

Cartas científicas

Utilidad de los niveles plasmáticos de lopinavir durante el embarazo

Usefulness of plasma lopinavir levels during pregnancy

Sr. Editor:

Conseguir concentraciones plasmáticas adecuadas de fármacos antirretrovirales se correlaciona con la efectividad del tratamiento.

Las pautas de tratamiento antirretroviral en embarazadas tienen por objetivo conseguir la máxima supresión de la replicación viral, disminuyendo con ello el riesgo de transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) independientemente de la carga viral. El control precoz y sostenido de la carga viral se ha asociado con disminución del riesgo residual de transmisión materno-fetal del VIH^{1,2}. La tasa de transmisión en gestantes infectadas tratadas con carga viral inferior a 1.000 copias/ml se encuentra alrededor del 1%, y en mujeres con la misma carga viral sin tratamiento es superior al 10%^{2,3}.

Todas las recomendaciones en relación al tratamiento antirretroviral en gestantes infectadas y profilaxis de la transmisión vertical del VIH indican la necesidad de iniciar tratamiento antirretroviral combinado en todas las mujeres infectadas por el VIH independientemente de su situación clínica, inmunológica o carga viral³.

El objetivo de este trabajo es describir el caso de una mujer embarazada seropositiva que se benefició de la realización de niveles plasmáticos de lopinavir para negativizar su carga viral.

Se trata de una mujer africana de 33 años que en el momento de quedar embarazada estaba en tratamiento con tenofovir 254 mg/24 h, emtricitabina 200 mg/24 h y lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg b.i.d. por vía oral con buena adherencia desde 4 meses antes del inicio de la gestación, carga viral indetectable (<20 copias/ml) y 451 CD4+/ μ l.

Las mutaciones relacionadas con resistencia a antirretrovirales al inicio del tratamiento eran: L33F y M36I para inhibidores de la proteasa (IP), M148V para inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, K103N y A98G para inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Se determinaron los niveles plasmáticos previos a la toma de dosis matinal (12 h tras la toma) de lopinavir en cada visita control. En la semana 12 de embarazo los niveles plasmáticos eran de 5.048 ng/ml (la concentración efectiva mínima para pacientes pretratados se sitúa alrededor de 4.000 ng/ml⁴), con carga viral indetectable. En la semana 24 de embarazo la concentración era de 1.593 ng/ml y la carga viral de 64 copias/ml. Se aumentó la dosis de lopinavir de 400 a 600 mg b.i.d., el nivel plasmático se situó en 3.387 ng/ml en la semana 29, con carga viral detectable (144 copias/ml). Se volvió a aumentar la dosis de lopinavir hasta 1.400 mg/día (800-0-600 mg). Los niveles plasmáticos aumentaron

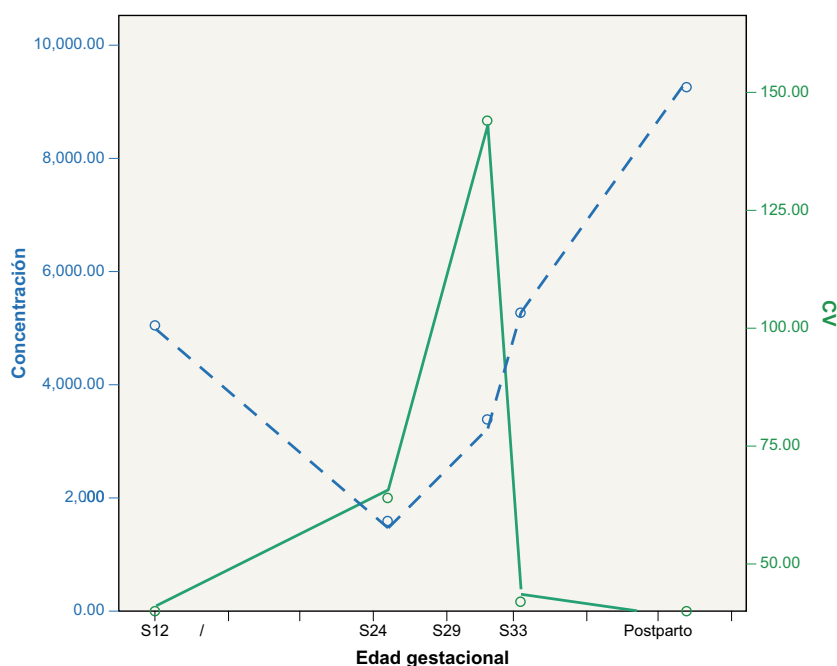


Figura 1. Niveles plasmáticos (ng/ml) y carga viral (copias/ml) referidos a la edad gestacional.

hasta 5.273 ng/ml (semana 33 de gestación) y la carga viral disminuyó hasta hacerse indetectable al final del embarazo (fig. 1).

Se realizó cesárea por problemas obstétricos y no hubo transmisión vertical. Tras el parto se volvió a la pauta convencional con lopinavir.

En el embarazo existen cambios fisiológicos que varían la farmacocinética materna^{3,5}. Por ejemplo, el aumento de la progesterona afecta a la absorción de los fármacos; el aumento de líquidos y grasa aumenta el volumen de distribución, y la disminución de las proteínas plasmáticas disminuye la unión de los fármacos a las proteínas y puede elevar su fracción libre (activa). Asimismo, el metabolismo de los IP también puede verse afectado, ya que la expresión de las isoformas del citocromo P450 es muy variable durante la gestación⁵.

En el estudio IMPAACTP1026S se observaron concentraciones menores de IP en el tercer trimestre del embarazo comparado con el segundo y el posparto⁶, pero se tiende a considerar que el descenso de los niveles plasmáticos en el tercer trimestre se compensa con otros factores concurrentes, como el aumento de la fracción libre del fármaco⁵.

En nuestro caso, y descartada clínicamente la falta de adherencia de la paciente, existió correlación entre el incremento de dosis, el aumento de las concentraciones plasmáticas y la disminución de la carga viral, lo que nos lleva a considerar que independientemente del aumento de la fracción libre del fármaco secundario a una disminución de las proteínas plasmáticas, presente también en nuestra paciente (promedio concentración de proteínas plasmáticas en las determinaciones llevadas a cabo en el embarazo 7,2 g/dl, DE \pm 0,435; rango: 7,7 g/dl en la semana 12 de gestación y 6,9 g/dl en la semana 33 de gestación) la efectividad del tratamiento de esta paciente se relaciona con el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de lopinavir⁴ sobre una concentración mínima⁷, contrariamente a lo referido por otros autores⁵ que consideran esta relación poco obvia, pero de todas maneras hacen referencia a que una dosis de 600/150 mg de lopinavir/ritonavir b.i.d. conseguiría niveles plasmáticos de lopinavir adecuados durante el tercer trimestre de gestación, aunque en nuestro caso se tuvo que sobrepasar esta dosis. La monitorización de los niveles plasmáticos puede ser útil para detectar o corregir anomalías, y las Guías³ recomiendan monitorizar a las pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir que a partir del segundo trimestre de gestación sigan con las dosis convencionales.

Consideramos que la monitorización sistemática de los niveles plasmáticos de lopinavir se debería realizar en todas las embarazadas VIH positivas, bien en el propio hospital o externalizando la determinación a un centro donde se disponga de la técnica.

Bibliografía

1. Tubiana R, le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C. Factors associated with mother to child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load < 500 copies/mL at delivery: A case-control study nested in the French perinatal control (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50:585-96.
2. Ioannidis JP, Abrams EJ, Amman A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis*. 2001;183:539-45.
3. Panel on treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Last update 13/07/2012; pp 1-117 [consultado 9 Ene 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> [tabla número D-13].
4. Rendon AL, Núñez M, Jiménez-Nácher I, González de Requena D, González-Lahoz J, Soriano V. Clinical benefits of interventions driven by therapeutic drug monitoring. *HIV Med*. 2005;6:360-5.
5. Roustit M, Jaiel M, Leclercq P. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:179-95.
6. Mirodnhnick M, Steck A. Pharmacokinetic Properties of Antiretroviral Drugs During Pregnancy (PACTG/IMPAACT P1026S). [Consultado el 15 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.docstoc.com/docs/82302451/PACTG-P1026S-Pharmacokinetic-Properties-Of-Antiretroviral-Drugs>
7. Caswell RJ, Doshi DS, Khoo SH, Gibbons S, Chaponda M, Poulton M. Therapeutic Drug Monitoring (TDM). Is it of clinical utility in HIV positive pregnant women? Presented at the 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2006.

Anna Maria Aragonès-Eroles^{a,*}, Teresa Puig-Ganau^b, Santiago Manuel Cano-Marrón^c y Juan Antonio Schoenenberger-Arnaiz^c

^a Grupo de Farmacoepidemiología, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaragones@gmail.com (A.M. Aragonès-Eroles).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.015>

Lesión osteolítica vertebral en varón de 25 años

Vertebral osteolytic lesion in a 25 year old male

Sr. Editor:

Varón de 25 años, natural de Rumania y residente en España desde hace 3 años. Como único antecedente de interés refirió contacto con ganado ovino. Ingresó para estudio de patología vertebral, ya que desde hace un año refiere dolor lumbociático izquierdo con pérdida de sensibilidad en dicho miembro inferior. Durante este tiempo se le realizó tomografía axial computarizada (TAC) de columna lumbosacra y de tórax. En la TAC de columna se observó lisis del tercio anterior del cuerpo de L4 con colección de partes blandas localizada a nivel prevertebral compatibles con proceso infeccioso granulomatoso crónico, a descartar tuberculosis vertebral. En la TAC de tórax se buscaron lesiones sugerentes de tuberculosis pero no se apreciaron alteraciones pulmonares significativas. Además, se le tomó biopsia de hueso mediante punción

con aguja gruesa para estudio de micobacterias y bacterias habituales. Ambos estudios fueron negativos. Un mes más tarde se le volvió a realizar TAC de columna junto con punción por aspiración para la toma de biopsia de hueso y se confirmó la presencia de lesión osteolítica con focos de calcificación y/o hueso destruido y con componente de partes blandas prevertebral. Se extrajeron cilindros óseos para estudio patológico y microbiológico. El informe de anatomía patológica indicó presencia de acumulaciones de histiocitos que constituían granulomas en empalizada de probable etiología infecciosa. El informe de microbiología fue negativo para PCR *Mycobacterium tuberculosis complex*, cultivo de bacterias habituales y cultivo de micobacterias. Siete meses más tarde, ante la persistencia de la clínica y la ausencia de diagnóstico, se decidió intervención quirúrgica. En el control prequirúrgico se realizó resonancia magnética de columna, persistiendo la afectación vertebral de L4 con destrucción del cuerpo y presencia de masa multiquistica con extensión prevertebral interaortocava y epidural intracanal. La biopsia intraoperatoria se remitió al Laboratorio de Microbiología para su estudio.