



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Medicina Integrada

EFFECTOS CLINICOS Y VIROLOGICOS DE LOPINAVIR/RITONAVIR
EN PACIENTES CON VIH DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO
DE JUNIO 2007 A JUNIO 2008.

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma/grado de (o la)
Especialidad en Medicina Integrada

Presenta:

Med. Gral. Graciela Vargas Ruiz

Dirigido por:

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano

SINODALES

Med. Esp. Luis Homero Vargas Torrescano

Presidente

Dra. Ma. Ludivina Robles Osorio

Secretario

Dr. Pablo García Solís

Vocal

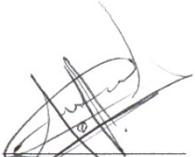
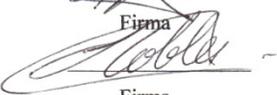
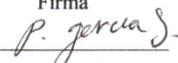
Med. Esp. Laura Angélica Reyes Robles

Suplente

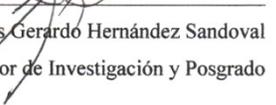
Med. Esp. Israel Salinas Estrella

Suplente


Med. Esp. Enrique López Arvizu.
Director de la Facultad de Medicina


Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Junio 2009
México

RESUMEN

El objetivo del tratamiento en los pacientes con VIH es inhibir la replicación viral adecuadamente permitiendo un restablecimiento y la persistencia de una respuesta inmune efectiva. Existe poca información sobre el uso de lopinavir /ritonavir fuera del contexto de los estudios clínicos en pacientes que no han recibido previamente ningún tratamiento, ni en los pacientes que han tenido tratamientos fallidos o han sido intolerantes a tratamientos previos con o sin inhibidores de proteasa. **Objetivo:** Se realizó la descripción de los efectos clínicos y virológicos del tratamiento antirretroviral basado en lopinavir/ritonavir en pacientes seropositivos con VIH del Hospital General de Querétaro. **Metodología:** Fue un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal. En el presente estudio durante el período comprendido entre Junio 2007 a Junio 2008 se recopiló un total de 23 pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir. Las variables estudiadas fueron: edad, género, tratamiento antirretroviral previo, recuento de linfocitos T CD4, carga viral, efectos secundarios esperados (medición de glucosa, colesterol, triglicéridos y efectos gastrointestinales). **Resultados:** El género más afectado fue el sexo masculino, en un 82.6%. La respuesta inmunológica fue estadísticamente significativa con un valor de $p=0.001$ para el conteo de linfocitos T CD4 y para la carga viral fue de $p=0.023$. Los efectos secundarios presentes importantes fueron nivel de colesterol, con una diferencia significativa de $p=0.039$. Para la cuantificación de triglicéridos no hubo diferencia significativa, ya que el valor fue de $p=0.110$. Tampoco se observó diferencia estadística significativa de la medición de glucosa, el valor fue de $p=0.144$. El efecto gastrointestinal secundario principal fue la diarrea la cual al final del estudio sólo se presentó en un 8.69%. **Conclusiones:** Se identificó buena respuesta del sistema inmunológico, ya que a pesar de que sólo en cinco pacientes se observó un conteo final de CD4 mayor de 350 células/mm^3 , no presentaron signos o síntomas de recaída clínica, o manifestaciones de SIDA; y la carga viral indetectable al final del estudio se incrementó a 69.56%.

Palabras clave: VIH, Linfocitos T CD4, Carga viral, Inhibidores de la proteasa.

SUMMARY

The target of the VIH patient's treatment is to inhibit the viral replication properly in order to allow an improvement in the immune response. There is few information about the usage of lopinavir/ritonavir in patients who have not received medical treatment beside the medical context of those who have failure or intolerant to previous treatment with or without protease inhibitors. **Objective:** it was made the description of the clinical and virological effects of the antiretroviral treatment based on lopinavir/ritonavir in HIV positive patients in the Hospital General de Querétaro. **Methodology:** descriptive, prospective, longitudinal study. In this study during June 2007 to June 2008 there were gathered 23 patients HIV positive with treatment lopinavir/ritonavir. The studied variables were: age, gender, previous antiretroviral treatment, CD4 T lymphocytes, viral load, expected adverse effects (levels of glucose, cholesterol, triglycerides and gastrointestinal effects). **Results:** the most affected gender was the masculine in 82.6%. The immune response was statistically significative with a $p=0.000$ for the CD4 T lymphocytes cont and for the viral load was $p=0.023$. The main adverse effects were cholesterol level with $p=0.039$. for the triglycerides there was no difference with $p=0.110$. There was no difference of the glucose level, with $p=0.144$. The main gastrointestinal adverse effect was the diarrhea, at the end of the study represented the 8.69% of the cases. **Conclusion:** a favorable immune response was identified because of the lack of signs or symptoms of clinical failure of AIDS manifestations despite a CD4 count above 350 cels/mm^3 and with a rise to 69.56% of undetectable viral load.

Key words: HIV, CD4 T lymphocytes, viral load, protease inhibitors.

DEDICATORIA

A mis padres

Por brindarme en todo momento su amor y apoyo
sin los cuales no hubiese sido posible llegar a la meta

AGRADECIMIENTOS

En particular al Dr. Luis Homero Vargas Torrescano por su valiosa colaboración y apoyo en la realización de este proyecto y durante el transcurso de la especialidad.

Al Dr. Mario Ortiz Amezola por brindarnos su ayuda y respaldo durante la residencia.

A mis compañeras y amigas por su compañía y apoyo en todos los momentos difíciles de la especialidad, sin los cuales no hubiese logrado mis objetivos.

INDICE

	Página
Resumen	ii
Summary	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Indice	vi
Indice de Gráficos	vii
Indice de Cuadros	viii
I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LA LITERATURA	3
III. METODOLOGIA	14
IV. RESULTADOS	16
V. DISCUSION	25
VI. CONCLUSIONES	29
VII. REVISION BIBLIOGRAFICA	30
VIII. ABREVIATURAS Y SIMBOLOS	35
IX. FLUJOGRAMA	38
X. APENDICE	39

INDICE DE GRAFICOS

Figura	Página
1 Frecuencia de género en pacientes portadores VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General Querétaro de junio 2007 - junio 2008	18
2 Rango de edad en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	18
3 Conteo inicial y final de CD4 en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	19
4 Conteo de carga viral inicial y final en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	20
5 Nivel de colesterol inicial y final en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	21
6 Nivel de triglicéridos inicial y final en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	21
7 Nivel de glucosa inicial y final en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	22

INDICE DE CUADROS

Cuadro	Página
1 Trastornos gastrointestinales iniciales y finales en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	23
2 Frecuencia de tratamiento antirretroviral asociado con lopinavir/ritonavir en pacientes portadores de VIH en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 - junio 2008	23
3 Frecuencia de lipodistrofia en pacientes portadores de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir en el Hospital General de Querétaro de junio 2007 – junio 2008	24

I. INTRODUCCION

El pronóstico de las personas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha modificado sustancialmente, debido al conocimiento en materia de eficacia, tolerancia y durabilidad de diferentes esquemas antiretrovirales (ARV), y a la disponibilidad de un número creciente de los mismos con ventajas en potencia, farmacocinética y posología que favorecen la simplificación de los esquemas terapéuticos y consecuentemente el apego a los mismos (Soto 2005).

Es importante recordar que la eficacia de cualquier esquema subsecuente puede verse comprometida de acuerdo con la selección y seguimiento del esquema inicial. Es por este motivo que al seleccionar un esquema para una persona que ha tenido o no exposición previa a ARV, el médico debe elegir una combinación considerando diversos factores que garanticen la mayor efectividad posible del esquema ARV, por un periodo indefinido (Soto 2005).

El objetivo del tratamiento en los pacientes con VIH es inhibir la replicación viral adecuadamente permitiendo un restablecimiento y la persistencia de una respuesta inmune efectiva contra los organismos patógenos. La cuenta de CD4 y carga viral son predictores independientes de la progresión clínica, además de definir el riesgo de padecer infecciones oportunistas (IO) y, por tanto, deben ser considerados junto con la evaluación clínica del paciente para tomar la decisión de iniciar tratamiento ARV. El éxito del tratamiento ARV requiere un alto grado de apego por parte de la persona, ya que numerosos estudios han demostrado que sólo cifras por arriba de 95% se asocian a una respuesta virológica e inmunológica óptima y sostenida, así como a menor estancia hospitalaria y menor riesgo de progresión de la enfermedad (Kaplan 2005).

El régimen ideal para cada paciente debe ser evaluado en función del estadio de la enfermedad, de la carga viral inicial, del nivel intelectual del paciente para entender regímenes complicados, del estilo de vida del paciente y de otras patologías asociadas. La toxicidad de los ARV a mediano y largo plazo y la resistencia 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. Por tanto, la morbi-mortalidad en las personas con VIH se modificó desde 1996 con la inclusión de los inhibidores de la proteasa (IP) (Soto 2005).

La evaluación del resultado, aceptación y tolerancia de los tratamientos ARV en la vida real es el principal reto del tratamiento de los pacientes infectados con VIH. Las fallas al tratamiento se asocian a poca aceptación del tratamiento. Evaluar mejor la naturaleza y severidad de los efectos adversos permitirá optimizar el uso de los tratamientos basados en lopinavir/ritonavir.

Existe poca información sobre el uso de lopinavir /ritonavir fuera del contexto de los estudios clínicos en pacientes que no han recibido previamente ningún tratamiento, ni en los pacientes que han tenido tratamientos fallidos o han sido intolerantes a tratamientos previos con o sin inhibidores de proteasa, por lo que se llevo a cabo el presente estudio donde se realizó la descripción de los efectos clínicos y virológicos del tratamiento antirretroviral basado en lopinavir/ritonavir en pacientes seropositivos con VIH del Hospital General de Querétaro.

II. REVISION DE LITERATURA

El uso de la terapia ARV combinada ofrece beneficios claros sobre la calidad y expectativa de vida de las personas con VIH, lo que ha cambiado la perspectiva a un padecimiento crónico y tratable. Es importante recordar que la eficacia de cualquier esquema subsecuente puede verse comprometida de acuerdo con la selección y seguimiento del esquema inicial (Soto, 2005).

Los objetivos de la terapia ARV de inicio son: reducir la carga viral hasta un nivel no detectable basado en las técnicas moleculares actuales (menos de 50 copias/ml), y mejorar la inmunidad mediante la elevación de las cuentas de células CD4 (reconstitución inmune) ambos durante el mayor tiempo posible, con el fin de mejorar la expectativa y calidad de vida de los pacientes (Soto, 2005).

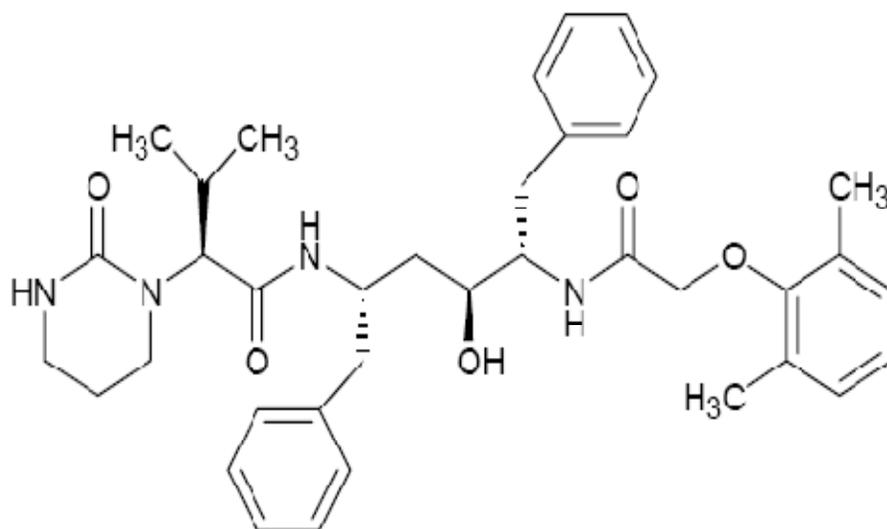
La terapia combinada en individuos infectados con el virus del VIH tipo 1 incluye inhibidores de la proteasa, cuyos resultados implican supresión de la replicación del VIH con marcada reducción de la morbilidad y mortalidad. Sin embargo la eficacia del tratamiento antirretroviral puede disminuir por varios factores, incluyendo pobre apego a los regímenes de tratamiento, potencia viral y concentración subóptimos y resistencia antirretroviral (Masquellier, 2002).

La falla de la terapia ARV es debida a la interacción de muchos factores, incluyendo la pobre adherencia, resistencia viral y efectos farmacológicos como resistencia celular. Se ha sugerido que la expresión de transportadores de resistencia a drogas pueden proveer un mecanismo de reducción en la concentración de drogas intracelular, produciendo un refugio para VIH (Ford, 2003).

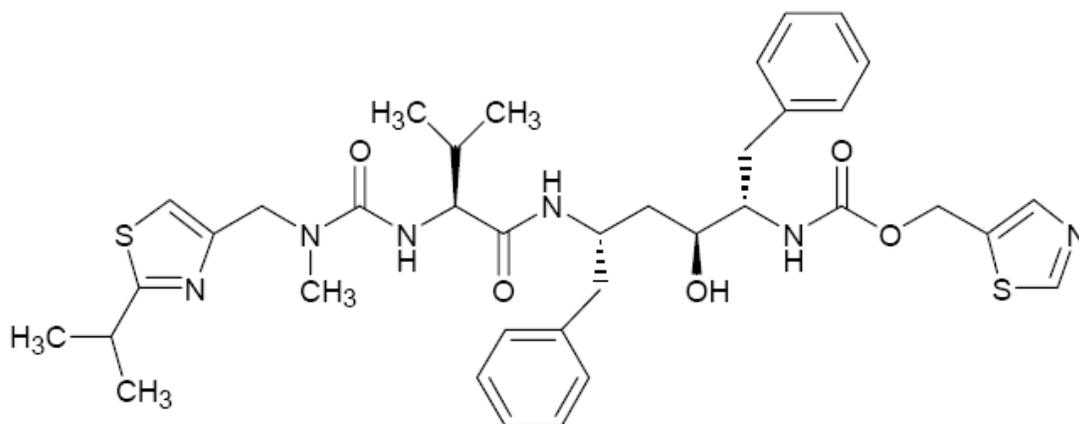
Lopinavir/ritonavir fue diseñado y desarrollado para responder a la necesidad más crítica del tratamiento del VIH, balancear la eficacia con la tolerabilidad para de esta manera minimizar la resistencia en pacientes nuevos en el tratamiento antirretroviral. A la fecha y después de más de cuatro años de uso clínico intensivo de lopinavir/ritonavir solo dos casos de mutaciones primarias en el gen de la proteasa han sido detectados, lo que reduce la sensibilidad a lopinavir.

Descripción

Lopinavir es químicamente designado como [1S-[1R*,(R*),3R,4R*]]-N-[4[[2,6-dimetilfenoxi)acetil]amino]-3-hidroxi-5-fenil-1-(fenilmetil)pentil]tetrahidroalfa-(1-metiletil)-2-oxo-1(2H)-pirimidinecetamida. Su fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₄O₅ y su peso molecular de 628.80 y su fórmula estructural es la siguiente:



Ritonavir designado químicamente como 10-Hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1- [2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, éster 5-tiazolilmetil, [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]. Su fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ y su peso molecular es 720.95. Su fórmula estructural es la siguiente:



Lopinavir/ritonavir son medicamentos ARV que pertenecen a la clase de los IP. Estos inhiben la acción de la enzima proteasa del VIH interfiriendo en su proceso de replicación. Lopinavir/ritonavir es una co-formulación siendo la primera la sustancia activa y el segundo su potenciador al retrasar la depuración de lopinavir de la sangre, logrando niveles plasmáticos altos y estables, lo que tiene como consecuencia supresión viral duradera.

Lopinavir potenciado con ritonavir (lopinavir/ritonavir) es un fármaco potente, con capacidad para reducir la viremia en una magnitud superior a un logaritmo en el periodo inicial de dos semanas tras iniciar el tratamiento, los cuales inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo(CYP3A) P450. Además la potenciación con ritonavir eleva significativamente la barrera farmacológica de lopinavir manteniendo concentraciones plasmáticas muy superiores a las necesarias para controlar la replicación viral. Por otra parte, la barrera genética de lopinavir a las resistencias es elevada.

Metabolismo

Lopinavir es metabolizado rápidamente en 3 metabolitos por el CYP3A: M-1, M-3 y M-4, estos metabolitos son menos activos que el lopinavir. Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A que inhibe el metabolismo del lopinavir aumentando sus niveles. Los pacientes tratados con lopinavir/ritonavir durante 12 semanas tienen niveles estables valle que exceden la IC50 del VIH wild-type (0.07 µg/ml) más de 50 veces. La concentración plasmática (pico) de lopinavir es de 9.6 +/- 4.4 µg/ml (Salas, 2002).

Un estudio con lopinavir en seres humanos demostró que el 89% de la radioactividad plasmática después de una dosis única de 400/100mg de lopinavir/ritonavir se debió al compuesto principal. Se han identificado por lo menos 13 metabolitos oxidativos de lopinavir en los seres humanos. Si bien el par epimérico 4-oxo y 4-hidroximetabolitos son los metabolitos principales con actividad antiviral, y constituyen sólo cantidades mínimas de la radioactividad plasmática total.

Ritonavir ha demostrado inducir las enzimas metabólicas, provocando la inducción de su propio metabolismo y probablemente la del metabolismo de lopinavir. Con dosis múltiples, las concentraciones predosis de lopinavir disminuyen con el tiempo y luego de aproximadamente 10 a 14 días se estabilizan.

La dosis usual de lopinavir/ritonavir es de 133.3 mg/33mg, tres cápsulas cada 12 hrs. La duración de tratamiento es indefinido. La dosis puede aumentarse a 533mg de lopinavir y 133mg de ritonavir (4 cápsulas) dos veces por día con comida cuando se usa en combinación con efavirenz o nevirapina.

Absorción

En un estudio farmacocinético en sujetos VIH-seropositivos (n=21) sin restricciones en las comidas, el tratamiento con dosis múltiples de 400/100mg de lopinavir/ritonavir dos veces por día durante 3 a 4 semanas produjo una concentración plasmática máxima (C_{max}) promedio de lopinavir \pm DS de 9.6 ± 4.4 μ g/ml en aproximadamente 4 horas después de la administración. La concentración mínima promedio en estado de equilibrio antes de la dosis de la mañana fue de 5.5 ± 4 μ g/ml. El área bajo la curva (AUC) de lopinavir durante un intervalo posológico de 12 horas promedió 82.8 ± 44.5 μ g/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir co-formulado con ritonavir en los seres humanos.

Efectos de las comidas sobre la absorción oral:

Las cápsulas de lopinavir/ritonavir fueron bioequivalentes bajo condiciones sin ayuno (una comida moderada en grasas). La administración de una dosis única de 400/100mg de lopinavir/ritonavir en cápsulas con una comida moderada en grasas (500-682 Kcal, 22.7 a 25.1% de Kcal en grasas) estuvo asociada con un aumento promedio del 48% y 23% del AUC y C_{max} de lopinavir respectivamente, en comparación con la dosis en ayunas. Para aumentar la biodisponibilidad y minimizar la variabilidad farmacocinética, lopinavir/ritonavir debe ingerirse con las comidas.

Distribución

En estado de equilibrio dinámico, lopinavir se une en un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Si bien lopinavir se une a la glucoproteína ácida alfa-1 (GAA) y a la albúmina, posee mayor afinidad por la GAA. En estado de equilibrio, la unión de lopinavir a las proteínas se mantiene constante sobre el rango de concentraciones observadas después de la administración de 400/100mg de lopinavir/ritonavir dos veces por día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH seropositivos.

Eliminación

Después de una dosis de 400/100mg de lopinavir/ritonavir, aproximadamente $10.4 \pm 2.3\%$ y $82.6 \pm 2.5\%$ de la dosis administrada de lopinavir se recupera en la orina y heces respectivamente. Alrededor de 2.2% y 19.8% de la dosis administrada de lopinavir se elimina sin cambios por vía renal y fecal, respectivamente. Después de dosis múltiples, menos del 3% de la dosis de lopinavir se excreta en forma inalterada en la orina. La vida promedio efectiva (máxima a mínima) de lopinavir sobre un intervalo posológico de 12 horas alcanzó un promedio de 5-6 horas con un aclaramiento oral aparente (CL/F) de 6 a 7 litros/h.

Reacciones adversas

El desarrollo de resistencia es un evento raro en pacientes con terapia inicial con lopinavir /ritonavir como primera respuesta de los inhibidores de proteasa. El principal efecto asociado con lopinavir/ritonavir son los trastornos gastrointestinales y elevación de lípidos séricos (Kaplan, 2005).

En un estudio a través de 204 semanas de tratamiento los efectos adversos más comunes, considerados de intensidad moderada a severa, relacionados a lopinar/ritonavir fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea (definida como más de tres evacuaciones por día, con incidencia acumulativa (27%), náusea (16%), dolor abdominal

(10%), y vómito (6%). Otros eventos ocurridos en más del 5% de pacientes fueron astenia (9%) y dolor de cabeza (7%). La mayoría de los síntomas se autolimitaron (Hicks, 2004).

Un ensayo clínico de lopinavir/ritonavir, la incidencia de hipertrigliceridemia severa (niveles de triglicéridos de 1750mg/dL) e hipercolesterolemia (colesterol total de 1300mg/dL) tiene rangos del 10% en pacientes que inician terapia antirretroviral, del 25%-30% en pacientes con experiencia previa con un inhibidor de proteasa y del 40% en pacientes con experiencia previa con múltiples inhibidores de la proteasa (Martínez, 04).

Pacientes co-infectados con hepatitis C tuvieron riesgo significativamente más bajo de desarrollar hiperlipidemia (especialmente hipercolesterolemia). El mecanismo subyacente del efecto protector de la hepatitis C para desarrollar hiperlipidemia no es conocido (Montes, 2005).

Por lo tanto se reconoce que los pacientes tratados con terapia antirretroviral desarrolla aterosclerosis prematura, e investigadores clínicos han sospechado que los antirretrovirales por sí mismos predisponen a acelerar enfermedad vascular; por efectos del metabolismo de los lípidos o de la glucosa (Grubb, 2006).

Los inhibidores de la proteasa también se han asociados con diabetes, hiperglicemia y resistencia a la insulina. La hormona de los adipocitos, la adiponectina está asociada con incremento de la sensibilidad a la insulina. En este estudio se encontró que los niveles de adiponectina se incrementaron en un 27% después de 4 semanas de tratamiento con lopinavir/ritonavir (Lee, 2006).

En estudios de cohortes realizados en Francia se observó impacto en el metabolismo de la glucosa, y en todos los pacientes el índice HOMA permaneció < 4 (índice HOMA fue calculado de acuerdo a la fórmula: concentración insulina x concentración glicemia sérica/22.5 (Lafeuillade, 2004).

Sin embargo la diabetes mellitus y pancreatitis en un estudio realizado sólo se reportaron en 0.1% de los casos. La hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia fueron reportados en < 1% de los pacientes. La discontinuación del tratamiento por efectos adversos con lopinavir/ritonavir fueron infrecuentes (2%), y casi siempre por efectos gastrointestinales (Cvetkovic, 2003).

Muchos de los pacientes infectados con VIH experimentan eventos adversos tales como dolor epigástrico y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estos trastornos relacionados con el ácido gástrico son tratados a menudo con medicamentos que disminuyen la sobreproducción de acidez, incluyendo los inhibidores de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos.

Dos mecanismos pueden contribuir para disminuir la absorción de estos inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de protones y antagonistas de receptores H2 disminuyen significativamente la acidez intraluminal, por lo tanto reducen la solubilidad y absorción de los medicamentos que son bases débiles. En suma, la ionización de medicamentos pueden unir cationes divalentes de antiácidos y sucralfato, resultando en una absorción complicada (Chiu, 2007).

Se reportó un sólo caso de alopecia y pérdida de cejas y pestañas, en paciente masculino de 62 años, iniciando a los 18 meses posterior al inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir (Chrysos, 2007).

Entre los efectos adversos asociados con la terapia ARV, se encuentran las manifestaciones hepatotóxicas, representadas por el incremento de enzimas hepáticas; presentes en pacientes que reciben terapia ARV, con cualquiera de los inhibidores de la proteasa. No obstante la dosis terapéutica de ritonavir (400mg dos veces al día) ha sido identificada como el inhibidor de la proteasa más hepatotóxico. Estas dosis son utilizadas raramente en la terapia actual de pacientes infectados por VIH. Esto es más común para pacientes a quienes se prescribieron dosis de 400mg/día de ritonavir o más, asociado con otros IP, o co-formulado con lopinavir.

El uso de lopinavir/ritonavir como un componente de régimen antirretroviral en ensayos clínicos fue asociado con una incidencia de hepatotoxicidad del 1 al 9.5% (Canta, 2005).

En pacientes co-infectados con virus de la hepatitis C, esto se ha identificado como un factor de riesgo para hepatotóxicidad mediada por IP. A pesar de la baja incidencia en la elevación de enzimas hepáticas grado 3 o 4 en pacientes co-infectados descritos en la mayoría de los estudios autorizados con antirretrovirales, la baja prevalencia de co-infección con virus de la hepatitis C en estos estudios dificultaron la generalización de estos resultados en la práctica clínica y en el subgrupo de pacientes VIH positivos con hemofilia y usuarios de drogas intravenosas (Chirin, 2007).

Más de la mitad de los pacientes co-infectados con VIH-1 tienen falla virológica con los regímenes terapéuticos comunes, incluyendo IP. La principal razón de esta falla es atribuida a la acumulación de resistencia de IP, asociada a mutaciones; con mutaciones primaria o secundaria a respectivas drogas. Los virus con sólo tres mutaciones como resultado de terapia previa muestra resistencia cruzada para la mayoría de los IP generalmente útiles, aún cuando las mutaciones primarias fueron conservadas.

La co-formulación de lopinavir con dosis bajas de ritonavir es un nuevo potente IP porque tiene concentraciones muy altas y cambios fenotípicos bajos por mutación, denominado barrera genética alta. La interpretación clínicamente relevante determinada en múltiples pacientes experimentados con IP, los virus asociados con lopinavir por arriba de cinco mutaciones son sensibles, con seis o siete mutaciones aún tienen sensibilidad media, mientras que aquellos por arriba de ocho mutaciones tienen resistencia a lopinavir. Por lo tanto, lopinavir es reservado para ser usado como una terapia efectiva de recuperación en pacientes tratados con varios esquemas de tratamiento (Kiyoto, 2001).

La incidencia de resistencia de lopinavir/ritonavir en el estudio OK04 durante 48 semanas fue del 2% con monoterapia y del 1% para lopinavir/ritonavir asociado a dos nucleósidos de la transcriptasa reversa (Arribas, 2006).

En un estudio de 48 semanas de observación reportado previamente, la respuesta antirretroviral con lopinavir/ritonavir fue potente y duradera en pacientes infectados con VIH-1 cuando se usaron como terapia antirretroviral de inicio, en combinación con estavudina y lamivudina.

El bajo rango de discontinuación de tratamiento atribuido a eventos adversos relacionados con el medicamento, demostraron la tolerabilidad favorable de este régimen. Los pacientes con infección por hepatitis B o hepatitis C subyacente presentaron riesgo de elevación de transaminasas (Hicks, 2004).

La interacción entre lopinavir/ritonavir e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleótido (ITRANN), Efavirenz y Nevirapina, está basada en su vía metabólica, ya que ambos se metabolizan por el CYP3A P450 en hígado y ambos actúan como inductores de CYP3A (Crommentuyn, 2005).

Sin embargo la combinación de lopinavir/ritonavir confiere incremento de efectos terapéuticos en comparación con Efavirenz (Panagopoulos, 2006).

Cuando es usado lopinavir/ritonavir dos veces al día, en combinación con efavirenz o nevirapina, la dosis se debe incrementar a 533/133mg (4 cápsulas o 6.5ml). Una dosis incrementada de 600mg/150mg (3 tabletas) dos veces al día debe ser considerada cuando lopinavir/ritonavir es usado en combinación con efavirenz, nevirapina, fosamprenavir o nelfinavir, en pacientes con tratamiento previo (Oldfield, 2006).

Los resultados del estudio Kalead-1 sugieren que una terapia dual con lopinavir/ritonavir más tenofovir puede ser igualmente efectiva y tolerable cuando es comparado a 3 drogas de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), sin embargo el uso de 3 drogas no siempre es viable debido a interacciones medicamentosas indeseables, que pueda tener esta asociación (Pinola, 2007).

En un estudio realizado en el Instituto de Salud de SIDA de Italia, 78.4% de un total de 111 pacientes infectados con VIH los pacientes recibieron tratamiento con lopinavir/ritonavir asociado a 2 o 3 ITRAN, 18.0% asociado a un ITRAN y un ITRANN y un 3.6% asociado a Inhibidores de la proteasa (Bongiovanni, 2005).

Para los pacientes quienes experimentaron falla virológica mientras recibían terapia antiretroviral con un IP, la respuesta virológica para un régimen de tratamiento subsecuente, puede ser tan bajo como del 30-40%, aunque la respuesta depende, en parte, de la historia terapéutica y número de medicamentos prescritos. La combinación de lopinavir/ritonavir, nevirapina y un ITRAN produjo una reducción importante de los niveles de RNA del VIH e incremento de conteo de células CD4 (Benson, 2002).

Precauciones y contraindicaciones:

No debe utilizarse en casos de hipersensibilidad conocida. El riesgo beneficio debe ser considerado en los siguientes casos:

Pacientes diabéticos en los que puede requerir aumento de las dosis de insulina o antidiabéticos orales, puede precipitar una diabetes latente, precaución en los pacientes con historia familiar de diabetes.

En pacientes con hemofilia B (aunque no se ha establecido una relación causal), se ha informado de aumento de sangrado que incluye hematomas y hemartrosis en pacientes hemofílicos que reciben IP.

En pacientes que presentan deterioro de la función hepática o hepatopatía crónica por virus de la hepatitis B y/o virus de la hepatitis C (Salas, 2002).

Desde el año 2000 lopinavir/ritonavir ha sido una adición importante a la terapia ARV para pacientes infectados con virus HIV-1, y aprobado por la FDA para su uso en pacientes sin tratamiento ARV previo desde Abril 2005 (Kaplan, 2005)

Lopinavir/ritonavir ha demostrado seguridad y eficacia en numerosos ensayos clínicos y en varias categorías de pacientes. En el mundo desarrollado lopinavir/ritonavir es una opción recomendada para la terapia inicial en pacientes de diagnóstico reciente y es recomendado como agente de segunda línea para pacientes con falla a tratamiento previo (Fredrick, 2007).

III. METODOLOGIA

Se realizó estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal en el período de tiempo comprendido entre el Junio de 2007 a Junio de 2008, donde se incluyeron a los pacientes portadores de VIH que reciben tratamiento con lopinavir/ritonavir y acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital General de Querétaro.

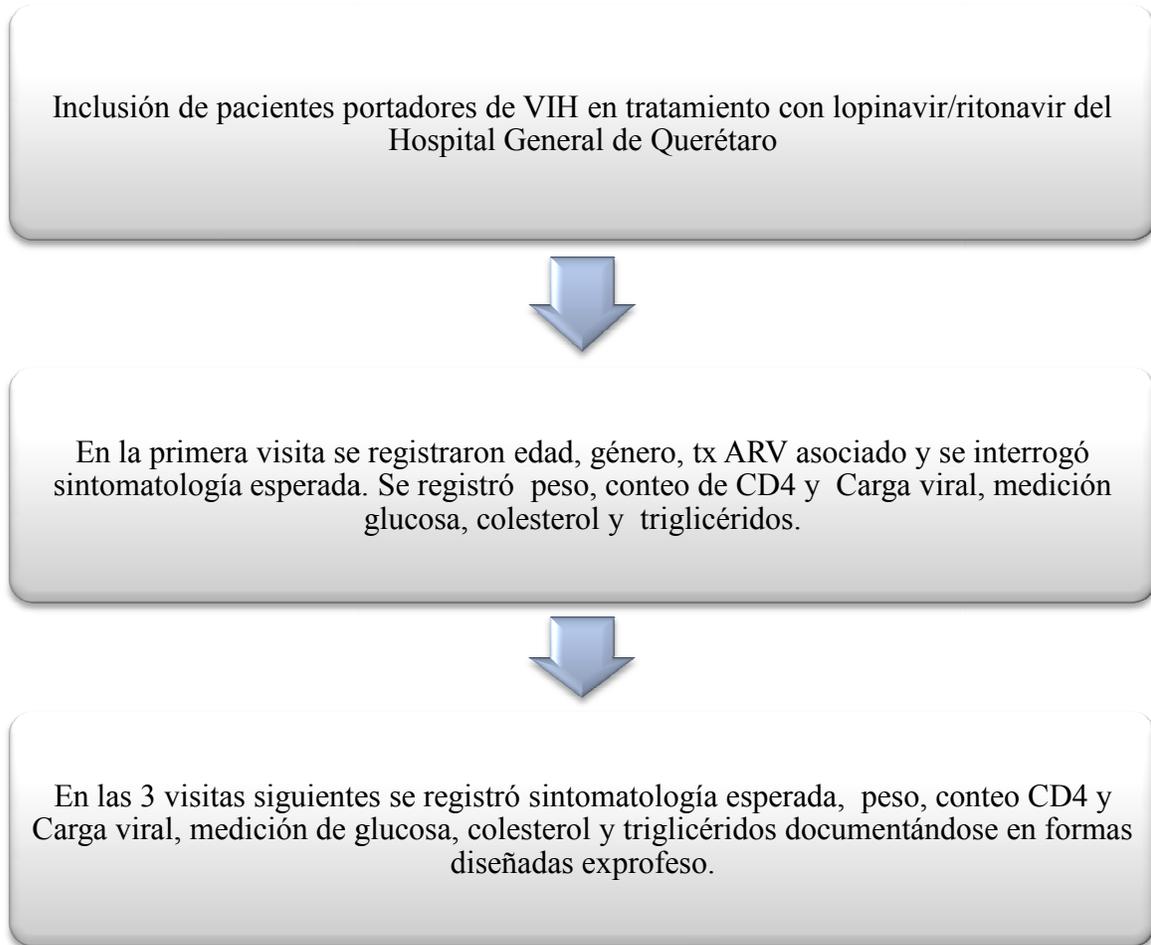
Los pacientes incluidos fueron adultos infectados con VIH-1, pacientes que fallaron o fueron intolerantes a tratamiento ARV previo que no incluía inhibidores de la proteasa y pacientes que fallaron o fueron intolerantes a tratamiento ARV previo que incluía inhibidores de la proteasa.

En el presente estudio durante el período comprendido entre Junio 2007 a Junio 2008 se recopiló un total de 23 pacientes con diagnóstico de VIH en tratamiento con lopinavir/ritonavir. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión realizaron cuatro visitas. Se excluyó a pacientes que están siendo tratados con medicamentos que pueden causar interacciones graves con lopinavir/ritonavir, y pacientes con enfermedades definitivas de SIDA que no se encuentren controladas, siendo un total de cuatro pacientes. En todos los casos se trató de pacientes con tratamiento antirretroviral previo, al cual presentaron resistencia o fracaso terapéutico.

Las variables estudiadas fueron: edad, género, tratamiento antirretroviral previo, recuento de linfocitos T CD4, carga viral, efectos secundarios esperados: medición de glucosa, colesterol, triglicéridos y efectos gastrointestinales. Los niveles de RNA VIH-1 fueron cuantificados por ensayo de PCR (Ampiclor de Roche). El recuento de linfocitos T CD4 fue medido por citometría de flujo, realizados en el laboratorio Bimodi. La glucosa sérica, colesterol y triglicéridos fueron medidos por métodos de laboratorio convencionales, realizados en el laboratorio del Hospital General de Querétaro.

Se procedió al análisis estadístico por medio computarizado de todas las variables por el sistema SPSS 12, con lo cual se realizó el análisis estadístico descriptivo a través de porcentajes, tasas, y se representaron en gráficas correspondientes (barras, pastel).

FLUJOGRAMA DE SEGUIMIENTO



IV. RESULTADOS

En el estudio participaron 23 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron tratamiento con lopinavir/ritonavir y tuvieron resistencia o fracaso a la terapia antiretroviral previa, de los cuales 4 pacientes (17.4%) fueron femeninos y 19 pacientes (82.6%) fueron masculinos (figura 1). Los rangos de edad de los pacientes incluidos en el estudio fueron: de 20-30 años seis pacientes (26.1%), de 31-40 años nueve pacientes (39.1%) y de 41-50 años ocho pacientes (34.8%) (figura 2).

En la evaluación de la respuesta inmunológica doce pacientes (52 %) tuvieron un conteo inicial de CD4 < 200 células/mm³, siete pacientes (3%) se encontraron en un rango intermedio de 200-350 células/mm³ y cuatro pacientes (17.4%) presentaron un conteo de CD4 > 350 células/mm³. En los resultados finales trece pacientes (56.5%) permanecieron en el rango de < 200 células/mm³, cuatro pacientes (17.4 %) en rango de 200-350 células/mm³, y seis (26%) en el rango > 350 células/mm³ (figura 3). Hubo una diferencia estadísticamente significativa de $p=0.001$.

En once pacientes (47 %) se encontraron indetectables para el RNA del VIH o carga viral menor de 50 copias/mL, seis (26 %) pacientes se encontraron en un rango de 51 a 29999, tres (13 %) pacientes en un rango de 30000 a 100000 y tres pacientes (13 %) presentaron una carga viral mayor a 100000. En la última evaluación aumentaron a dieciséis pacientes (69.56 %) con carga viral < 50 copias/mL; seis pacientes (26 %) permanecieron con CV de 51 a 29999, ningún paciente se reportó con CV en rango de 30000 a 100000, y sólo un paciente (4.3%) permaneció con una carga viral mayor a 100000 (figura 4). Se observó una diferencia estadística significativa de $p=0.023$

La medición de colesterol inicial en la mayoría de los pacientes se encontró en el rango de 201-240mg/dL, siendo un total de catorce pacientes (60.86 %) y se incrementó a dieciséis pacientes (69.56%) al final; seis pacientes (26%) se reportaron en rango de > 240 mg/dL al inicio y final del estudio y tres (13%) pacientes en el rango < 200 mg/dL al inicio, disminuyó a un paciente (4.34%) (figura 5). Se observó una diferencia estadística de $p=0.039$.

En la medición de triglicéridos inicial catorce pacientes (60.8 %) se encontraron en el rango de 150-200mg/dL, disminuyendo a trece al final del estudio; seis pacientes (26 %) se reportaron en el rango de 201-500mg/dL, y disminuyó a tres pacientes al final del estudio. Se reportaron tres pacientes (13%) en el rango de 501-1000mg/dL, incrementándose a siete pacientes (30.4 %) en la medición final (figura 6). No hubo una diferencia estadística significativa ya que el valor fue $p=0.110$.

En la valoración inicial de la glucosa se reportó dieciocho pacientes (78.2 %) en un rango de 50-100mg/dL permaneciendo igual en la valoración final; cuatro pacientes (17.3 %) en un rango de 101-125mg/dL disminuyendo a tres pacientes (13%) al final y en el rango de > 126 mg/dL, aumentó de uno a dos pacientes al final de la evaluación (figura7). No hubo diferencia significativa estadística ya que el valor fue $p=0.144$.

Dentro de los efectos secundarios esperados en pacientes tratados con lopinavir /ritonavir tenemos los gastrointestinales y más frecuentemente la diarrea, la cual se reportó en seis pacientes (26.08 %), en la evaluación inicial de nuestro estudio, y en la evaluación final disminuyó a sólo dos pacientes afectados (8.69%) (Cuadro 1).

Se realizó la evaluación del peso en los pacientes incluidos en el estudio y se reportó un incremento de peso en 14 pacientes, seis pacientes disminuyeron de peso y en tres pacientes no hubo variación de peso.

De todos los pacientes incluidos en este estudio sólo en un paciente se reportó lipodistrofia, tanto en la evaluación inicial como en la evaluación final (Cuadro 3).

Los medicamentos asociados al tratamiento con lopinavir/ritonavir en los pacientes portadores de VIH fueron: con AZT + 3TC seis pacientes (26.1%), con TNF + FTC doce (52.17%), con DDI + ABC un paciente (4.3%), con TNF + DDI un paciente (4.3%), con AZT + 3TC + DDI dos pacientes (8.7%) y con AZT + 3TC + EFV un paciente (4.3%) (Cuadro 2).

Figura 1. FRECUENCIA DE GENERO EN PACIENTES PORTADORES VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

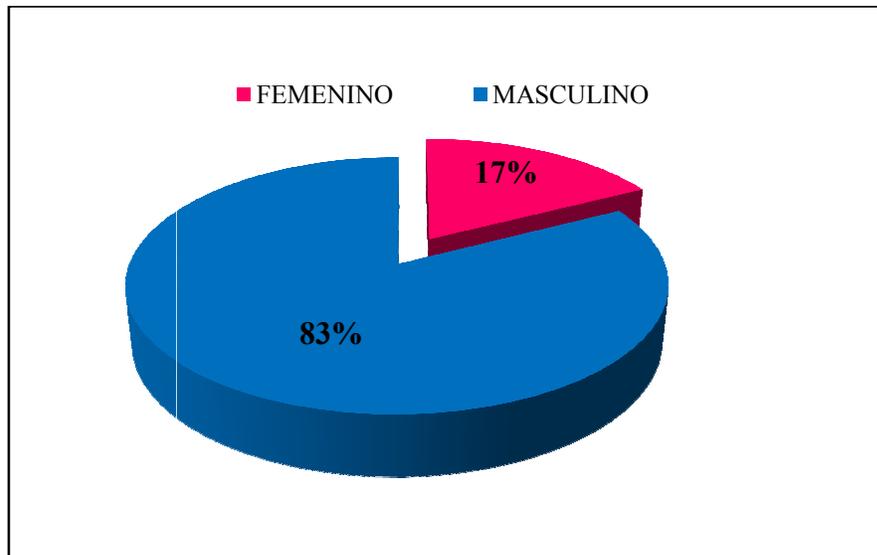
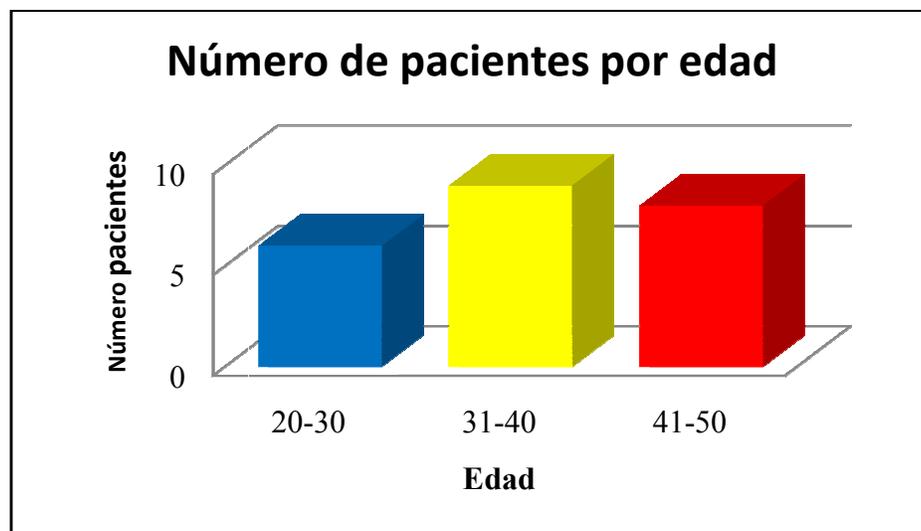
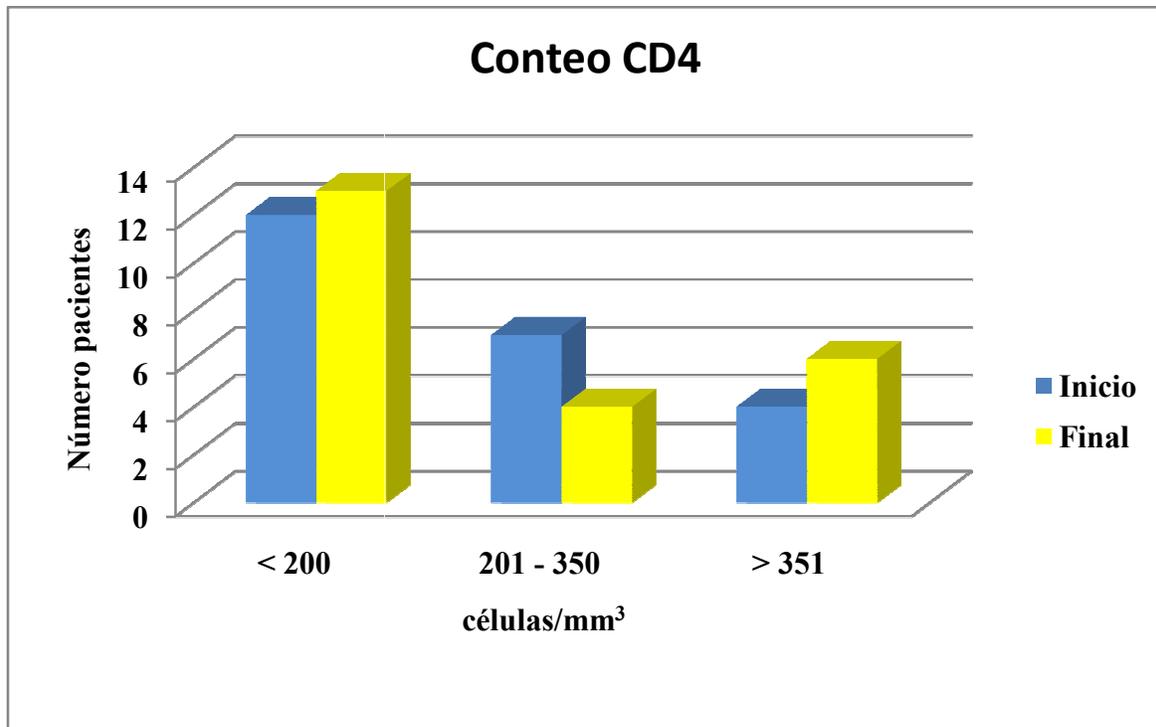


Figura 2. RANGO DE EDAD EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008



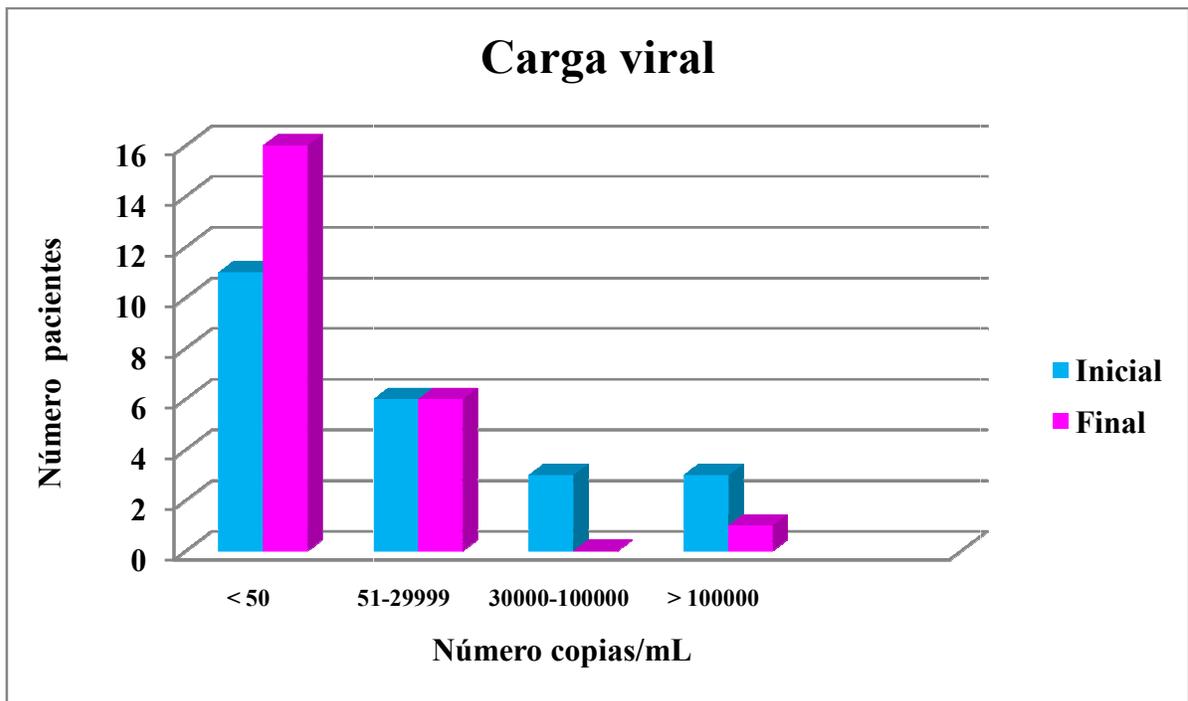
Fuente: Hoja de recolección de datos.

Figura 3. CONTEO INICIAL Y FINAL DE CD4 EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Figura 4. CONTEO DE CARGA VIRAL INICIAL Y FINAL EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008



Fuentes: Hoja de recolección de datos.

Figura 5. NIVEL DE COLESTEROL INICIAL Y FINAL EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

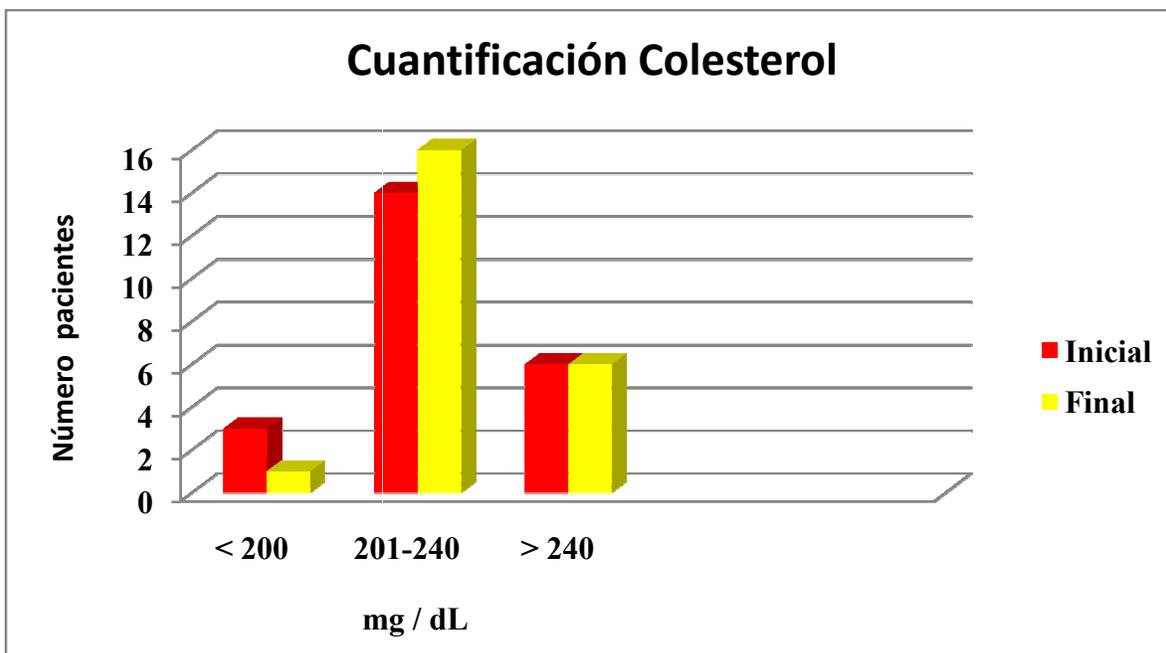


Figura 6. NIVEL DE TRIGLICERIDOS INICIAL Y FINAL EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

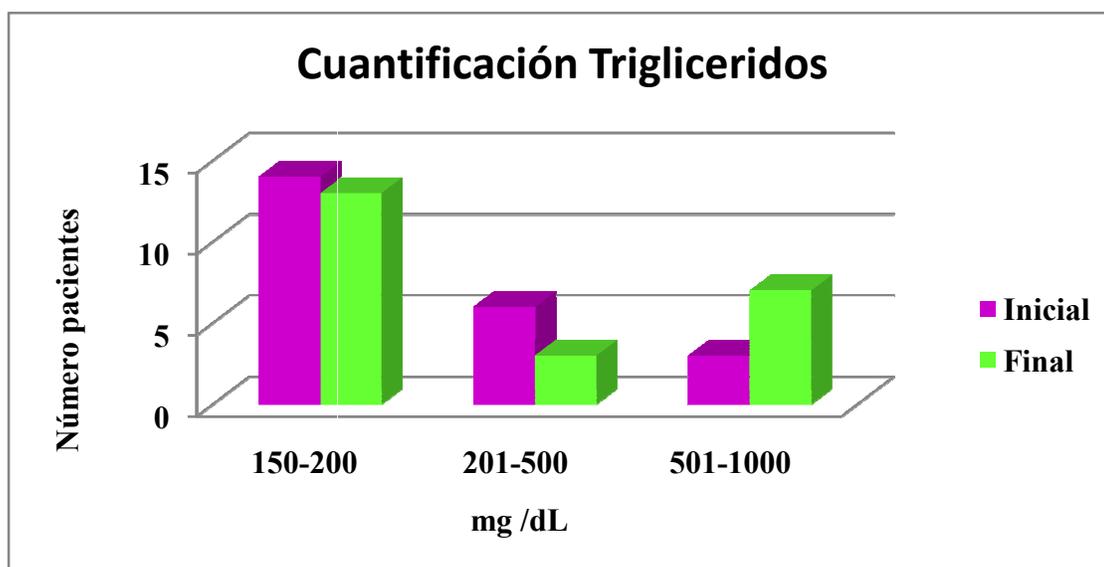
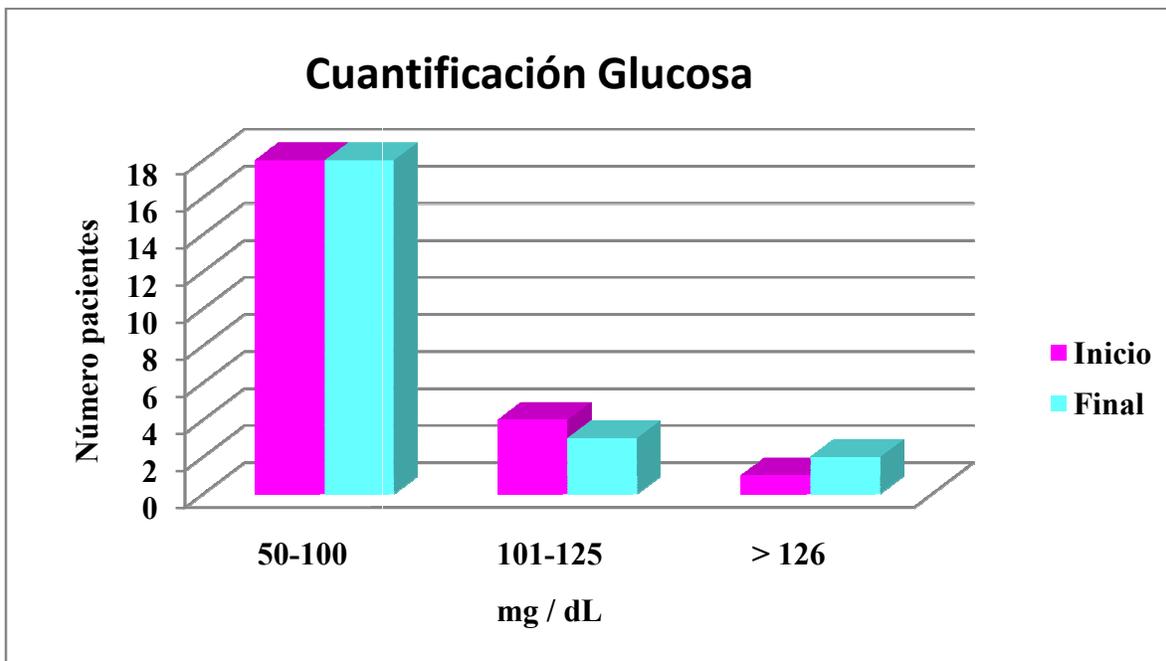


Figura 7. NIVEL DE GLUCOSA INICIAL Y FINAL EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008



Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 1. TRASTORNOS GASTROINTESTINALES INICIALES Y FINALES EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN TRATAMIENTO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

SINTOMA	Inicio		Final	
	Pacientes	%	Pacientes	%
Diarrea	6	26.08	2	8.69

Cuadro 2. FRECUENCIA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ASOCIADO CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN PACIENTES PORTADORES DE VIH EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL ASOCIADO	
	Número Pacientes
AZT + 3TC	6
TNF + FTC	12
DDI + ABC	1
DDI + TNF	1
DDI + AZT + 3TC	2
AZT + 3TC + EFZ	1
TOTAL	23

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Cuadro 3. FRECUENCIA DE LIPODISTROFIA EN PACIENTES PORTADORES DE VIH TRATADOS CON LOPINAVIR/RITONAVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE QUERETARO DE JUNIO 2007-JUNIO 2008

LIPODISTROFIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	1	4,3
NO	22	95,7
TOTAL	23	100,0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

V. DISCUSION

En el estudio realizado en el Hospital General de Querétaro en pacientes portadores de VIH que acuden a consulta, sobre los efectos virológicos y clínicos de lopinavir/ritonavir el género masculino se reportó en un 83% y el sexo femenino en un 17%; estas cifras son semejantes a lo documentado por el estudio donde el sexo masculino en un 90% y el sexo femenino en un 10% (Benson). Esto es secundario a que la población mayormente afectada a nivel mundial es el sexo masculino y se ve reflejado así mismo en todos los estudios en las mismas proporciones.

El rango de edad más afectado de la población estudiada se encuentra de 31 a 40 años de edad, resultado muy similar al estudio reportado donde la promedio de edad fue de 40 años (Benson). La edad promedio en el momento del diagnóstico del VIH ha ido en aumento progresivamente a lo largo de la epidemiología, tanto en hombres como en mujeres, alcanzando los 40.2 desde el 2003.

Al realizar la evaluación de la respuesta inmunológica inicial y final observamos que los pacientes que se encontraron en un rango $CD4 < 200$ células/ mm^3 , prácticamente se mantuvieron igual, incrementándose la respuesta inmunológica en el rango de > 350 células/ mm^3 , aunque al parecer no hubo buena respuesta, ya que no se observó incremento importante en el conteo de linfocitos T CD4, pero si se reportó un incremento estadísticamente significativo de $p=0.001$. Esto a diferencia de otros estudios reportados donde el promedio en el incremento del conteo de CD4 fue de 118 células/ mm^3 después de un mes de tratamiento y de 153 células/ mm^3 a los 24 meses (Bongiovanni). En otro estudio realizado en Italia se reportó un menor incremento del conteo de CD4 en los grupos de pacientes, siendo el promedio en el conteo de linfocitos T CD4 de 64 células/ mm^3 a los 12 meses y de 88 células/ mm^3 a los 24 meses (Bini).

La respuesta virológica se evalúa al medir la detección de carga o replicación viral, siendo el rango óptimo < 50 copias/mL observando en general buena respuesta, ya que 56.8% de los pacientes se encontraron con cifras indetectables al final del estudio, con incremento estadísticamente significativo ($p=0.023$). En seis pacientes se reportó la misma

carga viral, se encontró en rango de 51-29999 copias/ml, se consideró aún una buena respuesta virológica ya que en un paciente correctamente tratado y con CV suprimida pueden existir incrementos transitorios de CV generalmente inferiores a 0,5 log. Sólo se reportó un paciente con CV >100,000 copias/ml en el conteo final, en el cual se documentó la presencia de hepatitis C crónica. En estudios similares se ha reportado CV < 400 copias/mL en un 75% en pacientes tratados con lopinavir/ritonavir, aunque hay que mencionar que en estos estudios el tiempo de vigilancia fue de hasta 96 semanas (Kaplan).

Dentro de los efectos secundarios esperados en pacientes VIH positivos en tratamiento con lopinavir/ritonavir se observó que no hubo un incremento importante en la medición de colesterol. Se reportó en un 73.9% en el rango de 201-240mg/dL, incrementándose a 95.7% en la evaluación final, considerándose en un riesgo cardiovascular promedio y se reportó en un 26% de los pacientes en el rango de riesgo cardiovascular alto por lo que se considera que hubo significancia estadística de $p=0.001$. En la mayoría de los estudios reportados se han descrito altas proporciones de pacientes portadores de VIH-1 con niveles de colesterol > 240mg/dL en comparación con los niveles de colesterol al momento del diagnóstico del VIH y sobre todo en quienes recibieron IP pero no se observaron niveles altos de colesterol en aquellos pacientes que no recibieron IP (Martínez). La elevación de los niveles de colesterol se estadió grado III/IV en un 23% de pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir después de 48 semanas del estudio, en pacientes en quienes habían recibido tratamiento ARV y en pacientes que no lo habían recibido (Kaplan).

Siendo otro de los efectos esperados es el incremento de niveles de triglicéridos, se reportó en un 47.8% de los pacientes al final del estudio en el rango de menor riesgo cardiovascular (150-200mg/dL) y sólo el 30% en un rango cardiovascular alto (500-1000mg/dL) por lo que no hubo diferencia significativa con valor de $p=0.110$ a diferencia de otro estudio donde se reportó incremento significativo $p< 0.001$, con niveles de triglicéridos >400mg/dL. En este estudio al igual que en otros la hipertrigliceridemia ha sido asociada al componente de ritonavir y se han considerado también factores individuales como susceptibilidad genética y ha sido asociado también en pacientes con lipodistrofia (Martínez). En otro estudio se documentaron resultados similares al nuestro, pues aunque reportó un incremento de los niveles de triglicéridos a las 48 semanas > 750mg/dL no hubo diferencia

estadística significativa $p= 0.403$ (Benson). En un estudio realizado en España se documentó elevación de triglicéridos en promedio de 97mg/dL a 195mg/dL y en la mayoría de los pacientes presentaron niveles basales $> 150\text{mg/dL}$ por lo que se consideró como factor de riesgo independiente para desarrollar hipertrigliceridemia (Montes).

El incremento de la glucosa, en el estudio se observó que los pacientes en el rango de 50-100mg/dL se mantuvieron el mismo número de pacientes, y sólo un paciente se incremento en el rango $> 126\text{mg/dL}$. En algunos estudios similares se reportaron resultados semejantes, donde sólo en un 5.6% de los pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir tuvieron niveles de glucosa plasmática $> 126\text{mg/dL}$ a los seis meses y se identificó en un análisis multivariado que los mismos pacientes tuvieron niveles de glucosa plasmática al inicio $> 126\text{mg/dL}$ (Martínez). Así mismo se observó disminución de la resistencia a la insulina en pacientes con el uso prolongado de IP, y un incremento de los niveles de adiponectina los cuales se asociaron a esta resistencia (Lee).

De los efectos gastrointestinales secundarios esperados en los pacientes bajo tratamiento con lopinavir/ritonavir, se reporta más frecuentemente la diarrea, definida como la presencia de más de tres evacuaciones líquidas al día (Benson). La diarrea se documentó en 26.08 % de los pacientes en la evaluación inicial y al final del estudio se reportó sólo un 8.69%, esto a diferencia de un estudio realizado donde la diarrea se reportó en un 27% posterior al tratamiento durante 204 semanas, resultados similares a otros estudios y la principal causa de abandono o cambio del tratamiento con lopinavir/ritonavir (Hicks).

Otro de los efectos secundarios reportado con los inhibidores de la proteasa es la lipodistrofia, y sólo se observó en un 4.3% a diferencia de un estudio donde se reportó hasta en un 54% de los casos con lipodistrofia siendo las áreas más afectadas abdomen, piernas, cara y brazos (Lafeuillade). Este efecto secundario también fue asociado a la dislipidemia presente en algunos pacientes, aunque hay que considerar que en el contexto de la vida real, los pacientes portadores de VIH-1 tienen una prevalencia de lipodistrofia del 50% previo al tratamiento con IP (Martínez). La lipohipertrofia se documentó en un estudio realizado en Canadá más que la lipoatrofia y esta fue mayor sobre todo en pacientes con ITRAN que con IP (Cameron).

Los principales medicamentos ARV asociados al tratamiento con lopinavir/ritonavir en este estudio fueron TNF + FTC el cual se reportó hasta en un 52.1% de los pacientes y AZT + 3TC en un 26.1%. Se ha asociado el tratamiento de lopinavir/ritonavir sobre todo a ITRAN ya que se ha observado buena respuesta inmunológica y clínica en los pacientes portadores de VIH-1 (Bongiovanni).

VI. CONCLUSIONES

En este estudio se describieron los efectos clínicos y virológicos del tratamiento antirretroviral basado en lopinavir/ritonavir en pacientes seropositivos con VIH en el Hospital General de Querétaro, donde se identificó buena respuesta del sistema inmunológico, ya que a pesar de que sólo en cinco pacientes se observó un conteo final de CD4 mayor de 350 células/mm³, y de que en el resto de los pacientes se mantuvieron en una cifra menor de 350 células/mm³, no presentaron signos o síntomas de recaída clínica, o manifestaciones de SIDA.

Así mismo se identificó la eficacia de los efectos virológicos del tratamiento con lopinavir/ritonavir en base a la carga viral, ya que del total de 23 pacientes incluidos en el estudio un 69.6% tuvieron una determinación menor a 50 copias/mL, o indetectable, esto sumado a un 8.7% de los pacientes que tuvieron una carga viral menor de 500 copias/mL.

Se identificaron los efectos secundarios más relevantes relacionados con lopinavir/ritonavir, los cuales fueron en primer lugar la alteración metabólica representada por elevación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, para lo cual requirieron manejo terapéutico con fibratos y dieta baja en grasas, y se atribuyeron dichas alteraciones secundarias a factores individuales de los pacientes.

Contrario a lo esperado en estudios previos, en este estudio sólo en un 17%, hubo un incremento de las concentraciones de glucosa, en un rango de 101 a 125mg/dL, manteniéndose la mayoría con determinaciones en rangos normales.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio no presentaron variantes importantes de peso a diferencia de otros estudios donde se ha reportado pérdida de peso, y sólo en un paciente se observó lipodistrofia, efecto secundario reportado en estudios previos con inhibidores de la proteasa que consiste en cambios morfológicos corporales.

VII. REVISION BIBLIOGRAFICA.

Abott Laboratories. **Kaletra (lopinavir/ritonavir) package insert**. North Chicago, Illinois; 2000.

Arribas J, Pulido F, Delgado R y cols 2006. **Drug resistance outcomes. At 48 weeks in the OK04 trial: A comparative trial of single-drug maintenance therapy with Lopinavir/ritonavir vs triple therapy with Lopinavir/ritonavir**. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.

Arribas J, Pulido F, Delgado R y cols 2007. **Lopinavir/ritonavir monotherapy vs. lopinavi-/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV: Ninety-six week results of a randomized, controlled, open label, clinical trials (OK04 Study)**. 11th European AIDS Conference (EACS), Madrid, España. Octubre 24-27. Abstract PS 3/1.

Benson Constance A., Deeks Steven G, Scoot C y cols 2002. **Safety and antiviral activity at 48 weeks of Lopinavir/ritonavir plus Nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1 –infected protease inhibitor- experienced patients**. J Infect Dis; 185: 599–607.

Bini T, Casana M, Cicconi y cols 2006. **Long-term immunologic outcome in HAART-experienced subjects receiving Lopinavir/ritonavir**. AIDS Research and Human Retroviruses; 22: 1096-105.

Bongiovanni M, Chiesa E, Di Biagio A y cols 2005. **Use of lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients failing a first-line protease-inhibitor-containing HAART**. J Antimicrob Chemother; 55: 1003-7.

Cameron DW, Da Silva B, Arribas J y cols 2007. **Significant Sparing of peripheral lipoatrophy by HIV treatment with LPV//r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC**. 14th Annual Conference on retrovirus and opportunistic infections. February 25-28. Los Angeles California. Abstract 44LB.

- Canta F, Marrone R, Bonora S, D'Avolio A y cols 2005. **Pharmacokinetics and hepatotoxicity of Lopinavir/ritonavir in non-cirrhotic HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients.** J Antimicrob Chemother; 55: 280-1.
- Chihrin S, Antoniou T, Pharm D. y cols 2007. **Risk factors for grade 3–4 liver enzyme elevation in HIV and hepatitis C coinfectd patients on combination antiretroviral therapy.** AIDS Patient Care; 21: 468-478.
- Chiu YL, Klein CE, Woodward WC y cols 2007. **Lack of effect of gastric acid-reducing agents on the pharmacokinetics of Lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients.** AIDS Patient Care; 21:247-251.
- Chrysos George, Mikros Sotirios y cols 2007. **Alopecia induced by lopinavir plus ritonavir ther HIV patient (case reports).** J Drug Dermatol; Abstract 6: 911-13.
- Crommentuyn K.M.L., B. S. Kappelhoff, J. W. Mulder, y cols 2007. **Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients.** Br J Clin Pharmacol; 60: 378–389.
- Cvetkovic RS y Goa KL 2003. **Lopinavir/ritonavir a review of its use in the management of HIV infection.** Drugs ; 63: 769-802.
- Dicenzo R, Luque A, Larppanichpoonpho P y cols 2006. **Association of total bilirubin with indinavir and lopinavir plasma concentrations in HIV-infected patients receiving three different double-boosted dosing regimens.** J Antimicrob Chemother; 58: 393–400.
- Escobar I, Pulido F, Perez E y cols 2006. **Pharmacoeconomic analysis of a maintenance strategy with lopinavir/ritonavir monotherapy in HIV-infected patiente.** Enferm Infecc Microbiol Clin ;24: 490-4.
- Ford J, E. R. Meaden, P. G. Hoggard¹, M. Dalton, P. Newton, I. Williams, S. H. Khoo¹ and D. J. Back. 2003. **Effect of protease inhibitor-containing regimens on lymphocyte multidrug resistance transporter expression.** J Antimicrob Chemother 52: 354–358.
- Fox ZV, Geretti AM, Kjaer J y cols 2007. **The ability of four genotypic interpretation systems to predict virological response to ritonavir-boosted protease inhibitors AIDS.** 21: 2033-2042.

- Fredrick L., Woodward W.C., Stryker R, King M. and Bernstein B. 2007. **Safety of Kaletra as initial therapy: A combined analysis of phase II and III clinical trials.** 11th Annual European AIDS Conference in Madrid, España, 24-27 October.
- Ghosn J, Duvivier C, Tubiana R, y cols 2005. **Acute generalized exanthematous Pustulosis induced by HIV postexposure prophylaxis with Lopinavir/ritonavir.** Clin Infect Dis; 41:1360–1.
- Grubb JR., Dejam A, Voell J y cols 2006. **Lopinavir/ritonavir: Effects on endothelial cell function in healthy subjects.** J Infect Dis; 193: 1516–9.
- Hicks C, King MS, Gulick RM y cols 2004, **Long term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment naïve patients: 4 year follow up study.** AIDS; 18:775-779.
- Highleyman Liz, 2006. **Safety, efficacy and tolerability of protease inhibitor monotherapy using Lopinavir/ritonavir.** Eighth International Congress on Drug Terapy in HIV Infection. Nov 12-16, Glasgow, Reino Unido.
- Highleyman Liz, 2007. **Lopinavir/ritonavir Monotherapy is Effective for some patients, but Once-daily dosing can be Risky without Optimal Adherence.** 11th European AIDS Coference, Madrid España Octubre 24-27, 2007.
- Isaac A, Taylor S, Cane P, Smit E. y cols 2004. **Lopinavir/ritonavir combined with twice-daily 400 mg indinavir: pharmacokinetics and pharmacodynamics in blood, CSF and semen.** J of Antimicrob Chemother, 54: 498–502.
- Kaplan S y Hicks CB 2005. **Safety and antiviral activity of Lopinavir/ritonavir-based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.** J Antimicrob Chemother; 56: 273–276.
- Lafeuillade A, Hittinger G, Philip G, Lambry V, Jolly P, Poggi C 2004. **Metabolic evaluation of HIV-infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir (Kaletra).** HIV Clin Trials; 5: 392-8.
- Lee GA, Joan CL, Aweeka F y cols 2006. **Single-Dose Lopinavir-Ritonavir Acutely Inhibits Insulin-Promedioted Glucose Disposal in Healthy VolunTERS.** Clin Infect Dis; 43:658–660.

- Manavi K, McDonald A, Al-Sharqui A 2007. **Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine.** AIDS. 21:643-645.
- Martínez Esteban, Domingo Pere y cols. 2004. **Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains Lopinavir-ritonavir.** Clin Infect Dis; 38:1017-23.
- Masquelier B, Breilh D, Neau D y cols. 2002. **Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to Lopinavir/ritonavir containing therapy in protease inhibitor experienced patients.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 46: 2926-2932.
- Mendoza C, Martin-Carbonero L, Barreiro P, y cols 2002. **Salvage treatment with lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients failing all current antiretroviral drug families.** HIV Clin Trials; 3:304-9.
- Mona Loutfy, MD, MPH,¹ Janet Raboud, PhD,^{2,3} Courtney Thompson 2003. **Clinical impact of double protease inhibitor boosting with Lopinavir/ritonavir and amprenavir as part of salvage antiretroviral therapy.** HIV Clin Trials; 4:301–310.
- Montes ML, Pulido F, Barros C y cols 2005. **Lipid disorders in antiretroviral-naive patients treated with lopinavir/ritonavir based HAART: frequency, characterization and risk factors.** J Antimicrob Chemother; 55: 800–804.
- Oldfield Vicki and Plosker Greg L 2006. Adis International Limited, Auckland, New Zealand **Lopinavir/Ritonavir A Review of its Use in the Management of HIV Infection.** Drugs; 66: 1275-99.
- Panagopoulos P, Tsiodras S, Antoniadou A y cols 2006. **Efficacy and safety of an antiretroviral combination regimen including either efavirenz or lopinavir–ritonavir with a backbone of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors.** Clin Microbiol Infect; 12:486-489.
- Pinola M, Carosi G, Di Perri y cols 2007. **LPV/r based 2 drug HAART vs LPV/r-based 3-drug HAART: Comparable virological efficacy and tolerability in HIV-1-infected naive subjects (Kalead-1 study) - 48-week results.** 4th International AIDS Society

Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, July 22-25, 2007. Sydney, Australia. Abstract (poster) WEPEB035.

Rode Richard A., Podsadecki Thomas J. 2007. **Predictors of persistence with lopinavir/ritonavir soft-gelatin capsule based antiretroviral regimens.** 45th Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. 4-7 October, San Diego CA, EUA.

Salas A, Puigventós F, Boronat A, 2002. **Lopinavir/Ritonavir, Informe para la Comisión de Infecciones del HUSD,** Unidad Enfermedades Infecciosa.

Seminari E, Gentilini G, Galli L y cols 2005. **Higher plasma lopinavir concentrations are associated with a moderate rise in cholestasis markers in HIV-infected patients.** J Antimicrob Chemother; 56:790-2.

Soto Ramirez LE, Mendez J, Hernández Tepichín G y cols. 2005. **Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH.** Tercera Edición México 2007.

Staszewski Scholomo, Babacan Errol, Stephan Christoph y cols 2006. **The LOPSAQ study: 48 week analysis of a boosted double protease inhibitor regimen containing lopinavir/ritonavir plus saquinavir without additional antiretroviral therapy.** J Antimicrob Chemother, 58:1024–1030.

Yan Q, Hruz PW 2005. **Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal.** J Acquir Immune Defic Syndr; 40:398-403.

VIII. ABREVIATURAS Y SIMBOLOS

>	Mayor de.
<	Menor de.
ARV	Antiretroviral..
AUC	Area bajo la curva.
ABC	Abacavir.
AZT	Zidovudina.
CD4	Linfocitos CD4
CL/F	Aclaramiento oral aparente.
CV	Carga viral.
CYP	Citocromo P450.
DDI	Didanosina
dL	Decilitro.

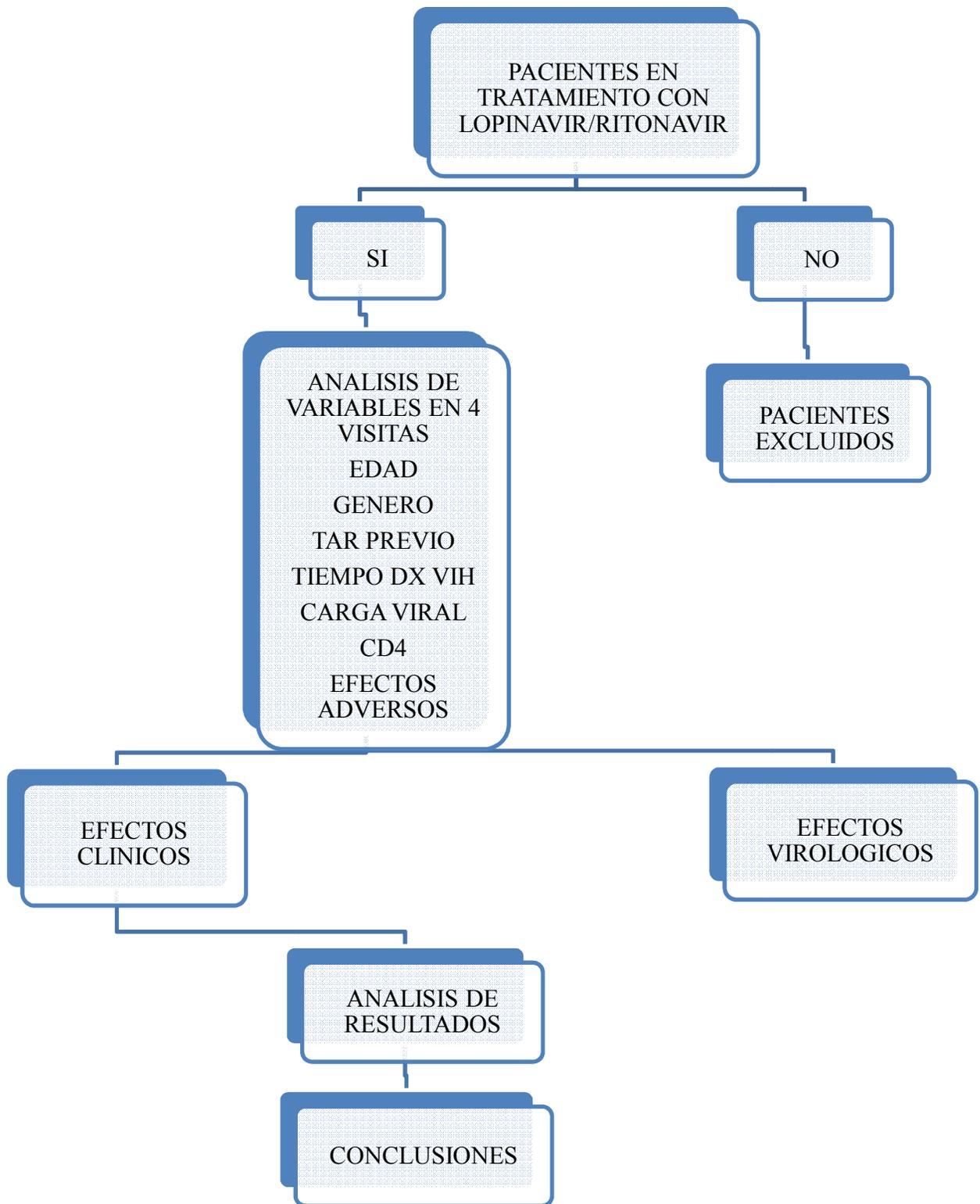
EFV	Efavirenz
FDA	Food and drugs administration
.	
FTC	Emtricitabina
GAA	Glucoproteína ácida alfa-1.
HOMA	Homeostasis model assessment.
IO	Infecciones oportunistas.
IP	Inhibidores de Proteasa.
ITRAN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa Análogo nucleósido.
ITRANN	Inhibidores de Transcriptasa Reversa no Análogos nucleósido.
mg	Miligramos.
µg	Microgramos
RNA	Acido ribonucleico
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

TARAA

Terapia Antirretroviral Altamente Activa.

VIH

Virus de la inmunodeficiencia humana.



ANEXOS

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PROTOCOLO DE INVESTIGACION- EL PACIENTE ACEPTA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION.

Sr(a). _____ (Nombre y apellidos) de ____ años de edad, con domicilio en _____ en calidad de _____ (representante legal, familiar o allegado) de Sr(a) _____ (Nombre y dos apellidos de la paciente) declaro que la Dra. Graciela Vargas Ruíz me ha explicado en que consiste la investigación a realizar y la importancia que tiene para los pacientes que cursamos con VIH-SIDA, el seguimiento y evaluación del tratamiento establecido para establecer en el futuro mejores esquemas ARV, de tal modo que se logre mejorar las condiciones de vida. Me comprometo a manifestar cada uno de los síntomas que presente y someterme a estudios necesarios de laboratorio y gabinete cuando sean requeridos para poder alcanzar mejor respuesta inmunológica.

En mi caso las pruebas diagnosticas que sean elegido son _____

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Y en tales condiciones CONSIENTO que se me realice el estudio propuesto en _____ (lugar y fecha).

Médico

Paciente
