

Experiencia del tratamiento con lopinavir-ritonavir en pacientes del programa de infección por VIH en un hospital universitario, Bogotá, Colombia

Experience with lopinavir/ritonavir for patients with HIV infection at an university hospital in Bogotá, Colombia

JORGE ALBERTO CORTÉS^{1,2},
 ATILIO MORENO CARRILLO¹,
 CARLOS ARTURO ÁLVAREZ^{1,2},
 JOSÉ ROBERTO TAMARA^{1,2}

Resumen

La terapia antirretroviral con varios medicamentos de diferentes familias es altamente efectiva para controlar la replicación viral y mejorar la respuesta inmunológica y las posibilidades de supervivencia en los pacientes infectados por el VIH.

Objetivos. Evaluar la eficacia del tratamiento de rescate con lopinavir/ritonavir en una cohorte de pacientes en un país subdesarrollado.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral con la combinación de lopinavir/ritonavir en el Hospital Universitario de San Ignacio. Se seleccionaron los pacientes del programa integral de atención a pacientes con infección por VIH y se evaluaron la respuesta virológica e inmunológica, la tolerancia y el cumplimiento de la terapia.

Resultados. Veinticinco pacientes con tratamiento antirretroviral previo y un paciente con tratamiento por primera vez tuvieron un seguimiento promedio de 13 meses, con medición de la carga viral y recuento de CD4. El promedio de esquemas

antirretrovirales utilizados fue de 2,28. El recuento de CD4 se elevó significativamente y ninguno de los pacientes con seguimiento de 36 meses tuvo recuentos de CD4 menores a 50 por mililitro. El porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (<100 copias) fue de 75% posterior al inicio del medicamento.

Discusión. El tratamiento con lopinavir/ritonavir es efectivo en pacientes con tratamiento antirretroviral previo o sin él para el control de la replicación viral, con mejoría inmunológica y adecuadas tolerancia y cumplimiento de la terapia.

Conclusión. El uso de lopinavir/ritonavir es efectivo en pacientes con uso previo de diferentes esquemas antirretrovirales. La combinación lopinavir/ritonavir permite el control virológico e inmunológico de pacientes con exposiciones previas en un país subdesarrollado.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral/agentes, lopinavir, ritonavir, infecciones por VIH, infecciones por VIH/tratamiento.

Infectio 2006; 10(4): 220-225

¹Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia.

²Unidad de Infectología, Hospital Universitario de San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia.

Correspondencia: Jorge Alberto Cortés
 Unidad de Infectología, Hospital Universitario de San Ignacio
 Carrera 7 N° 40-62, Oficina de Infectología, segundo piso
 Teléfono 323 2667; jacortes@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 20/10/2006; **fecha de aceptación:** 21/11/2006

Abstract

Objective. To evaluate the efficacy of rescue treatment with lopinavir/ritonavir in a cohort of patients infected with HIV in a developing country.

Methods. Retrospective evaluation of patients who received combined antiretroviral treatment (cART) using lopinavir/ritonavir at an university hospital in Bogotá, Colombia. The virological and immunological follow up was evaluated, together with the tolerance and adherence.

Results. 25 patients with previous cART and a patient naïve had a mean follow up of 13 months. The mean of previously used cART schemes was 2.28. The CD4 count increased over time and none of the individuals with a follow up of 36 months had CD4 counts below 50. The frequency of patients with undetectable viral load (<400 copies) increased over time and was 67% for patients with 36 months of follow up. None of the patients discontinued the treatment.

Conclusion. The use of lopinavir/ritonavir in patients heavily experienced in a developing country was effective. Immunological and virological control was obtained in a significant number of patients and the treatment was well tolerated.

Infectio 2006; 10(4): 220-225

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales constituye el tratamiento de elección para la infección por el VIH (1, 2). Este esquema retrasa la progresión clínica de la enfermedad, disminuye los ingresos hospitalarios y los costos asociados, y aumenta significativamente la supervivencia de los pacientes infectados (1, 3).

El tratamiento antirretroviral busca disminuir la replicación del virus por debajo de los límites de detección de los métodos actualmente disponibles, durante el mayor tiempo posible. En los pacientes en quienes este objetivo sea difícil de obtener, se debe intentar mantener la carga viral lo más baja posible (4). Por otra parte, con la terapia antirretroviral se busca la restauración cuantitativa y cualitativa del sistema inmunológico. Esta recuperación es

lenta, pero constante, mientras el tratamiento antirretroviral sea efectivo (4).

Hasta la fecha se dispone en nuestro país de cerca de 17 fármacos pertenecientes a cuatro familias (inhibidores de proteasas, inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa e inhibidores de la fusión), lo que le permite al médico mayor individualización en los esquemas de tratamiento planteados. La toxicidad de los antirretrovirales a mediano y largo plazo, y la resistencia a los antirretrovirales son factores limitantes que obligan a buscar nuevas opciones terapéuticas que permitan mantener la potencia antiviral, pero que limiten o eliminen los efectos secundarios y se puedan utilizar en presencia de mutaciones de resistencia.

El lopinavir y el ritonavir son antirretrovirales que hacen parte del grupo de inhibidores de la proteasa del VIH. Cuando se combinan, el lopinavir, gracias a la acción del ritonavir, aumenta sus concentraciones plasmáticas y mejora sus características farmacocinéticas, logrando así una mejor inhibición de la replicación viral (5). Además, la tolerancia frente a esta combinación es alta y su uso se ha asociado a un limitado potencial de selección de cepas resistentes (6).

En Colombia, el uso de inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) con la combinación de lopinavir/ritonavir había sido limitado por cuanto esta última no se encontraba dentro del listado de medicamentos del plan obligatorio de salud hasta diciembre de 2004. Se hizo una revisión de los pacientes con este esquema antirretroviral, evaluando su efectividad en la vida real, por fuera de los ensayos clínicos y bajo las condiciones de nuestro sistema de salud, en un programa de atención integral basado en un hospital universitario.

MATERIALES Y PACIENTES

Pacientes. El Hospital Universitario de San Ignacio es un centro de referencia que atendió en el 2006, cerca de 750 pacientes mensuales con infección por VIH, en un programa de atención integral, ambulatorio y hospitalario.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de corte retrospectivo, en el cual se incluyeron todos los pacientes adultos que habían recibido terapia antirretroviral que incluyera lopinavir/ritonavir, valorados entre enero de 2001 y junio de 2004. Se eva-

luó el seguimiento clínico y paraclínico hasta por 36 meses.

Se identificaron los pacientes de la base de datos de la Unidad de Infectología. La información se obtuvo de la revisión de las historias clínicas de los pacientes pertenecientes al programa de VIH y que asistieron a la consulta externa.

Se evaluaron variables demográficas, recuento de CD4 y carga viral por períodos de 3 a 6 meses después del tratamiento antirretroviral.

Se consideró como cumplimiento, la asistencia a los controles mensuales programados; la tolerancia se evaluó teniendo en cuenta los reportes de efectos adversos consignados en la historia clínica. Se evaluó la eficacia del tratamiento antirretroviral con la carga viral y el recuento de CD4.

Análisis estadístico. La información se recolectó en una base de datos diseñada para tal fin. Se tuvieron en cuenta variables demográficas, variables relacionadas con la efectividad del tratamiento y variables relacionadas con efectos adversos.

RESULTADOS

Se identificaron 26 pacientes con tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir, entre enero de 2001 y junio de 2004. Dentro del grupo de pacientes, 24 eran hombres y 2 eran mujeres. El promedio de edad fue de 38,1 años, con un rango entre 26 y 59 años de edad. El tiempo de seguimiento promedio fue de 12,8 meses.

Características de los pacientes al ingreso al programa. En el momento del diagnóstico, la media de CD4 fue de 108 células por microlitro, con un rango entre 3 y 653 células por microlitro. El 35% de los pacientes presentaba recuentos de CD4 inferiores a 50 células por microlitro. La media de la carga viral fue de 75.000 copias, con un rango entre 500 y 608.000 copias. El 47% de los pacientes tenía una carga viral superior a 100.000 copias, de los 17 pacientes que tenían este dato registrado (70%).

Tratamientos antirretrovirales previos. El 84% de los pacientes recibieron 2 ó 3 esquemas de antirretrovirales y 73,1% tomaron entre 4 y 6 antirretrovirales antes del inicio de lopinavir/ritonavir. El promedio de esquemas utilizados fue de

2,3 (DE = 0,84) y el de antirretrovirales fue de 4,8 (DE = 1,62).

Indicaciones del tratamiento con lopinavir/ritonavir. En 80,8% de los pacientes, la falla virológica e inmunológica constituyeron la razón principal para realizar cambios de esquema antirretroviral. La causa más frecuente fue la falla virológica con 76,9% de los casos. En un solo caso, el tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir se escogió como tratamiento inicial.

Evaluación inmunológica y virológica de los pacientes con lopinavir/ritonavir. La media de CD4, antes del inicio de lopinavir/ritonavir, fue de 80 células por mililitro (rango entre 7 y 735 células). El 25% de los pacientes tenían recuentos de CD4 inferiores a 50 en ese momento.

En las figuras 1 y 2 se ilustra el porcentaje de pacientes con recuperación inmunológica, determinada por el porcentaje de pacientes con recuentos de CD4 menores a 50 (figura 1) o mayores a 200 CD4 por microlitro (figura 2) en los períodos evaluados.

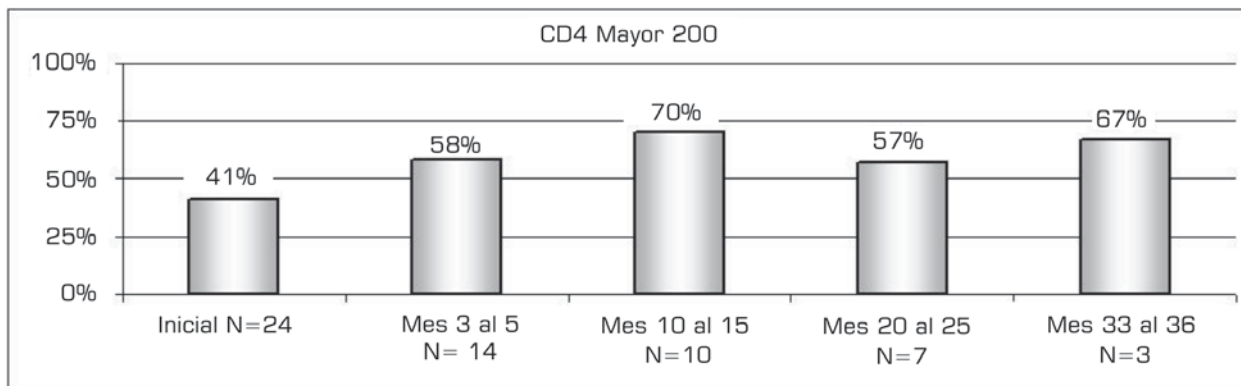
La media de carga viral, antes del inicio de lopinavir/ritonavir, fue de 71.911 copias, con un rango entre 50 y 750.000 copias por microlitro. El 33% de los pacientes tenía cargas virales superiores a 100.000 copias por microlitro en ese momento. La media de la carga viral a los tres meses fue de 141 copias por microlitro, con un rango entre indetectable (menor a 400 o 500 copias por microlitro) y 17.070. El 75% de los pacientes tenían menos de 400 copias en ese momento.

En la figura 3 se muestra la tasa de pacientes con cargas virales indetectables en los períodos evaluados.

Cumplimiento y esquemas utilizados. Hasta el momento del análisis de los datos, todos los pacientes habían cumplido el tratamiento con lopinavir/ritonavir. Ninguno de los pacientes falleció.

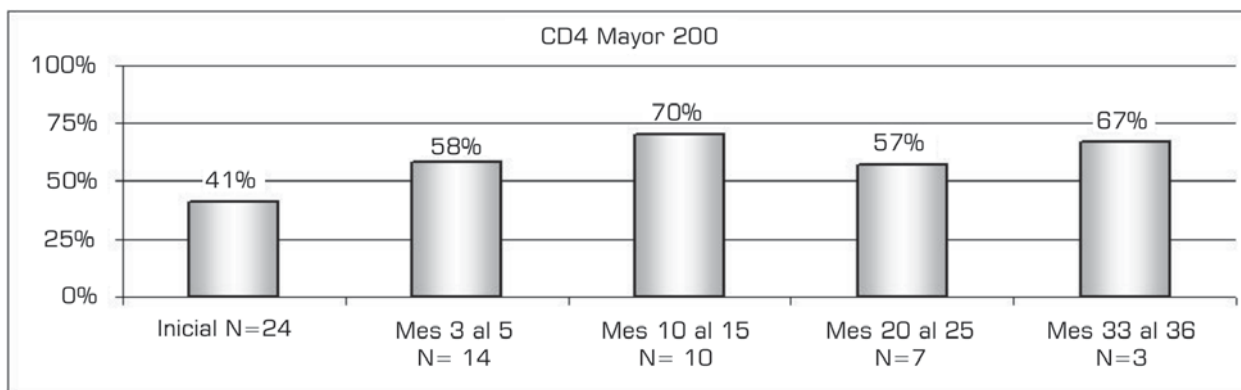
El esquema más utilizado fue lopinavir/ritonavir, estavudina y didanosina en el 28% de los pacientes. Los medicamentos más frecuentemente asociados al tratamiento fueron estavudina en 11 casos, efavirenz en 10 casos y didanosina en 9 casos.

Figura 1



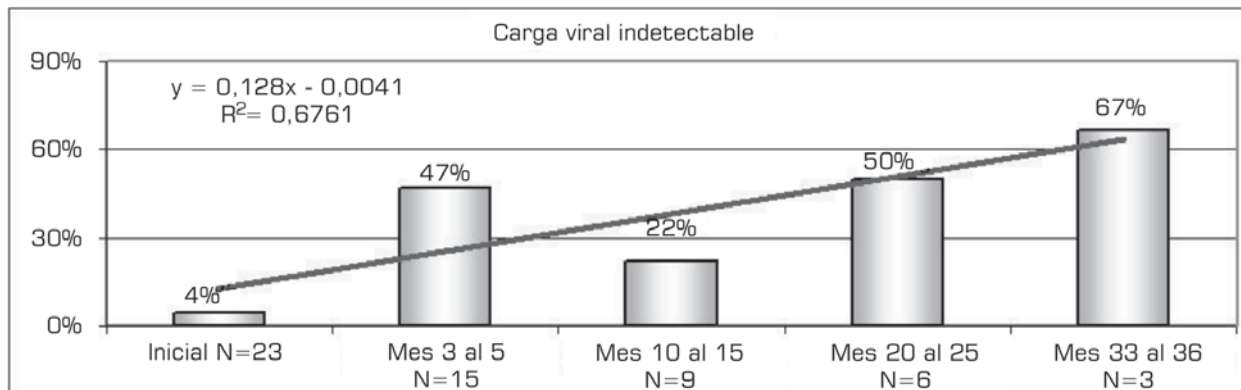
Frecuencia de pacientes con recuento de CD4 menor a 50 células por microlitro en rescate con lopinavir/ritonavir en diferentes períodos de tiempo posterior al inicio del medicamento.

Figura 2



Frecuencia de pacientes con recuento mayor a 150 en pacientes con tratamiento de rescate con lopinavir/ritonavir en diferentes períodos de tiempo posterior al inicio del medicamento.

Figura 3



Frecuencia de pacientes con carga viral indetectable con tratamiento de rescate con lopinavir/ritonavir en diferentes períodos de tiempo posterior al inicio del medicamento.

Lopinavir/ritonavir como esquema de inicio. Sólo se encontró un paciente que recibió lopinavir/ritonavir como tratamiento inicial, asociado a un esquema con lamivudina/zidovudina. El paciente tenía un recuento inicial de CD4 de 120, con carga viral de 274.602 copias por microlitro. Después de tres meses de tratamiento, el recuento de CD4 era de 270, con carga viral indetectable. A los seis meses de seguimiento, persistía con carga viral indetectable y presentó un aumento de CD4 a 354 células.

DISCUSIÓN

El uso de antirretrovirales y, especialmente, el tratamiento combinado con tres o más medicamentos ha modificado la historia natural de la infección por VIH (7). En varios países desarrollados, la mortalidad por sida y las tasas de infecciones oportunistas disminuyeron considerablemente después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (8-10). Sin embargo, un problema creciente es el número cada vez mayor de pacientes con falla virológica e inmunológica a pesar del tratamiento antirretroviral. Las causas de este fracaso terapéutico son conocidas y se deben al incumplimiento por parte de los pacientes y la resistencia a los antirretrovirales por parte del virus.

En nuestro estudio, la combinación de lopinavir y ritonavir, junto con medicamentos INTR con o sin inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, fueron efectivos para disminuir la carga viral y mejorar el recuento de linfocitos T CD4 en pacientes con tratamiento antirretroviral previo. Estudios similares, como el de Voigt y sus colaboradores en Alemania, han mostrado similares resultados en pacientes ampliamente tratados con inhibidores de proteasa (6). Este estudio, que corresponde como el nuestro a una serie de pacientes en condiciones de la vida real pero en un país desarrollado, obtuvo unos resultados similares a los nuestros, con una gran efectividad y una buena tolerancia. Series de casos de pacientes tratados con lopinavir/ritonavir en combinación con estavudina y lamivudina (uno de los esquemas más frecuentemente utilizados) han demostrado una eficacia apropiada en pacientes con uso previo de otros inhibidores de proteasas, con suspensión en menos del 30% de los pacientes a 24 meses (11).

Otros estudios (12) han demostrado la utilidad de esta combinación en pacientes sin tratamiento previo, debido a su gran efectividad y un aceptable perfil de tolerancia. El cumplimiento del esquema terapéutico desempeña un factor importante en la durabilidad de la respuesta antirretroviral, lo que hace que cada vez sea más necesario desarrollar estrategias que, mediante la estrecha relación entre profesionales del área de la salud y pacientes, mejoren el cumplimiento de la terapia. Además, una de las ventajas de esta combinación es la baja capacidad para la inducción de resistencia (13,14). Este último punto se refleja en que, incluso en los pacientes con mayor tiempo de seguimiento, un número limitado en nuestro estudio, la carga viral permaneció indetectable en la mayoría de ellos, como se ha observado en otras series de casos de pacientes en tratamiento con esta combinación (14).

La tolerancia, la comodidad del paciente, el costo de los antirretrovirales y la evidencia disponible deben servir de pautas para definir los esquemas que mejor se adapten a las necesidades del paciente. Por eso, con un seguimiento promedio de 13 meses, en los que no se observó suspensión de los medicamentos, la combinación de lopinavir/ritonavir es una excelente alternativa como rescate en pacientes con VIH. El cumplimiento del esquema de terapia se evaluó como se hace en nuestra práctica clínica rutinaria: indagando a los pacientes mensualmente sobre la toma o no de los medicamentos y las razones de no hacerlo cuando así sucedió.

Una de las limitaciones para el uso de medicamentos antirretrovirales en nuestro medio es que no se encuentran accesibles para una porción importante de la población afectada, debido a que no se encuentran en las ciudades o no tienen acceso al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Aunque la terapia antirretroviral es costosa, se ha demostrado que los gastos asociados con la progresión del VIH, las hospitalizaciones y las infecciones oportunistas sobrepasan los costos de los medicamentos, más aún en países en vías de desarrollo (15). Por eso, en países como el nuestro, donde la epidemia se encuentra aún en una fase de crecimiento, la utilización de medicamentos altamente efectivos, la detección de pacientes en estadios tempranos y, sobretodo, la prevención, deben ser estrategias favorecidas por el gobierno para detener el avance de la epidemia.

Se presenta la experiencia en la vida real de una cohorte de pacientes con infección por VIH, tratada con una combinación de medicamentos específica. Hay que recordar que para los años del estudio, el manejo de los pacientes era más complicado debido a la falta frecuente de recuentos de CD4 y cargas virales, exámenes de laboratorio a los cuales se accedía a través de instrumentos legales por parte de los pacientes. Este fenómeno también explica por qué una de las combinaciones más utilizadas es didanosina con estavudina. En la actualidad, se recomienda evitar el uso de este esquema debido a su toxicidad (16). Aunque no se trata de un estudio aleatorio, controlado y doble ciego, se trata de una experiencia valiosa por cuanto se muestra cómo sucede la práctica clínica en la vida real, en la que los atrasos administrativos, las dificultades con los medicamentos fuera del plan obligatorio de salud (hasta hace poco tiempo) y el limitado cumplimiento de los pacientes, tienen un impacto mucho mayor sobre la probabilidad de eficacia del tratamiento suministrado. En esta cohorte de pacientes, en condiciones de la vida real, esta combinación es efectiva y tolerada por los pacientes.

En conclusión, se muestra la experiencia de una cohorte de pacientes con VIH, con experiencia previa con otras combinaciones de medicamentos, que fueron tratados con lopinavir/ritonavir e INTR con una gran efectividad, demostrada por la disminución de la carga viral, y un porcentaje aceptable de pacientes con carga viral indetectable, con mejoría inmunológica, lo que se traduce en menos complicaciones y, probablemente, mejor calidad de vida y tolerancia al tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A Paola Guerrero, Claudia Linares e Isabel Godoy, sin cuya permanente colaboración no se hubiera podido realizar este trabajo.

REFERENCIAS

1. Yeni PG, Hammer SM, Hirsch MS et al. Treatment for adult HIV infection: 2004 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 2004;292:251-65.
2. Shafer RW, Smeaton LM, Robbins GK et al. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2304-15.
3. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet*. 2003;362:1267-74.
4. Smith CJ, Sabin CA, Youle MS et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004;190:1860-8.
5. Cooper CL, van Heeswijk RP, Galliciano K, Cameron DW. A review of low-dose ritonavir in protease inhibitor combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1585-92.
6. Voigt E, Wasmuth JC, Vogel M et al. Safety, efficacy and development of resistance under the new protease inhibitor lopinavir/ritonavir: 48-week results. *Infection*. 2004;32:82-8.
7. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:105-10.
8. Fox R, Gourlay YJ. The impact of highly active antiretroviral combination therapy in HIV infected patients in Glasgow. *Health Bull (Edinb)*. 2000;58:309-15.
9. Mauss S, Wolf E, Hans J. Changing incidence of mycobacterial diseases in German patients with HIV infection. *AIDS Read*. 1999;9:386 y 391-2.
10. Mayer KH, Hogan JW, Smith D et al. Clinical and immunologic progression in HIV-infected US women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:614-24.
11. Bongiovanni M, Chiesa E, Di Bagio A, Meraviglia P, Capetti A, Tordato F et al. Use of lopinavir/ritonavir in HIV infected patients failing a first-line protease inhibitor- containing HAART. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:1003-7.
12. Walmsley S, Bernstein B, King M et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346:2039-46.
13. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antivir Ther*. 2003;8:209-14.
14. Hicks C, King MS, Gullick RM, White AC, Eron JJ, Kessler HA et al. Long term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment naïve patients: 4 year follow up-study. *AIDS*. 2004;18:775-9.
15. Teixeira PR, Vitoria MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *Aids*. 2004;18(Suppl.3):S5-7.
16. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner J, Schooley RT, Jacobsen DM et al. Treatment for adult HIV infection 2006 recommendations of the international AIDS society - USA panel. *JAMA*. 2006;296:897-43.