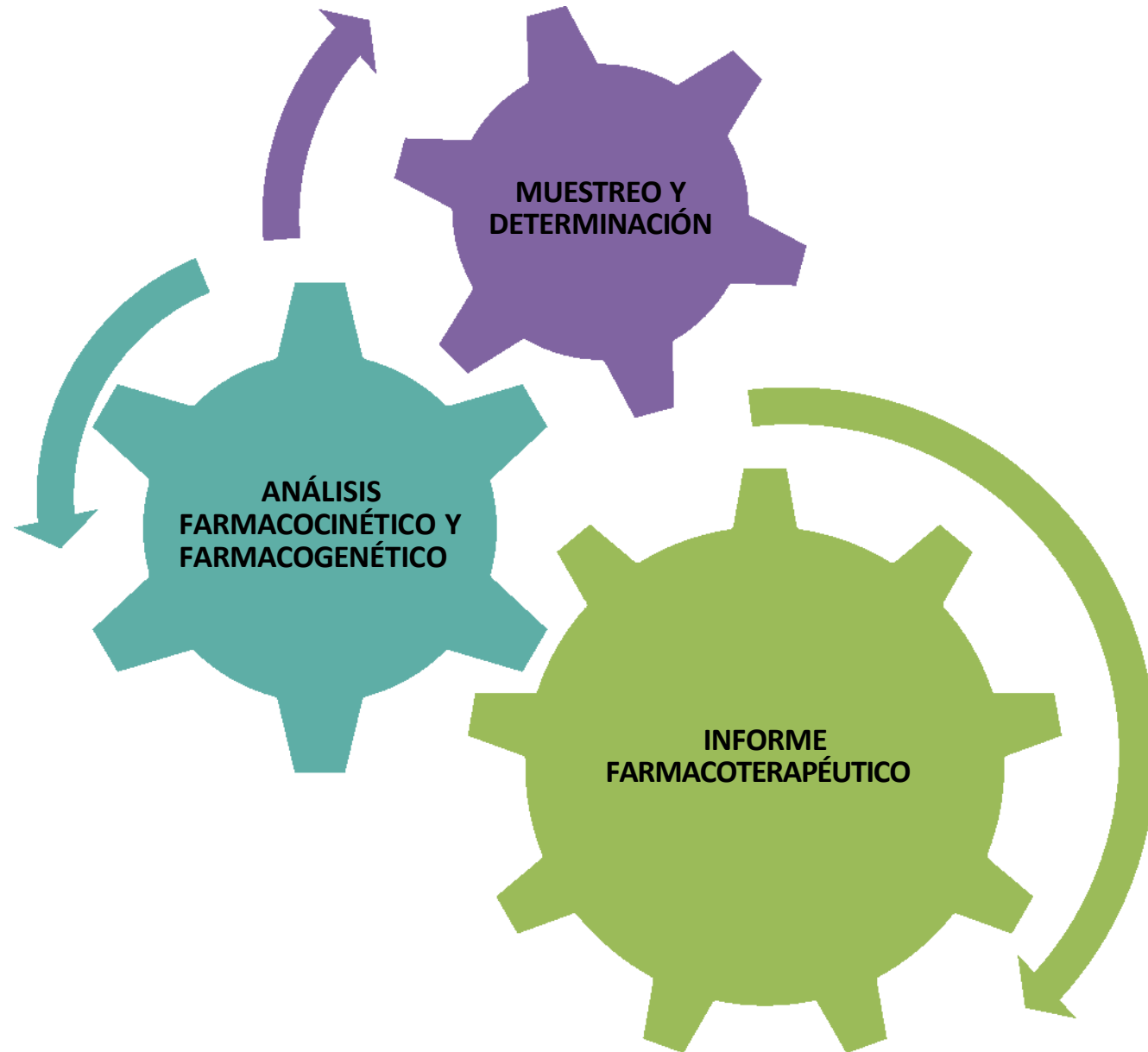
Monitorización de niveles plasmáticos

Análisis farmacogenético

PROCESO DE MONITORIZACIÓN



FUNCIONAMIENTO



REQUISITOS DE INFORMACIÓN NECESARIOS EN MONITORIZACIÓN

**CARACTERÍSTICAS
DEL PACIENTE**

**CARACTERÍSTICAS
DE LA
ENFERMEDAD**

**CARACTERÍSTICAS
DEL TRATAMIENTO**

**CONDICIONES DE
MUESTREO**

**OBJETIVO DE LA
MONITORIZACIÓN**

**FACTORES QUE
PUEDEN ALTERAR
INTERPRETRACIÓN**

INDIVIDUALIZACIÓN FARMACOCINÉTICA

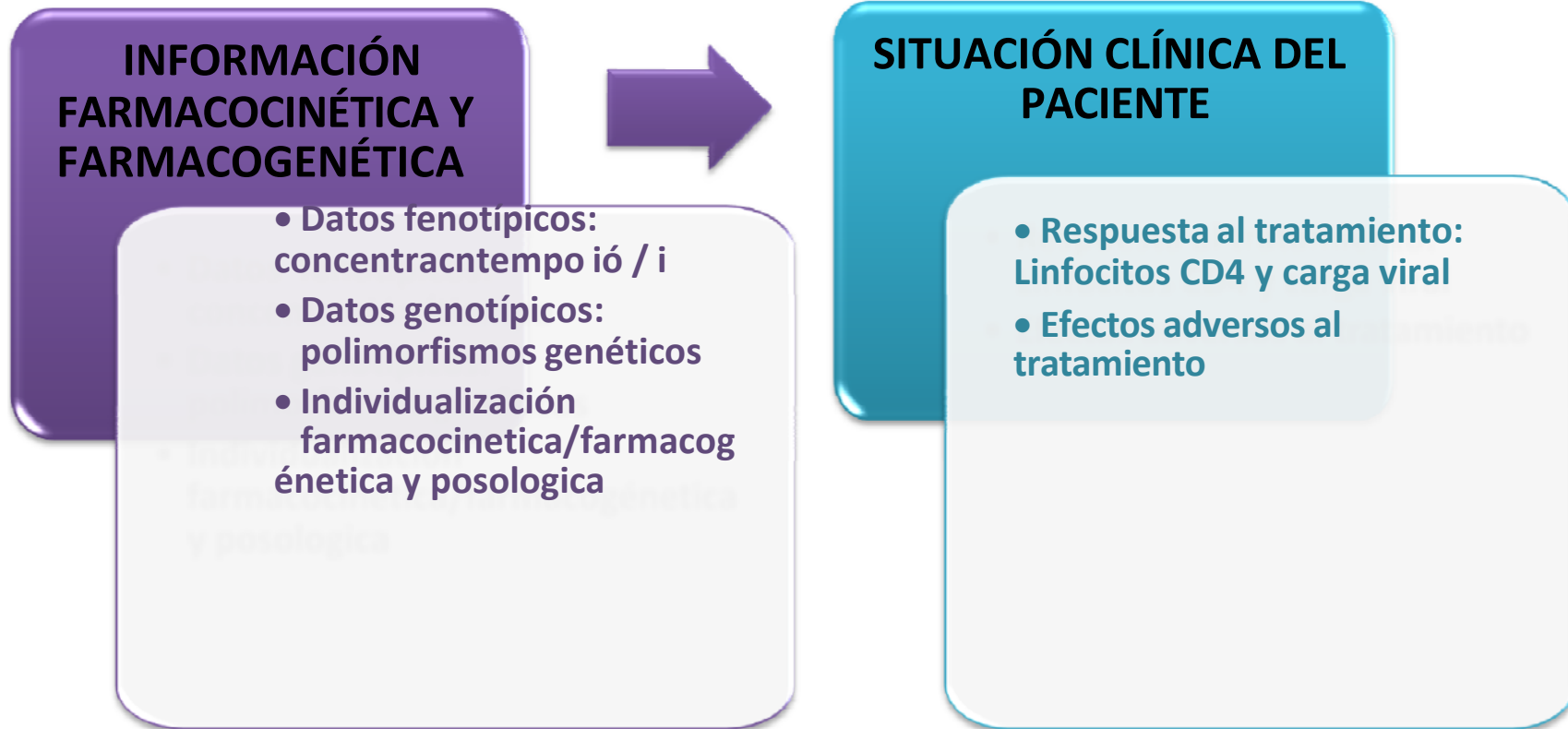
ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS CINÉTICOS

- Regresión no lineal simple
- Regresión no lineal bayesiana (PKS, CAPCIL, DRUGCALC ...)
- Disponibilidad modelos de población PK/PG

MODELO CINÉTICO MONOCOMPARTIMENTAL

- Volumen de distribución (Vd): DOSIS
- Aclaramiento eliminación (CL): INTERVALO

CRITERIOS EN LA CORRECCIÓN POSOLÓGICA DE ANTIRRETROVIRALES



INFORME FARMATERAPÉUTICO

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
SERVICIO DE FARMACIA FARMACOCINÉTICA CLÍNICA - ART
Nº Registro: _____

PACIENTE (Apellido y nombre) _____ Edad _____ años
Nº Historia _____ Sexo: H M I Peso _____ Kg
Talla _____ cm
PETICIONARIO Médico: _____ Fecha: _____ Firma: _____
(Desea corrección postal?) SI NO

DATOS CLÍNICOS
Respuesta al tratamiento: Buena Regular
Efectos secundarios: NO SI
Gastrointestinales OTRAS
Dermatológicas
Lipodistrofia
Dislipidemia
Neuropatías
Otras

MOTIVO DE LA PETICIÓN
Control periódico Cambio tratamiento Sospecha inculcimi
Inicio tratamiento Sospecha infradosificación Sospecha intoxicación

TIEMPO DE MUESTREO
Fecha y hora de la última dosis: _____ Fecha: _____

DATOS ANALÍTICOS
C.D. 4 _____ Creatinina Sérica _____ A.L.T. _____
C.V.P. _____ A.S.T. _____ G.G.T. _____

DATOS FARMACOTERAPÉUTICOS

Medicamento	Nombre comercial	Dosis (mg) / Horario de administración	¿Desde el día?	Margen terapéutico
INDINAVIR	Crixivan			Cmax: 8.0 µg/ml Cmin: 0.15 µg/ml
SAQUINAVIR	Inivase			Cmax: 0.24 - 2.00 Cmin: 0.025 - 0.2
ATAZANAVIR	Revataz			Cmax: 3.2 µg/ml Cmin: 0.1 - 0.2 µg/ml
RITONAVIR	Norvir			Cmax: 11.2 µg/ml Cmin: 3.7 µg/ml
LOPINAVIR	Kaletra			Cmax: 10.0 µg/ml Cmin: 5.15 µg/ml
NELFINAVIR	Virapect			Cmax: 3.0 µg/ml Cmin: 1.2 µg/ml
EFAVIRENZ	Sustiva			Cmax: 4.07 µg/ml Cmin: 1.77 µg/ml
NEVIRAPINA	Viramune			Cmax: 3.6 - 4.5 µg/ml Cmin: 1.9 µg/ml

OTRA MEDICACIÓN ADMINISTRADA

Medicamento	Nombre com.	Via	Dosis (mg)	¿Desde el día?
Amoxicilina-E. Clavulánico				
Sulfametoxazol/Trimetopim				

OTROS ART

INFORME FARMACOCINÉTICO

ADHERENCIA Según registros de dispensación: _____ Según cuestionario SIIAQ: _____
Nombre del Farmacéutico _____ Firma _____ Fecha _____

Cmin ss obtenida y genotipos

Evolución clínica

Efectos adversos

Interacciones

Cumplimiento

CASO CLÍNICO

Clin Drug Investig. 2010;30(6):405-11. doi: 10.2165/11535320-000000000-00000.

Long-term efficacy and safety of efavirenz dose reduction to 200 mg once daily in a Caucasian patient with HIV.

Cabrera Figueroa S, Iglesias Gómez A, Sánchez Martín A, de la Torre J, Martínez Domínguez-Gil Hurlé A, Cordero Sánchez M.

Pharmacy Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain



Paciente VIH+
Sexo: Masculino
Edad: 49 años

TAR: Estavudina/Lamivudina/Efavirenz



METODOLOGÍA

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

HPLC-UV

PKS[®] software



ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO É

PHARMAchi[®]p



EVALUACIÓN EFECTOS ADVERSOS

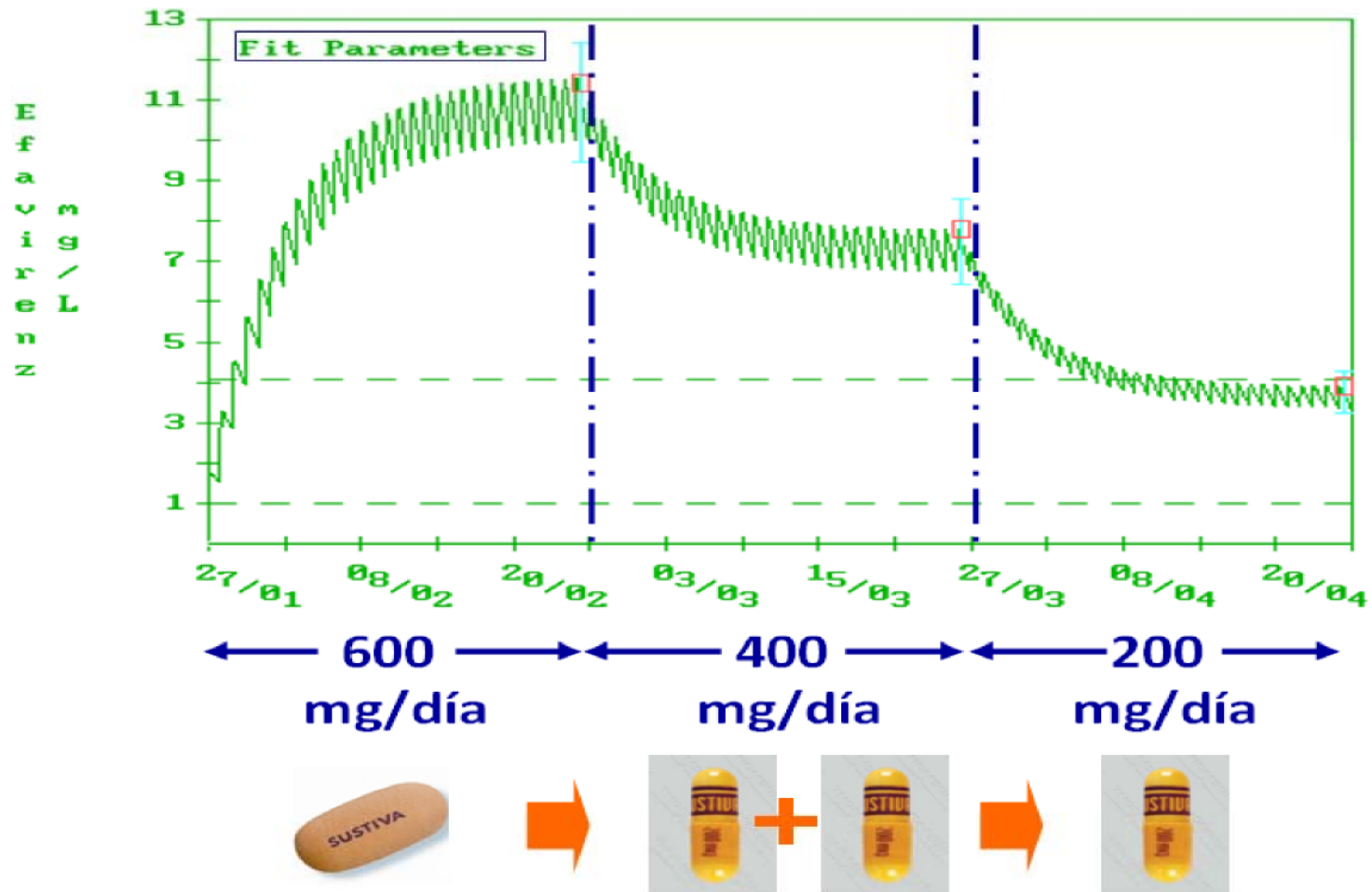
HADS

PITTSBURGH

OEA

RESULTADOS

Análisis farmacocinético

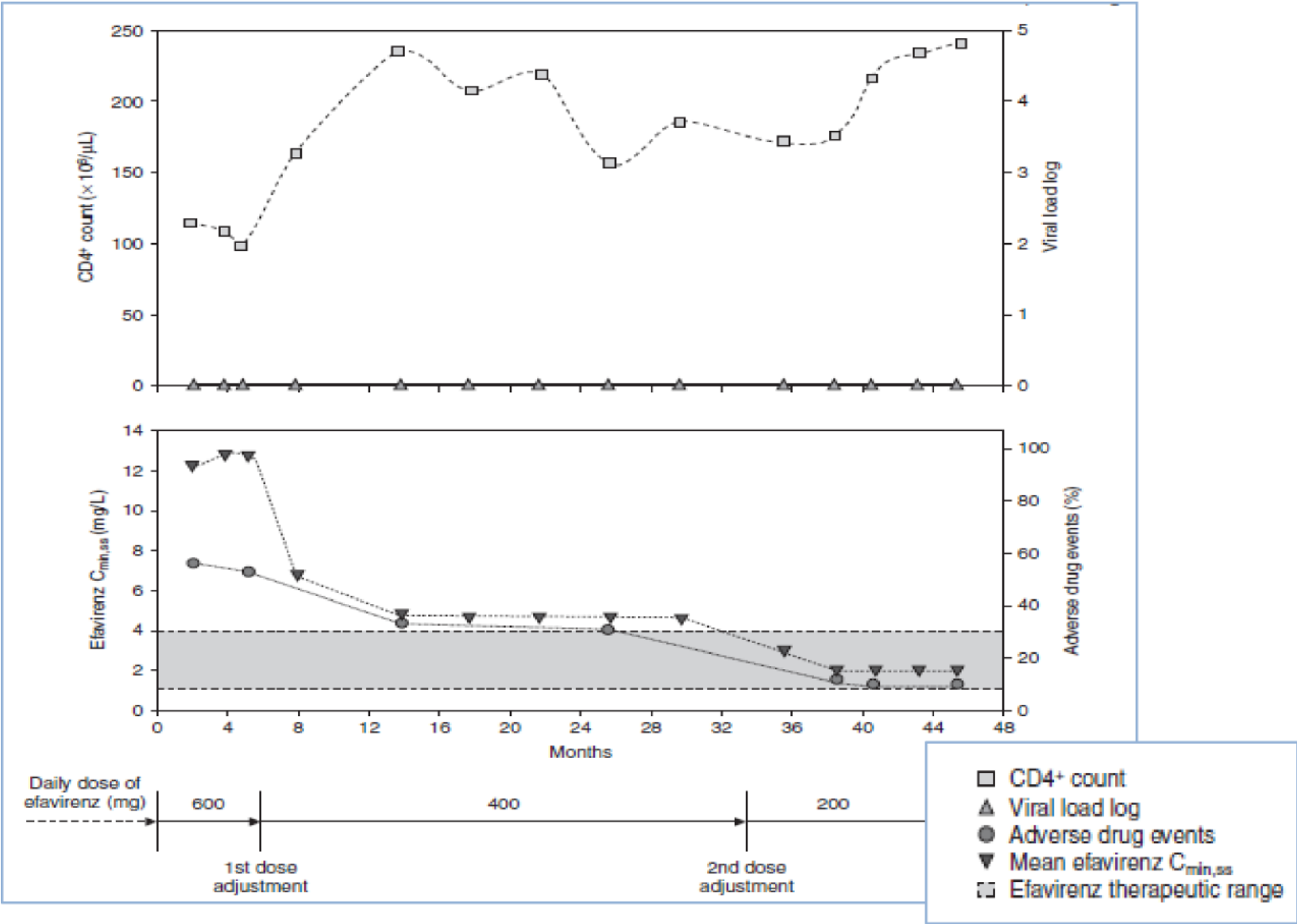


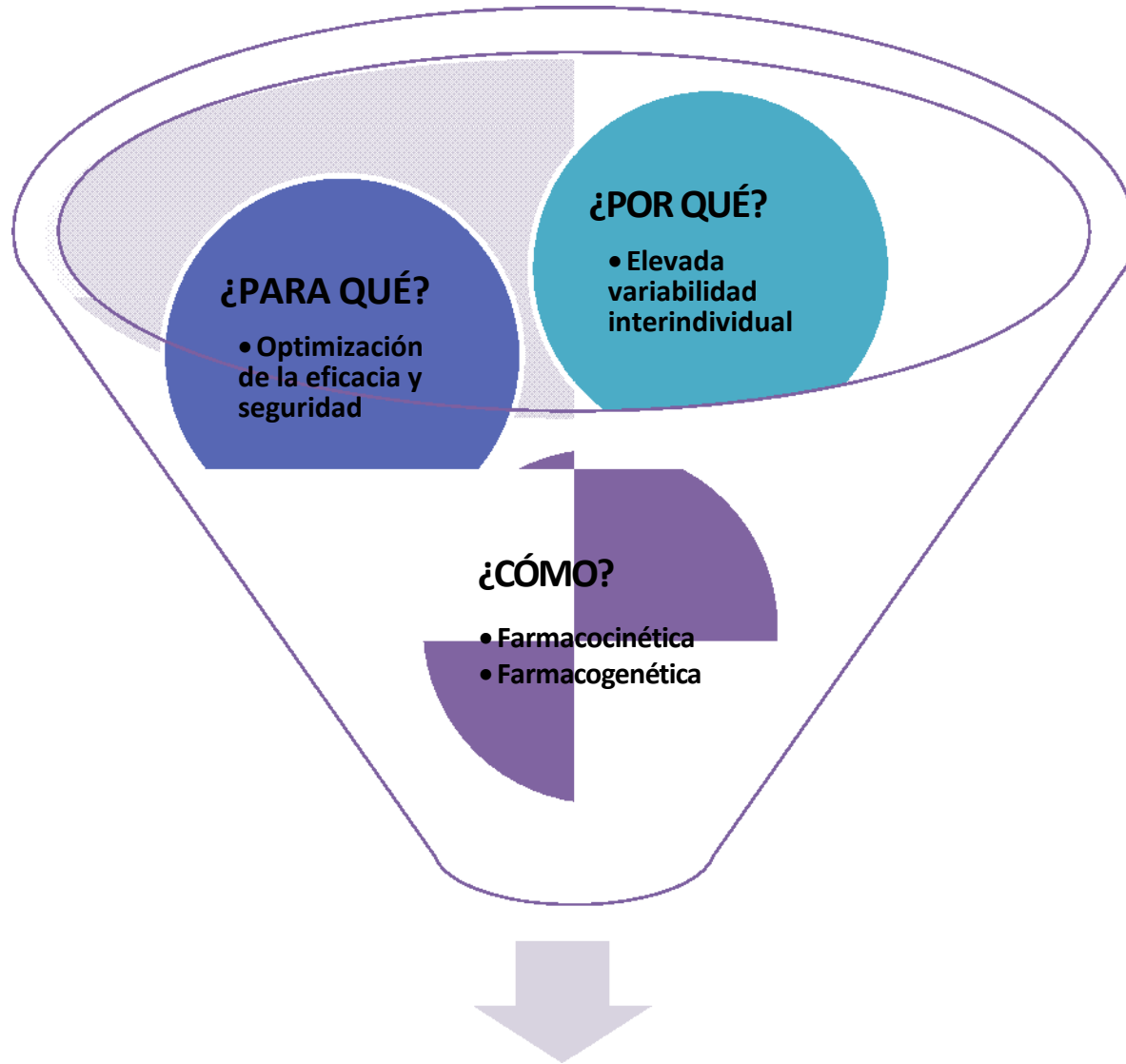
RESULTADOS

Análisis farmacogenético

Genes	Alelo analizado	Genotipo	Fenotipo
CYP2B6	G516T	(T/T)	Actividad reducida
CYP2B6	A785G	(G/G)	Actividad reducida
CYP3A4	*1/*1B	(*1/*1)	Actividad normal
CYP2D6	*1, *2, *3, *4, *5 (gene deletion), *6, *7, *8, *9, *10, *11, *14A, *14B, *15, *17, *19, *20, *25, *26, *29, *30, *31, *35, *36, *40, *41, gene duplication *1XN, *2XN, *4XN, *10XN, *17XN, *35XN, *41XN	(*2/*2)	Actividad normal

RESULTADOS





TERAPIA PERSONALIZADA



MUCHAS GRACIAS