

Scientific research article

Simplificación de la posología de dolutegravir en coinfección VIH/TB tratada con rifampicina: análisis mediante modelado farmacocinético de base fisiológica

Marianela Chavarría-Rojas^{1,2}, Ángel Leal³, Leandro Álvarez⁴, Susana Cabrera⁵ & Manuel Ibarra^{6*}

¹ Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³ Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁴ Programa de Posgrado en Infectología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁵ Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

⁶ Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Autor correspondiente: mibarra@fq.edu.uy

Recibido: 23 de enero de 2025

Corregido: 19 de mayo de 2025

Aceptado: 23 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n2.118462>

RESUMEN

Introducción: En pacientes coinfecados con VIH/TB que reciben dolutegravir y rifampicina se recomienda aumentar la dosis diaria de dolutegravir administrando 50 mg cada 12 horas, atendiendo la inducción enzimática provocada por rifampicina y su efecto en la eliminación de dolutegravir. Esto aumenta la complejidad del esquema posológico y disminuye la probabilidad de adherencia. El objetivo de este trabajo fue evaluar simplificaciones al tratamiento utilizando un modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). **Métodos:** Se desarrolló y validó un modelo PBPK de interacción fármaco-fármaco en PK-Sim®, describiendo las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y rifampicina tras distintas dosis. El modelo permitió realizar simulaciones poblacionales de la exposición de dolutegravir en esquemas posológicos simplificados, evaluando la probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico. **Resultados:** Se proyecta que bajo tratamiento con rifampicina 600 mg diarios, los tratamientos con dolutegravir 50 mg o 100 mg en una única toma diaria alcanzarían el objetivo terapéutico en 72,6% y 89% de la población, respectivamente. Estas proyecciones coinciden con resultados de ensayos clínicos previos. **Conclusión:** La administración de dolutegravir 100 mg en una única toma sería una alternativa efectiva para simplificar el tratamiento en pacientes con VIH/TB que reciben rifampicina, favoreciendo la adherencia, mejorando la cobertura y contribuyendo al manejo eficiente de la coinfección VIH/TB.

Palabras clave: dolutegravir; rifampicina; terapia antirretroviral; modelado farmacocinético de base fisiológica.

SUMMARY

Simplification of dolutegravir dosing in HIV/TB patients receiving rifampicin: a physiologically-based pharmacokinetic modeling analysis

Introduction: In HIV/TB coinfectados patients receiving dolutegravir (DTG) with rifampicin (RFP), increasing the daily DTG dose to 50 mg every 12 hours is recommended, addressing the enzymatic induction caused by RFP and its effect on DTG elimination. This additional administration results in a more complex dosing regimen with lower probability of patient adherence. The aim of this study was to evaluate simplifications to the recommended posology using a physiologically-based pharmacokinetic model (PBPK). **Methods:** A drug-drug interaction PBPK model was developed and validated in PK-Sim® software, describing plasma concentrations of DTG and RFP administered at different doses, both jointly and independently. The model was used to perform population simulations of DTG exposure resulting from simplified dosing regimens, evaluating the probability of target attainment. **Results:** Under treatment with RFP 600 mg daily, DTG regimens of single daily doses of 50 mg or 100 mg are projected to achieve therapeutic target in 72.6% and 89% of the population, respectively. These projections align with previously reported clinical trial results. **Conclusion:** Administration of DTG as a single daily dose of 100 mg would be an effective alternative to simplify treatment in HIV/TB patients receiving RFP, promoting adherence, improving treatment coverage, and contributing to efficient management of HIV/TB coinfection.

Keywords: dolutegravir; rifampicin; antiretroviral therapy; physiologically based pharmacokinetic modelling.

RESUMO

Simplificação da dosagem de dolutegravir em coinfecção HIV/TB tratada com rifampicina: análise utilizando modelagem farmacocinética de base fisiológica

Introdução: Em pacientes coinfectados por HIV/TB em uso de dolutegravir e rifampicina, recomenda-se aumentar a dose diária de dolutegravir, administrando 50 mg a cada 12 horas, levando em consideração a indução enzimática causada pela rifampicina e seu efeito na eliminação do dolutegravir. Isso aumenta a complexidade do regime posológico e diminui a probabilidade de adesão. O objetivo deste estudo foi avaliar simplificações no tratamento utilizando um modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK). **Métodos:** Um modelo de interação medicamentosa PBPK foi desenvolvido e validado no PK-Sim®, descrevendo as concentrações plasmáticas de dolutegravir e rifampicina após diferentes doses. O modelo permitiu simulações populacionais da exposição ao dolutegravir utilizando regimes posológicos simplificados, avaliando a probabilidade de atingir a meta terapêutica. **Resultados:** Projeta-se que, sob tratamento com 600 mg de rifampicina por dia, os tratamentos com dolutegravir 50 mg ou 100 mg em dose única diária atingiriam a meta terapêutica em 72,6% e 89% da população, respectivamente. Essas projeções são consistentes com os resultados de ensaios clínicos anteriores. **Conclusão:** A administração de dolutegravir 100 mg em dose única seria uma alternativa eficaz para simplificar o tratamento em pacientes com HIV/TB em uso de rifampicina, promovendo a adesão, melhorando a cobertura e contribuindo para o manejo eficiente da coinfecção HIV/TB.

Palavras-chave: dolutegravir; rifampicina; terapia antirretroviral; modelagem farmacocinética com base fisiológica.

1. INTRODUCCIÓN

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de integrasa de segunda generación recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como primera y segunda línea en la terapia antirretroviral (TARV) [1, 2]. Este fármaco es metabolizado por la enzima glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) y en menor medida por citocromo P450 3A4 (CYP3A4) [3-5], lo que da paso a posibles interacciones con otros fármacos, como es el caso de la rifampicina (RFP), antibiótico utilizado como primera línea en el tratamiento antituberculoso.

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa mayormente asociada con VIH y es la principal causa de hospitalizaciones y muertes en personas que viven con este virus; en Uruguay, la prevalencia de coinfección VIH/TB fue de 12 % en 2023 [6], lo que aumenta la probabilidad de recibir de manera concomitante los fármacos mencionados. La interacción entre RFP y DTG ha sido ampliamente documentada, y se caracteriza por una reducción significativa de la exposición a DTG debido al potente efecto inductivo de la RFP sobre las enzimas UGT1A1 y CYP3A4. Esta interacción resulta en una disminución de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y mínimas (C_{min}) de DTG en aproximadamente 43% y 72%, respectivamente, mientras que el área bajo la curva (AUC) se reduce en cerca del 54% [7]. Es por esta razón que en pacientes coinfecados por VIH/TB con tratamiento antituberculoso basado en RFP se recomienda el ajuste de dosis de DTG a 50 mg dos veces al día (BID), mientras que en pacientes no tratados con RFP la dosis recomendada es de 50 mg DTG una vez al día (OD) [1, 5, 8].

Por otra parte, en Uruguay la cobertura global de la TARV fue del 80% mientras que en pacientes coinfecados con TB apenas alcanzó el 28% en 2023 [9], lo que evidencia dificultades en el manejo de la infección por VIH en esta población pudiéndose asociar a la complejidad del tratamiento; particularmente, la administración de DTG cada 12 horas podría relacionarse con una menor cobertura y adherencia al tratamiento.

En este contexto, se han explorado planes terapéuticos simplificados que contemplan la coadministración de 600 mg de RFP con 50 mg o 100 mg de DTG OD [2, 10, 11]. Griesel y colaboradores reportan que la supresión viral a las 24 semanas para el plan posológico estándar de DTG 50 mg cada 12 horas más RFP es similar a la alcanzada con el régimen terapéutico simplificado de una única dosis diaria de DTG 50 mg más RFP [2]. De la misma manera, en el estudio de Modongo y colaboradores tampoco se encontraron diferencias con significancia estadística en la proporción de pacientes con carga viral suprimida entre los grupos que recibieron los tratamientos mencionados [10]. Asimismo, Wang y colaboradores realizaron un estudio farmacocinético para comparar la administración de DTG 100 mg OD más RFP contra el régimen estándar de DTG 50 mg BID más RFP. Los resultados obtenidos muestran que las concentraciones mínimas con ambos planes de tratamiento se encuentran en niveles de efectividad [11]. Estos reportes indican que la administración de DTG BID podría ser innecesaria y resaltan la importancia de recopilar mayor evidencia sobre la necesidad o no de doblar la dosis de DTG OD en los pacientes con VIH/TB.

El modelado farmacocinético de base fisiológica (PBPK) es un enfoque que permite simular el comportamiento farmacocinético de un principio activo mediante la integración de información cuantitativa específica del organismo, del activo, y del medicamento o formulación administrada. El sistema en estudio se refleja en forma mecanística, permitiendo realizar extrapolaciones con adecuada capacidad predictiva [12]. Una de las principales aplicaciones de los modelos PBPK a nivel regulatorio ha sido el estudio de interacciones fármaco-fármaco

(DDI), describiendo la farmacocinética del fármaco perpetrador (el activo que provoca un cambio) y del fármaco víctima (el activo que sufre el cambio) en forma simultánea. Al considerar los perfiles de concentración plasmática y los parámetros de inducción/inhibición es posible predecir el efecto del perpetrador sobre los procesos de absorción, distribución, metabolismo o excreción y, consecuentemente, sobre la exposición del fármaco víctima, lo que brinda información sobre una posible pérdida de seguridad o efectividad [13]. Los modelos PBPK de DDI consideran la cinética de los procesos mediados por las enzimas o transportadores involucrados y su concentración en los diferentes tejidos del organismo. De esta manera, resultados obtenidos a partir de ensayos *in vitro* e *in vivo* pueden ser integrados al modelo y utilizados para su desarrollo y calibración. Posteriormente, la capacidad predictiva del modelo PBPK desarrollado es evaluada utilizando datos clínicos reportados [14].

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permiten el uso de modelos PBPK como herramienta para evaluar escenarios de DDI, ya sea para explicar de manera cualitativa o cuantitativa los resultados obtenidos en un estudio clínico o para guiar el diseño y desarrollo de estos durante las diferentes etapas. Estas guías orientan sobre la manera en la que diferentes enfoques de modelado pueden ser utilizados para interpretar y trasladar las observaciones *in vitro* en predicciones *in vivo* de posibles interacciones medicamentosas [15-17]. De esta forma, los modelos PBPK son plataformas que informan la toma de decisión a nivel productivo y regulatorio durante el desarrollo de medicamentos.

Desde este enfoque, el objetivo de este trabajo fue evaluar planes de dosificación alternativos de DTG en pacientes coinfectados con VIH/TB a través de un modelo PBPK que refleje adecuadamente la interacción entre RFP y DTG.

2. MÉTODOS

2.1. Software

El modelo PBPK fue desarrollado utilizando el software PK-Sim® versión 11.3 (Open Systems Pharmacology). Se utilizó PlotDigitizer (<https://plotdigitizer.com/>) para extraer datos de figuras publicadas y convertirlos en formato digital. Se utilizó el entorno R (versión 3.4.1, R Foundation for Statistical Computing; <https://www.r-project.org/>) y RStudio (Rstudio Team (2024). RStudio: Integrated Development Environment for R. Posit Software, PBC, Boston, MA; <http://www.posit.co/>) para el análisis estadístico y la creación de gráficos.

2.2. Modelo farmacocinético de base fisiológica

El desarrollo del modelo PBPK se realizó en tres etapas como se esquematiza en la Figura 1.

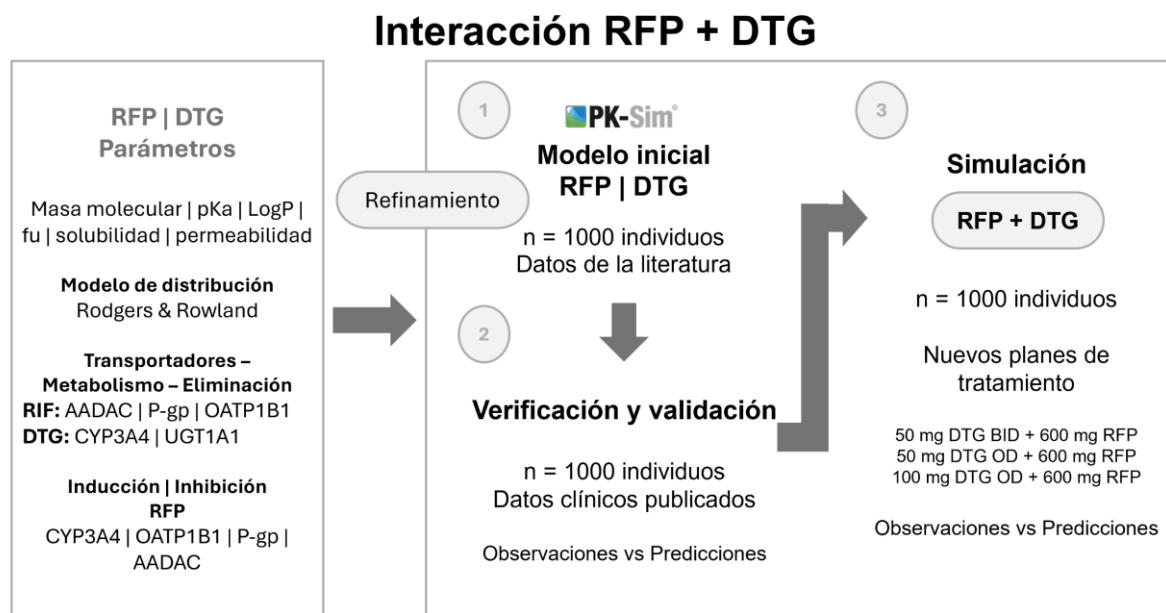


Figura 1. Flujo de trabajo para el desarrollo, validación y aplicación del modelo PBPK de interacción entre RFP y DTG.

2.2.1. Desarrollo del modelo

En la primera etapa, se desarrollaron los modelos independientes de RFP y DTG a partir de información disponible en la literatura sobre las propiedades fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacocinéticas de ambos fármacos (Tabla 1). Las simulaciones se realizaron para una población conformada por 1000 individuos en el rango de edades entre 18 – 65 años y conformada por hombres y mujeres (50:50).

Para el desarrollo del modelo de RFP se tomó como referencia el modelo PBPK publicado por Berton *et al.* (2023) [18] y el modelo disponible en *Open Systems Pharmacology* (<https://github.com/Open-Systems-Pharmacology/Rifampicin-Model>), el cual está basado en el trabajo de Hanke *et al.* (2018) [19]. Se incluyó el transporte mediado por el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1) y por glicoproteína P (P-gp), descrito en ambos casos mediante un proceso saturable con cinética de Michaelis-Menten. El metabolismo de RFP mediado por la enzima arilacetamida desacetilasa (AADAC) también fue incluido como un proceso de capacidad limitada de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$Vel\ RFP = \frac{I_{AADAC} \cdot kcat \cdot K_{water,RFP} \cdot [RFP]}{(Km + K_{water/cont} \cdot [RFP])} \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde *Vel RFP* es la velocidad de metabolización de RFP, *I_{AADAC}* es la expresión enzimática en el tejido correspondiente, *kcat* es una constante de primer orden correspondiente al número de moléculas de sustrato biotransformadas por unidad de tiempo cuando se trabaja a la máxima actividad enzimática, *K_{water,RFP}* es el coeficiente de partición para RFP estimado por el software para cada compartimiento, *Km* es la constante de Michaelis-Menten y *[RFP]* es la concentración de RFP.

También se incorporó el efecto inductor de RFP (*Eind RFP*) sobre la expresión de OATP1B1, AADAC, P-gp y CYP3A4, como se indica en la Ecuación 2:

$$Eind\ RFP = \frac{k_{deg} \cdot M_0 \cdot E_{max} \cdot K_{water,RFP} \cdot [RFP]_{intracel}}{(EC50 + K_{water/cont} \cdot [RFP]_{intracel})} \quad (\text{Ecuación 2})$$

donde k_{deg} es un coeficiente de degradación de primer orden para la enzima o transportador, M_0 cantidad inicial de enzima o transportador, E_{max} es el efecto máximo, $EC50$ es la concentración que produce la mitad del E_{max} y $[RFP]$ es la concentración de RFP.

El modelo de DTG se basó en los modelos de Berton *et al.* (2023) [18] y Liu *et al.* (2020) [20], se incluyó un proceso de aclaramiento renal y el metabolismo de DTG por UGT1A1 y CYP3A4, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$Vel\ DTG = [Enz] \cdot CL_{specPerEnzyme} \cdot [DTG] \cdot K_{water,DTG} \quad (\text{Ecuación 3})$$

donde $Vel\ DTG$ es la velocidad de metabolización de DTG, $[Enz]$ es la concentración de cada enzima, $CL_{specPerEnzyme}$ es el aclaramiento específico normalizado por la concentración enzimática, $K_{water,DTG}$ es el coeficiente de partición para DTG estimado por el software para cada compartimiento y $[DTG]$ es la concentración de DTG. La variabilidad interindividual en el metabolismo de DTG se consideró al incluir una desviación estándar relativa del 50% en el valor de $CL_{specPerEnzyme}$ para UGT1A1 y CYP3A4, de manera de reflejar la variabilidad interindividual reportada para DTG en Cmin y AUC [8, 11].

Para la calibración del modelo de DTG, se realizó un análisis de sensibilidad de forma de detectar los parámetros del modelo con mayor influencia sobre la exposición del fármaco [21]. De esta manera, se ajustaron la fracción libre y el logP con el objetivo de describir adecuadamente el aclaramiento aparente, la semivida de eliminación y las métricas AUC, Cmax y Cmin de DTG, según los valores reportados en los estudios clínicos utilizados como referencia (Tabla 2).

En el modelo desarrollado, se consideró el efecto de la RFP sobre el metabolismo de DTG al incluir la inducción de RFP sobre la CYP3A4 como se describe en la ecuación 2. Los parámetros que definen la interacción son entonces la concentración de RFP para alcanzar la mitad de la inducción máxima ($EC50$) y el efecto máximo de inducción (E_{max}) de la RFP sobre la CYP3A4. Los valores adjudicados a cada parámetro se indican en la Tabla 1. La magnitud de E_{max} fue optimizada para describir los resultados observados tras la administración del plan de dosificación estándar, correspondiente a 50 mg DTG BID más 600 mg de RFP [8].

2.2.2. Validación del modelo

Como segunda etapa, se realizó la verificación y validación de los modelos para RFP y DTG administrados como monoterapia y en combinación (RFP+DTG). Para ello, se compararon las predicciones con concentraciones plasmáticas reportadas en estudios previamente publicados, los cuales se describen en el Tabla 2. La validación del modelo de RFP se realizó al contrastar las predicciones del modelo con concentraciones plasmáticas reportadas en cinco estudios clínicos en los que se administró una dosis de 600 mg, tres de ellos como dosis única y dos en un régimen de dosis múltiple.

Por otra parte, el modelo de DTG administrado como monoterapia se validó contra cuatro estudios clínicos en los que se administró DTG en dosis de 50 mg y 100 mg OD y 50 mg BID. Finalmente, el modelo para la administración concomitante de DTG y RFP se verificó contra

dos estudios clínicos en los que se administró el tratamiento recomendado por OMS correspondiente a DTG 50 mg BID más RFP 600 mg, además de DTG 50 mg OD + RFP y DTG 100 mg OD + RFP.

El desempeño de los modelos PBPK fue evaluado utilizando diagnósticos gráficos de bondad de ajuste mediante la comparación visual de los perfiles de concentración plasmática-tiempo simulados y los perfiles observados en estudios *in vivo*, también se consideraron los gráficos de los valores predichos vs observados para las métricas farmacocinéticas AUC y Cmax. La capacidad predictiva se evaluó por medio del factor de error absoluto promedio (*absolute average fold-error*, AAFFE) (Ecuación 4) y el cociente predicho/observado para AUC y Cmax.

$$\text{AAFE} = 10^{\left| \frac{1}{N} \sum \log\left(\frac{\text{predicho}}{\text{observado}}\right) \right|} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Se consideró como valor aceptable un valor de AAFFE menor a 1,5 y un cociente predicho/observado dentro de un rango de error de 1,5 veces respecto a los datos observados ($0,67 \leq \text{Pred/Obs} \leq 1,5$) [22].

2.2.3. Simulación de los planes de tratamiento alternativos

En la tercera etapa se realizó la simulación de los planes de tratamiento alternativos en una población de 1000 individuos en el rango de edades entre 18 – 65 años y conformada por 50% hombres. Se reportan las métricas farmacocinéticas AUC, Cmax y Cmin para cada uno de los tratamientos alternativos. Adicionalmente, se reportan la magnitud de la interacción calculada para cada métrica farmacocinética como el cociente entre la administración de DTG con RFP y sin RFP para cada tratamiento y el porcentaje de la población que alcanza valores superiores al límite establecido como objetivo terapéutico, correspondiente a la concentración de fármaco ajustada por proteínas requerida para inhibir el 90% de la replicación viral *in vitro* (PA-IC90).

Tabla 1. Parámetros ingresados al modelo PBPK para RFP y DTG.

Parámetro	Rifampicina		Dolutegravir	
	Valor	Referencia	Valor	Referencia
Masa molecular	822,94 g/mol	Berton <i>et al.</i> (2023) [18]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]; Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]	419 g/mol	DrugBank [24]; PubChem [25]; Liu <i>et al.</i> (2020) [20]; Rajoli <i>et al.</i> (2015) [26]
LogP	2,50	Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	2,00 (inicial 2,20)	Ajustado por optimización de parámetros
pKa (ácida)	1,70	Berton <i>et al.</i> (2023) [18]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]; Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]	8,30	Berton <i>et al.</i> (2023) [18], Rajoli <i>et al.</i> (2015) [26]
pKa (base)	7,90	Berton <i>et al.</i> (2023) [18]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]; Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]	-	
Fracción libre	0,17	Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]; Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]	0,04 (inicial < 0,01)	Ajustado por optimización de parámetros

Proteína de unión principal	Albúmina	Bertón <i>et al.</i> (2023) [18]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	Albúmina	Liu <i>et al.</i> (2020); Bertón <i>et al.</i> (2023) [18]
Permeabilidad intestinal específica	1,24E-05 cm/min	Ajustado	0,05 cm/min	Liu <i>et al.</i> (2020) [20]
Solubilidad (pH 7,50)	2800 mg/L	Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	0,0922 mg/mL	DrugBank [24]
Coeficientes de partición	Rodgers & Rowland		Rodgers & Rowland	
Eliminación y metabolismo				
Fracción TFG	1	Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
AADAC K _M AADAC K _{cat}	195,1 μmol/L 9,87 1/min	Nakajima <i>et al.</i> (2011) [27]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
P-gp K _M P-gp K _{cat}	55,0 μmol/L 0,61 1/min	Collett <i>et al.</i> (2004) [28]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
OATP1B1 K _M OATP1B1 K _{cat}	1,50 μmol/L 5,21 1/min	Tirona <i>et al.</i> (2003) [29]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
CYP3A4	-		0,0035 μL/min/pmol	Bertón <i>et al.</i> (2023) [18]
UGT1A1	-		0,0192 μL/min/pmol	Bertón <i>et al.</i> (2023) [18]
Aclaramiento renal	-		0,0022 L/h/Kg 0,84 1/min	Bertón <i>et al.</i> (2023) [18]
Inhibición				
CYP 3A4 Ki	18,5 μmol/L	Kajosaari <i>et al.</i> (2005) [30]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
Inducción				
P-gp EC50 P-gp Emax	0,34 μmol/L 2,50	Greiner <i>et al.</i> (1999) [31]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
CYP 3A4 EC50 CYP 3A4 Emax	0,34 μmol/L 15,0	Ajustado; Templeton <i>et al.</i> (2011) [32]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
OATP1B1 EC50 OATP1B1 Emax	0,34 μmol/L 0,38	Dixit <i>et al.</i> (2007) [33]; Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	
AADAC EC50 AADAC Emax	0,34 μmol/L 0,99	Hanke <i>et al.</i> (2018) [19]	-	

TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2. Descripción de los estudios utilizados para la validación del modelo PBPK.

Estudio	Dosis (mg)	Vía de administración	N (Hombr Muj)	Peso (Kg)	Edad (años)
RFP					
Sanofi-Aventis (2013) [34]	600 DU	Inf IV 30 min	12 (12 0)	-	-
Peloquin <i>et al.</i> (1997) [35]	600 DU	Oral	24 (24 0)	76,9 ± 11,0	19 - 45

Peloquin <i>et al.</i> (1999) [36]	600 DU	Oral	14 (8 6)	79,3 ± 13,2	39,1 ± 7,4
Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]	600 DM	Oral	12 (12 0)	-	-
Baptista <i>et al.</i> (2024) [37]	600 DM	Oral	99 (63 36)	64 ± 12 Kg	45 ± 14
DTG					
Dooley <i>et al.</i> (2013) [8]	50 OD DM - 50 BID DM	Oral	11 (9 2)	63 - 99	31 - 59
Song <i>et al.</i> (2013) [38]	50 DU	Oral	8 (5 3)	97,15 ± 22,69	57,0 ± 8,72
Weller <i>et al.</i> (2014) [39]	50 DU	Oral	8 (5 3)	86,59 ± 17,05	56,1 ± 8,32
Oricchio <i>et al.</i> (2014) [40]	50 DM	Oral	21 (15 6)	69 ± 4	29 - 63
RFP + DTG					
Dooley <i>et al.</i> (2013) [8]	50 BID + 600 OD DM	Oral	11 (9 2)	63 - 99	31 - 59
Wang <i>et al.</i> (2019) [11]	100 OD + 600 OD DM - 50 OD + 600 OD DM	Oral	14 (9 5)	-	22 - 55
Dooley <i>et al.</i> (2020) [41]	50 OD + 600 OD DM	Oral	69 (39 30)	-	18 - 62

DU: dosis única; DM: dosis múltiple; OD: una vez al día; BID: dos veces al día / cada 12 horas.

3. RESULTADOS

3.1. Desarrollo y validación del modelo PBPK

Las simulaciones de concentraciones plasmáticas para RFP y DTG administrados como monoterapia se observan en la Figura 2A y 2B, respectivamente. El 95 % de las predicciones de AUC, Cmax y Cmin para ambos fármacos se encuentran dentro del margen de error de 1,5 veces respecto a los datos clínicos observados (Tabla 3) lo que permite la validación de los modelos de DTG y RFP. Únicamente la Cmax y el AUC correspondientes a la administración por vía intravenosa de RFP superan el límite de 1,5, pero cumplen con el criterio de error de 2 veces respecto a los datos observados.

Adicionalmente, las proyecciones de exposición para RFP en plasma sanguíneo reflejaron adecuadamente las observaciones determinadas en una muestra de 99 pacientes hospitalizados en Uruguay bajo tratamiento anti-TB (Figura 2A). Estos datos derivan de un estudio propio en el que se incluyeron personas mayores de 18 años, con un diagnóstico confirmado de TB o una alta sospecha de la enfermedad con tratamiento antituberculoso iniciado [37]. El protocolo de investigación fue registrado en el Ministerio de Salud Pública de Uruguay (810030) y avalado por los comités de ética institucionales del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Hospital Español “Dr. J.J. Crottogini”, y Hospital Pasteur.

De la misma manera, la simulación de las concentraciones plasmáticas de DTG representa de manera adecuada las observaciones reportadas por Oricchio y colaboradores (2024) [40] en un estudio clínico observacional realizado en una muestra de 21 pacientes diagnosticados con VIH en Uruguay (Figura 2B).

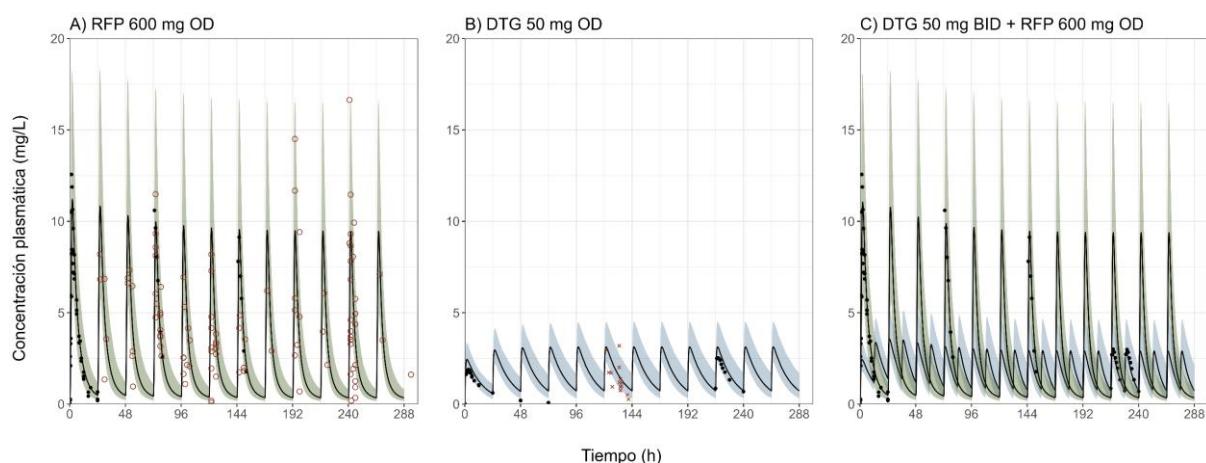


Figura 2. Concentraciones plasmáticas simuladas de RFP y DTG en los planes de tratamiento A) RFP 600 mg OD, B) DTG 50 mg OD, C) RFP 600 mg OD y DTG 50 mg BID utilizando el modelo descrito en la Tabla 1. La línea sólida representa la mediana de la concentración plasmática, el área sombreada representa los percentiles 5 y 95, los puntos negros corresponden a datos observados de la literatura, los círculos rojos corresponden a datos observados en el estudio reportado por Baptista *et al.* (2024) [37] y las cruces rojas corresponden a los datos observados de Oricchio *et al.* (2024) [40].

En la Figura 3A y 3B se observan los gráficos de bondad de ajuste de los valores predichos vs observados y el cociente entre predicciones y observaciones de AUC y Cmax para los tratamientos administrados como monoterapia (Figura 3C), los resultados obtenidos son indicadores de un buen desempeño y una buena capacidad predictiva del modelo.

Los resultados obtenidos tras la administración concomitante de DTG y RFP se verificaron mediante la comparación de los perfiles plasmáticos simulados y observados para el tratamiento estándar correspondiente a DTG 50 mg BID más RFP 600 mg OD. Según lo observado en la Figura 2C el modelo tiene la capacidad de describir las concentraciones plasmáticas observadas de RFP y DTG.

Las métricas farmacocinéticas AUC, Cmax y Cmin obtenidas tras la simulación del tratamiento estándar, así como la simulación de DTG 50 mg OD + RFP y DTG 100 mg OD + RFP, fueron comparadas con los valores reportados en la literatura. Los resultados muestran que las predicciones se encuentran dentro del margen de error aceptable de 1,5 veces respecto a los datos clínicos observados (Tabla 3). La Figura 3D presenta el cociente entre las predicciones y las observaciones para los planes de tratamiento combinados.

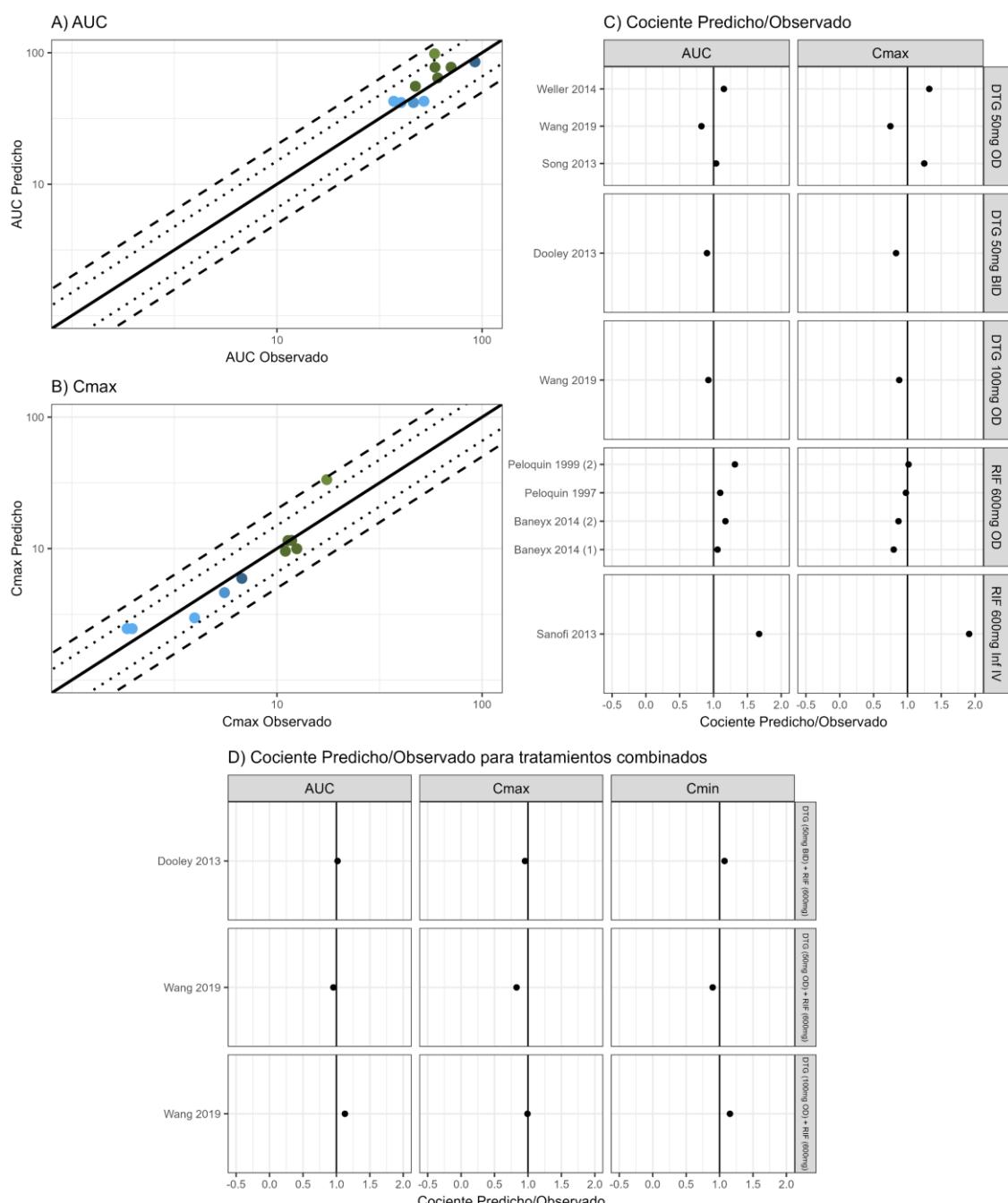


Figura 3. Desempeño del modelo PBPK de DTG y RFP. Gráfico de bondad de ajuste de los valores predichos vs observados para A) AUC y B) Cmax. La línea sólida indica la línea de identidad, la línea punteada indica un desvío de 1,5 veces y las líneas discontinuas un desvío de dos veces. C) Cociente predicho/observado para la administración de DTG y RFP como monoterapia. D) Cociente predicho/observado para los diferentes esquemas de tratamiento combinados. La línea sólida representa un cociente predicho/observado igual a 1 y el cociente predicho/observado para cada estudio clínico se representa con un punto.

Tabla 3. Evaluación del ajuste del modelo para DTG y RFP.

Tratamiento	Observaciones			Predicciones			AAFE			Referencia
	AUC (mgh/L)	Cmax (mg/L)	Cmin (mg/L)	AUC (mgh/L)	Cmax (mg/L)	Cmin (mg/L)	AUC	Cmax	Cmin	
RFP 600 mg Inf IV	58,70	17,50	-	98,20	33,46	-	1,67	1,91	-	Sanofi-Aventis (2013) [34]
RFP 600 mg OD	70,62	11,80	-	77,57	11,54	-	1,10	1,02	-	Peloquin (1997) [35]
	57,15	10,54	-	77,57	11,54	-	1,36	1,09	-	Peloquin <i>et al.</i> (1999) [36]
	58,98	11,32	-	77,57	11,54	-	1,32	1,02	-	Peloquin <i>et al.</i> (1999) [36]
RFP 600 mg OD - DM	60,80	12,50	-	64,37	9,97	-	1,06	1,25	-	Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]
	47,30	11,00	-	55,58	9,55	-	1,18	1,15	-	Baneyx <i>et al.</i> (2014) [23]
DTG 50 mg OD	40,30	1,97	-	41,81	2,46	-	1,04	1,25	-	Song <i>et al.</i> (2013) [38]
	37,10	1,86	-	42,75	2,46	-	1,15	1,32	-	Weller <i>et al.</i> (2014) [39]
DTG 50 mg OD - DM	32,10	2,65	0,55	41,84	3,16	0,73	1,30	1,19	1,33	Dooley <i>et al.</i> (2013) [41]
	52,10	3,969	1,06	42,77	2,97	0,80	1,22	1,34	1,33	Wang (2019) [11]
	-	-	0,85	-	-	0,80	-	-	1,07	Dooley <i>et al.</i> (2020) [41]
	-	-	0,88	-	-	0,80	-	-	1,10	Dooley <i>et al.</i> (2020) [41]
DTG 50 mg BID - DM	46,30	5,55	2,41	41,78	4,62	2,34	1,11	1,20	1,03	Dooley <i>et al.</i> (2013) [8]
DTG 100 mg OD - DM	92,31	6,75	2,02	85,24	5,93	1,60	1,08	1,14	1,26	Wang <i>et al.</i> (2019) [11]
DTG (50 mg BID) + RFP (600 mg)	21,30	3,13	0,67	21,67	2,99	0,72	1,02	1,05	1,07	Dooley <i>et al.</i> (2013) [8]
	-	-	0,87	-	-	0,72	-	-	1,21	Dooley <i>et al.</i> (2020) [41]
	-	-	0,96	-	-	0,72	-	-	1,33	Dooley <i>et al.</i> (2020) [41]
DTG (50 mg OD) + RFP (600 mg)	22,75	2,57	0,16	21,72	2,13	0,14	1,05	1,21	1,12	Wang <i>et al.</i> (2019) [11]
DTG (100 mg OD) + RFP (600 mg)	38,73	4,31	0,25	43,66	4,28	0,29	1,13	1,01	1,16	Wang <i>et al.</i> (2019) [11]

OD: una vez al día; DM: dosis múltiple; AUC: área bajo la curva (OD: AUC_0^{inf} ; DM: AUC_0^t); Cmax: concentración máxima; Cmin: concentración al final del intervalo de dosificación; Las observaciones y predicciones de Wang *et al.* (2019) [11] corresponden a una administración con alimentos.

3.2. Simulación de planes de tratamiento alternativos

En la Figura 4 se observan las concentraciones plasmáticas de DTG obtenidas tras la simulación de los tratamientos combinados en diferentes planes posológicos. El perfil de concentraciones de DTG tras el esquema de dosificación estándar con y sin RFP (Figura 4A y 4B) muestra

que las concentraciones plasmáticas alcanzadas se encuentran mayoritariamente sobre el IC90, lo mismo se observa para el plan alternativo que contempla la administración de DTG 100 mg OD más RFP (Figura 4D).

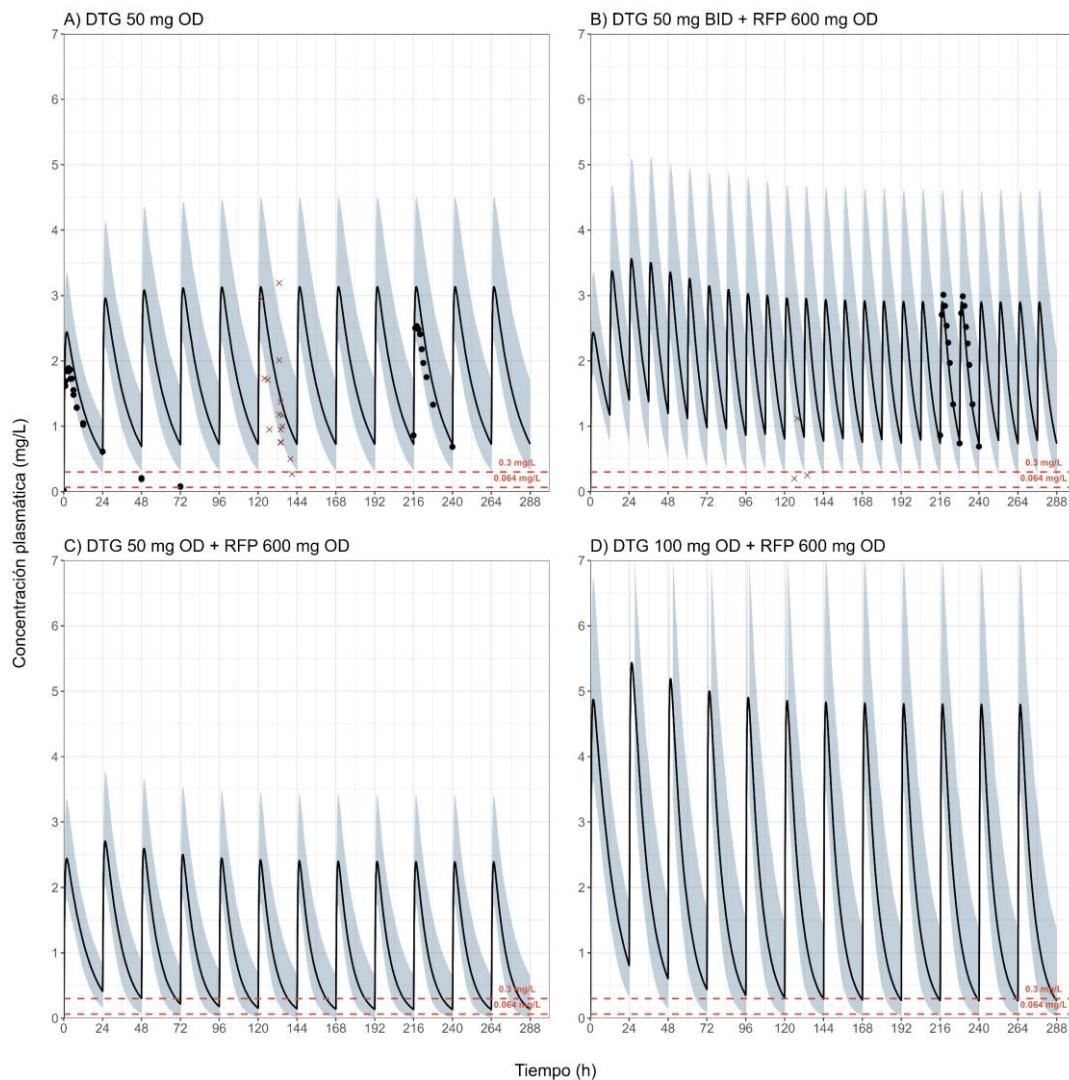


Figura 4. Concentraciones plasmáticas simuladas de DTG en los planes de tratamiento A) 50 mg OD, B) 50 mg BID con RFP, C) 50 mg OD con RFP y D) 100 mg OD con RFP en condiciones de ayuno, utilizando el modelo descrito en la Tabla 1. La línea sólida representa la mediana de la concentración plasmática, el área sombreada representa los percentiles 5 y 95, los puntos negros corresponden a datos observados de la literatura, las cruces rojas corresponden a los datos observados de Oricchio *et al.* (2024) [40] y las líneas rojas punteadas corresponden a los límites IC90 y EC90.

En la Tabla 4 se presenta la magnitud de la interacción fármaco-fármaco como un indicador del cambio en AUC, C_{max} y C_{min} tras la administración de los diferentes planes posológicos con y sin RFP. El modelo desarrollado predice que la RFP reduce el AUC de DTG en aproximadamente un 50%, mientras que las concentraciones, máxima y mínima, disminuyen en más de un 64% y 16%, respectivamente. En la Figura 5 se observa la bondad de ajuste entre las magnitudes de interacción predichas y observadas evidenciando que las predicciones se encuentran en el margen error de 1,5 veces respecto a los valores de magnitud de interacción observados.

En la Figura 6 y Tabla 5 se presenta la evaluación de estos esquemas de tratamiento, se observó que los tratamientos estándar permiten alcanzar concentraciones por encima de 0,064 mg/L para más del 99% de la población, mientras que en la evaluación del régimen alternativo de DTG 100 mg OD más RFP, el porcentaje de individuos que supera este límite es de 89%. Por otra parte, tras la simulación de la administración de DTG 50 mg OD combinado con RFP, las concentraciones plasmáticas mínimas alcanzan valores inferiores al 0,064 mg/L en un 27,4% de los individuos.

Tabla 4. Magnitud de la interacción fármaco-fármaco (DDI) en los planes de dosificación evaluados.

Tratamiento	DDI observado			DDI predicho		
	AUC	Cmax	Cmin	AUC	Cmax	Cmin
DTG 50 mg BID (con RIF / sin RFP)*	0,46 (0,38-0,55)	0,56 (0,49-0,65)	0,28 (0,23-0,34)	0,51 (0,49-0,52)	0,64 (0,62-0,65)	0,30 (0,29-0,32)
DTG 50 mg OD (con RIF / sin RFP)†	0,44 (0,37-0,52)	0,65 (0,55-0,75)	0,15 (0,13-0,17)	0,51 (0,49-0,52)	0,76 (0,74-0,77)	0,16 (0,15-0,17)
DTG 100 mg OD (con RIF / sin RFP)†	0,42 (0,35-0,50)	0,64 (0,55-0,74)	0,12 (0,10-0,15)	0,52 (0,50-0,53)	0,76 (0,75-0,78)	0,17 (0,16-0,18)

Los resultados se reportan como el cociente de medias geométricas entre la administración de DTG con RFP y sin RFP para cada esquema de tratamiento y su intervalo de confianza 90%. * Tomado de Dooley *et al.* (2013) [8]. † Tomado de Wang *et al.* (2019) [11].

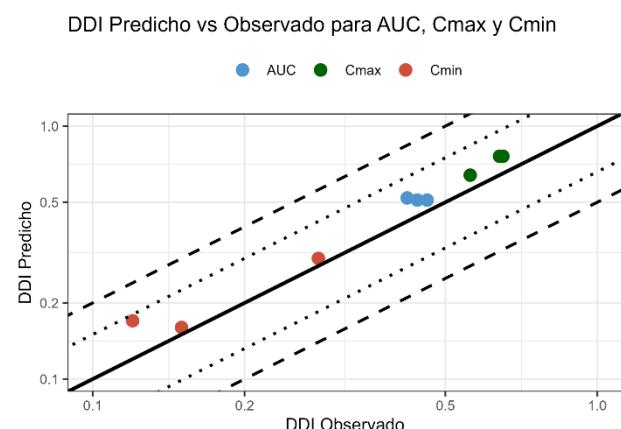


Figura 5. Gráfico de bondad de ajuste de la magnitud de interacción predicha vs observada para AUC, Cmax y Cmin. La línea sólida indica la línea de identidad, la línea punteada indica un desvío de 1,5 veces y las líneas discontinuas un desvío de dos veces.

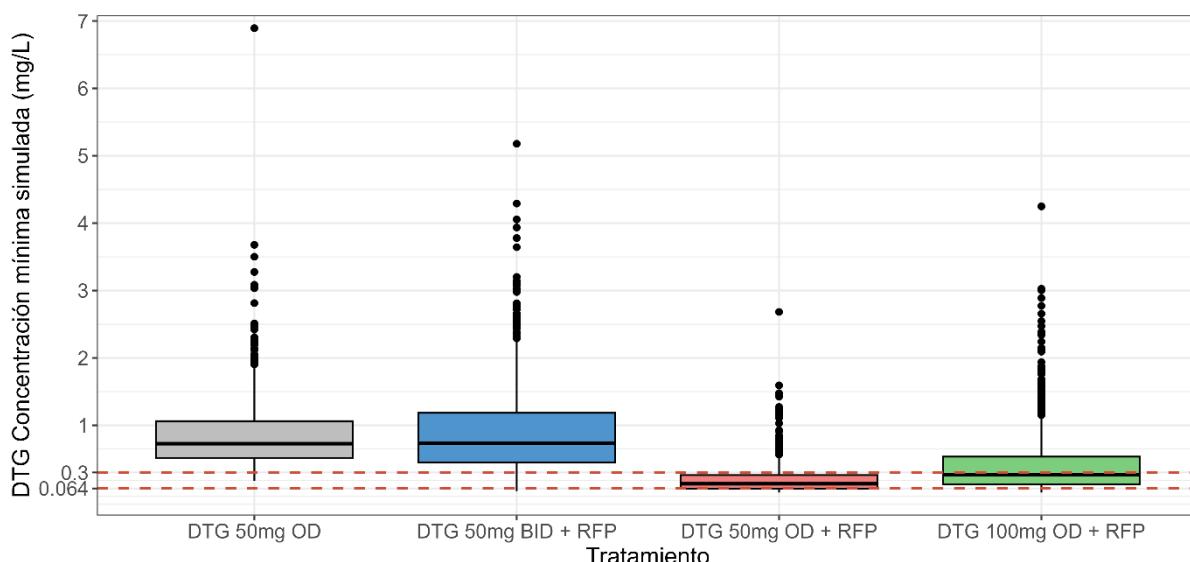


Figura 6. Boxplot de las concentraciones mínimas simuladas de DTG para los planes de tratamiento (de izquierda a derecha) a 50 mg OD, 50 mg BID con RFP, 50 mg OD con RFP y 100 mg OD con RFP, utilizando el modelo descrito en la Tabla 1. Las cajas representan los percentiles 25, 50 y 75, mientras que los “bigotes” muestran los percentiles 5 y 95, las líneas rojas punteadas corresponden a los límites IC90 y EC90.

Tabla 5. Resultados de la simulación para los planes de tratamiento alternativo.

Tratamiento	Cmin (mg/L)*	Porcentaje de la población que supera IC90 – EC90	
		> 0,064 mg/L IC90	> 0,3 mg/L EC90
DTG (50 mg OD)	0,74 (59)	>99%	96,1%
DTG (50 mg BID) + RFP (600 mg)	0,72 (70)	>99%	90,6%
DTG (50 mg OD) + RFP (600 mg)	0,12 (115)	72,6%	20,5%
DTG (100 mg OD) + RFP (600 mg)	0,25 (110)	89,1%	45,6%

* Los valores de concentración plasmática mínima se reportan como la media geométrica con su coeficiente de variación (%CV), calculado como [(desvío estándar/media)×100].

4. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se desarrolló un modelo PBPK que permite la simulación de concentraciones plasmáticas de DTG al ser administrado con o sin RFP bajo diferentes esquemas de tratamiento. La interacción entre DTG y RFP se incorporó considerando el efecto inductor de la RFP sobre CYP3A4. Las simulaciones mostraron una disminución en las concentraciones plasmáticas de DTG debido al aumento en su aclaramiento, consistente con observaciones clínicas (Figura 4).

Para evaluar la efectividad de los distintos regímenes posológicos para DTG es necesario contar con un objetivo farmacocinético, existiendo dos reportes en la literatura. Cottrell *et al.* (2013) reportan que la concentración de fármaco ajustada por fracción libre requerida para inhibir el 90% de la replicación viral *in vitro* (PA-IC90) del VIH es 0,064 mg/L, por lo que un tratamiento efectivo debería asegurar concentraciones plasmáticas mínimas superiores a este valor [42]. Por otro lado, Van Luzen *et al.* (2012) establecieron un límite de concentración más

estricto con un valor mínimo de DTG igual a 0,3 mg/L según un estudio fase II en el cual se desarrolló un modelo de Emax a partir de la administración de diferentes dosis (10, 25 y 50 mg) de DTG [43]. Este segundo criterio requiere una interpretación cautelosa por múltiples razones. Primero, el objetivo farmacocinético fue derivado de la media geométrica de concentraciones mínimas observadas tras la administración de 10 mg, sin realizar una evaluación de exposición-respuesta completa. Los autores no encontraron una relación dosis dependiente en la supresión viral, y no estudiaron el efecto con dosis inferiores a 10 mg [5, 43]. Asimismo, en la práctica clínica, el DTG se coadministra con otros antirretrovirales en pacientes con VIH, sugiriendo que concentraciones menores a 0,3 mg/L podrían ser efectivas.

Las simulaciones del tratamiento recomendado por OMS para pacientes con VIH/TB (DTG 50 mg BID con 600 mg RFP) resultan en que más de un 99% de la población supere el límite de PA-IC90, correspondiente a una concentración de DTG igual a 0,064 mg/L. Un porcentaje favorable (89%) también se observó tras la coadministración de DTG 100 mg OD más RFP, lo que indica que esta podría ser una opción de tratamiento que permite alcanzar los niveles de exposición adecuados sin necesidad de recurrir a la administración de DTG dos veces al día. Esto supone una mayor adherencia al tratamiento y mayor probabilidad de lograr una terapia exitosa. Además, se hipotetiza que, al ser una estrategia para la simplificación de la terapia, podría contribuir a ampliar la cobertura de la TARV. De manera general, los resultados obtenidos con este régimen de tratamiento están acorde a lo reportado por Wang y colaboradores en el estudio RADIO, que corresponde a un estudio fase I realizado en individuos sanos donde se evaluó la farmacocinética de los esquemas de tratamiento simulados en un grupo de 14 voluntarios [11]. Según las proyecciones para este esquema de tratamiento (DTG 100 mg OD más RFP), un 11 % de la población alcanzaría concentraciones inferiores al objetivo terapéutico. Si bien esta proyección no condice con lo observado por Modongo *et al.* [10], y Griesel *et al.* [2], en donde no se detectaron problemas de efectividad con DTG 50 mg OD, debe considerarse que en el escenario clínico el DTG es coadministrado con otros agentes antirretrovirales. El seguimiento del tratamiento mediante la carga viral continúa siendo clave para evaluar la efectividad de la terapia antirretroviral.

Los resultados obtenidos en este trabajo están en concordancia con los reportes de otros modelos. Kawuma *et al.* [5] desarrollaron un modelo farmacocinético poblacional para caracterizar la farmacocinética de DTG y RFP. Este predice que las concentraciones de DTG obtenidas al administrar 100 mg DTG más RFP, superan el valor límite de 0,064 mg/L en un 91% de la población [5]. Asimismo, en el modelo desarrollado por Barcelo y colaboradores, se predice que, bajo este plan de tratamiento alternativo, el 60% de la población alcanza concentraciones mínimas superiores al valor límite [3].

Los estudios clínicos publicados por Griesel *et al.* [2], así como Modongo *et al.* [10] presentan evidencia que respalda la administración de DTG una vez al día para pacientes bajo tratamiento antibacteriano basado en RFP. En ambos casos se observó que no hay diferencias en la supresión viral tras la administración del tratamiento estándar (50 mg DTG BID) y la administración de una única dosis de DTG de 50 mg [2, 10]. Las simulaciones realizadas con el modelo PBPK desarrollado en este trabajo predicen que bajo este régimen de tratamiento (DTG 50 mg OD más RFP) un 72,6% de la población alcanza concentraciones mínimas que superan el PA-IC90.

Las observaciones anteriores sugieren que la suplementación de la TARV con una dosis extra de DTG podría no ser necesaria, pero se requiere de mayor evidencia clínica para llegar a resultados concluyentes. Los resultados de las predicciones realizadas, así como los reportes de estudios clínicos previos y las predicciones de otros modelos farmacocinéticos publicados,

sugieren que una única administración diaria de 50 mg o 100 mg de DTG es efectiva para pacientes con VIH/TB en tratamiento con RFP. En ambos casos se plantea como ventaja la simplificación de la TARV al sustituir la administración cada 12 horas por una única toma diaria, lo que se relaciona con mayor adherencia a la terapia y, por ende, mayor probabilidad de lograr los objetivos terapéuticos, que en el caso del DTG, es la supresión de la replicación viral. Dado lo anterior, este trabajo podría ser considerado para apoyar el diseño de un estudio clínico con el objetivo de evaluar los esquemas de tratamiento mencionados.

5. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio aportan evidencia para el uso de dos regímenes alternativos de dosificación de DTG en combinación con RFP en pacientes coinfecados con VIH/TB. La administración de DTG a dosis de 50 mg y 100 mg en una sola dosis diaria durante el tratamiento antituberculoso basado en RFP podría ser una opción de tratamiento seguro y efectivo. Estos esquemas de dosificación optimizan el uso de medicamentos mediante la simplificación de la TARV, mejoran la adherencia y la cobertura terapéutica, lo cual contribuye a un manejo más eficiente de la coinfección VIH/TB.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. WHO. *Updated Recommendations on First-Line and Second-Line Antiretroviral Regimens and Post-Exposure Prophylaxis and Recommendations on Early Infant Diagnosis of HIV*. (WHO/CDS/HIV/18.51), Geneva, 2018. URL: <https://www.who.int/publications/item/WHO-CDS-HIV-18.51>, consultado en noviembre de 2024.
2. R. Griesel, Y. Zhao, B. Simmons, Z. Omar, L. Wiesner, C.M. Keene, A.M. Hill, G. Meintjes & G. Maartens. Standard-dose versus double-dose dolutegravir in HIV-associated tuberculosis in South Africa (RADIANT-TB): a phase 2, non-comparative, randomised controlled trial. *Lancet HIV*, **10**(7), e433–e441 (2023). Doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(23\)00081-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(23)00081-4)
3. C. Barcelo, M. Aouri, P. Courlet, M. Guidi, D.L. Braun, H.F. Günthard, R.J. Piso, M. Cavassini, T. Buclin, L.A. Decosterd & C. Csajka. Population pharmacokinetics of dolutegravir: Influence of drug-drug interactions in a real-life setting. *J. Antimicrob. Chemother.*, **74**(9), 2690–2697 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dkz217>
4. M.J. Reese, P. M. Savina, G.T. Generaux, H. Tracey, J.E. Humphreys, E. Kanaoka, L.O. Webster, K.A. Harmon, J.D. Clarke & J.W. Polli. *In vitro* investigations into the roles of drug transporters and metabolizing enzymes in the disposition and drug interactions of dolutegravir, a HIV integrase inhibitor. *Drug Metab. Dispos.*, **41**(2), 353–361 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.112.048918>
5. A.N. Kawuma, R.E. Wasmann, K.E. Dooley, M. Boffito, G. Maartens & P. Denti. Population pharmacokinetic model and alternative dosing regimens for dolutegravir coadministered with rifampicin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **66**(6), e0021522 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1128/aac.00215-22>
6. M. Contrera & G. Amaya. *Situación de la tuberculosis*, 2023. República del Uruguay. Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes, Montevideo, 2023. URL: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/Situacion%20TB%202023.pdf>, consultado en noviembre 2024.

7. European Medical Agency (EMA). *Annex I: Summary of Product Characteristics*. 2023; 102 p. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf, consultado en noviembre de 2024.
 8. K.E. Dooley, P. Sayre, J. Borland, E. Purdy, S. Chen, I. Song, A. Peppercorn, S. Everts, S. Piscitelli & C. Flexner. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: Results of a Phase 1 Study among healthy subjects. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **62**(1), 21–27 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318276cda9>
 9. República del Uruguay. Ministerio de Salud Pública. *Situación epidemiológica del VIH/SIDA en Uruguay*. Montevideo, 2024. 22 p. URL: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_INFORME_EPIDEMIOLOGICO_DIA_NACIONAL_VIH.pdf, consultado en noviembre de 2024.
 10. C. Modongo, Q. Wang, M. Dima, O. Matsiri, B. Kgwaadira, G. Rankgoane-Pono, S.S. Shin & N.M. Zetola. Clinical and virological outcomes of TB/HIV coinfectied patients treated with dolutegravir-based HIV antiretroviral regimens: Programmatic experience from Botswana. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **82**(2), 111–115 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002126>
 11. X. Wang, M. Cerrone, F. Ferretti, N. Castrillo, G. Maartens, M. McClure & M. Boffito. Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **54**(2), 202–206 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.04.009>
 12. M. Ibarra, A. Schiavo & L.J. Lesko, Physiologically based pharmacokinetic modeling: Definition and history. En: A. Talevi (editor-in-chief). *The ADME Encyclopedia*. Springer Cham, 2021. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-51519-5_165-1
 13. J. Gill, M. Moullet, A. Martinsson, F. Miljković, B. Williamson, R.H. Arends & V.P. Reddy. Comparing the applications of machine learning, PBPK, and population pharmacokinetic models in pharmacokinetic drug–drug interaction prediction. *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **11**(12), 1560–1568 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12870>
 14. K.S. Taskar, V.P. Reddy, H. Burt, M.M. Posada, M. Varma, M. Zheng, M. Ullah, A.E. Riedmaier, K.I. Umehara, J. Snoeys, et al. Physiologically-based pharmacokinetic models for evaluating membrane transporter mediated drug–drug interactions: Current capabilities, case studies, future opportunities, and recommendations. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **107**(5), 1082–1115 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1693>
 15. European Medical Agency (EMA). *Guideline on the investigation of drug interactions - Scientific guideline*. 2015. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-drug-interactions-scientific-guideline>, consultado en noviembre de 2024.
 16. US Food and Drug Administration (FDA). *In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies – Guidance for Industry* (Draft Guidance). 2017; 47 p. URL: <https://www.fda.gov/media/108130/download>, consultado en noviembre de 2024.
 17. US Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Drug Interaction Studies- Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions – Guidance for Industry* (Draft Guidance). 2020; 27 p. URL: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101767654-pdf>, consultado en noviembre de 2024.
 18. M. Berton, S. Bettonte, F. Stader, M. Battegay & C. Marzolini. Impact of obesity on the drug-drug interaction between dolutegravir and rifampicin or any other strong inducers. *Open Forum Infect. Dis.*, **10**(7), ofad361 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad361>
 19. N. Hanke, S. Frechen, D. Moj, H. Britz, T. Eissing, T. Wendl & T. Lehr. PBPK models for CYP3A4 and P-gp DDI prediction: A modeling network of rifampicin, itraconazole, clarithromycin, midazolam, alfentanil, and digoxin. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **7**(10), 647–659 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1002/psp4.12343>
 20. X.I. Liu, J.D. Momper, N.Y. Rakhmanina, D.J. Green, G.J. Burckart, T.R. Cressey, M. Mirochnick, B.M. Best, J.N. van den Anker & A. Dallmann. Prediction of maternal and fetal pharmacokinetics of dolutegravir and raltegravir using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Clin. Pharmacokinet.*, **59**(11), 1433–1450 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00897-9>
-

21. Open Systems Pharmacology. *Sensitivity Analysis*. URL: <https://docs.open-systems-pharmacology.org/shared-tools-and-example-workflows/sensitivity-analysis>, consultado en mayo de 2025.
22. M. Shebley, P. Sandhu, A.E. Riedmaier, M. Jamei, R. Narayanan, A. Patel, S.A. Peters, V.P. Reddy, M. Zheng, L. de Zwart, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic model qualification and reporting procedures for regulatory submissions: A consortium perspective. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **104**(1), 88–110 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1013>
23. G. Baneyx, N. Parrott, C. Meille, A. Iliadis & T. Lavé. Physiologically based pharmacokinetic modeling of CYP3A4 induction by rifampicin in human: Influence of time between substrate and inducer administration. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **56**, 1-15 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.02.002>
24. DrugBank. *Dolutegravir*. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08930>, consultado en octubre de 2024.
25. PubChem. *Dolutegravir*. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dolutegravir>, consultado en octubre de 2024.
26. R. Rajoli, D.J. Back, S. Rannard, C. Meyers, C. Flexner, A. Owen & M. Siccardi. Physiologically based pharmacokinetic modelling to inform development of intramuscular long-acting nanoformulations for HIV. *Clin. Pharmacokinet.*, **54**(6), 639–650 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0227-1>
27. A. Nakajima, T. Fukami, Y. Kobayashi, A. Watanabe, M. Nakajima & T. Yokoi. Human arylacetamide deacetylase is responsible for deacetylation of rifamycins: Rifampicin, rifabutin, and rifapentine. *Biochem. Pharmacol.*, **82**(11), 1747–1756 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.08.003>
28. A. Collett, J. Tanianis-Hughes, D. Hallifax, G. Warhurst, Predicting P-glycoprotein effects on oral absorption: Correlation of transport in Caco-2 with drug pharmacokinetics in wild-type and mdr1a(−/−) mice *in vivo*. *Pharm. Res.*, **21**(5), 819–826 (2004). Doi: <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000026434.82855.69>
29. R.G. Tirona, B.F. Leake, A.W. Wolkoff & R.B. Kim. Human organic anion transporting polypeptide-C (SLC21A6) is a major determinant of rifampin-mediated pregnane X receptor activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **304**(1), 223–228, (2003). Doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.102.043026>
30. L.I. Kajosaari, J. Laitila, P.J. Neuvonen & J.T. Backman. Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 *in vitro*: Effect of fibrates and rifampicin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **97**(4), 249–256 (2005). Doi: https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_157.x
31. B. Greiner, M. Eichelbaum, P. Fritz, H.P. Kreichgauer, O. von Richter, J. Zundler & H.K. Kroemer. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J. Clin. Invest.*, **104**(2), 147–153 (1999). Doi: <https://doi.org/10.1172/jci6663>
32. I.E. Templeton, J.B. Houston & A. Galetin. Predictive utility of *in vitro* rifampin induction data generated in fresh and cryopreserved human hepatocytes, Fa2N-4, and HepaRG cells. *Drug Metab. Dispos.*, **39**(10), 1921–1929 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.111.040824>
33. V. Dixit, N. Hariparsad, F. Li, P. Desai, K.E. Thummel & J.D. Unadkat. Cytochrome P450 enzymes and transporters induced by anti-human immunodeficiency virus protease inhibitors in human hepatocytes: Implications for predicting clinical drug interactions. *Drug Metab. Dispos.*, **35**(10), 1853–1859 (2007). Doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.107.016089>
34. Sanofi-Aventis. RIFADIN ® (Rifampin Capsules USP) and RIFADIN ® IV (Rifampin for Injection USP), 2013. URL: <https://www.fda.gov/drugsatfda>, consultado en octubre de 2024.
35. C.A. Peloquin, G.S. Jaresko, C.L. Yong, A.C. Keung, A.E. Bulpitt & R.W. Jelliffe. Population pharmacokinetic modeling of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **41**(12), 2670–2679 (1997). Doi: <https://doi.org/10.1128/aac.41.12.2670>
36. C.A. Peloquin, R. Namdar, M. Singleton & D. Nix, Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food, and with antacids. *Chest*, **115**(1), 12–18 (1999). Doi: <https://doi.org/10.1378/chest.115.1.12>
37. A. Baptista, Y. Imbriago, P. Rega, M. Lorier, N. Dell’Oca, C. Molles, F. Domínguez, D. Guicheney, C. Urroz, M. Velázquez, *et al.* Pharmacokinetic characterization of isoniazid and rifampicin treat-

- ment in tuberculosis patients from Uruguay. En: Abstracts of the V Ibero-American Pharmacometrics Network (RedIF) Congress, April 24th - 26th. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **53**(2), 638–640 (2024), URL: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/114894/92212>, consultado en mayo 2025
38. I.H. Song, J. Borland, P.M. Savina, S. Chen, P. Patel, T. Wajima, A.F. Peppercorn & S.C. Piscitelli. Pharmacokinetics of single-dose dolutegravir in HIV-seronegative subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy matched controls. *Clin. Pharmacol. Drug Dev.*, **2**(4), 342–348 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.55>
39. S. Weller, J. Borland, S. Chen, M. Johnson, P. Savina, B. Wynne, T. Wajima, A.F. Peppercorn & S.C. Piscitelli. Pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-seronegative subjects with severe renal impairment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **70**(1), 29–35 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1590-9>
40. F. Oricchio, Á. Leal, C. Maldonado, M. Vázquez & S. Cabrera. Aplicación de un modelo farmacocinético poblacional para el seguimiento de pacientes en tratamiento con dolutegravir. *Revista Médica del Uruguay*, **40**(1), e202 (2024). Doi: <https://doi.org/10.29193/rmu.40.1.2>
41. K.E. Dooley, R. Kaplan, N. Mwelase, B. Grinsztejn, E. Ticona, M. Lacerda, O. Sued, E. Belonosova, M. Ait-Khaled, K. Angelis, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfected with tuberculosis and human immunodeficiency virus: A multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin. Infect. Dis.*, **70**(4), 549–556 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz256>
42. M.L. Cottrell, T. Hadzic & A.D.M. Kashuba. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin. Pharmacokinet.*, **52**(11), 981–994 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0093-2>
43. J. van Lunzen, F. Maggiolo, J.R. Arribas, A. Rakhmanova, P. Yeni, B. Young, J.K. Rockstroh, S. Almond, I. Song, C. Brothers & S. Min. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect. Dis.*, **12**(2), 111–118 (2012). Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70290-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70290-0)

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M. Chavarria-Rojas, Á. Leal, L. Alvarez, S. Cabrera & M. Ibarra. Simplificación de la posología de dolutegravir en coinfección VIH/TB tratada con rifampicina: análisis mediante modelado farmacocinético de base fisiológica. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **54**(2), 509–528 (2025). Doi: <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v54n2.118462>