

Lopinavir:
eficacia duradera
y seguridad
sin precedentes



PROGRAMA

Moderadores

Dr. José R. Arribas

(Hospital la Paz, Madrid).

Dr. Vicente Soriano

(Instituto de Salud Carlos III, Madrid).

Ponencias

Investigación y desarrollo farmacéutico de Abbott Laboratories en el VIH (**Dr. Eugene Sun**, Director del Antiviral Venture de Abbott Laboratories). **PAG 4**

Persiguiendo la durabilidad (**Dr. Dale Kempf**, Director del Grupo de Investigación Farmacéutica, Abbott Laboratories). **PAG 6**

Lopinavir, resultados clínicos en pacientes "naive" (**Dr. José R. Arribas**, Hospital la Paz, Madrid). **PAG 10**

Lopinavir, resultados clínicos en pacientes pretratados (**Dr. Vicente Soriano**, Instituto de Salud Carlos III, Madrid). **PAG 13**

Revisión sobre la seguridad de Lopinavir (**Dr. Barry Bernstein**, Director Médico Asociado, Antiviral Venture de Abbott Laboratories). **PAG 16**

Retos en el tratamiento antiretroviral (**Dr. Eugene Sun**, Director del Antiviral Venture de Abbott Laboratories). **PAG 19**

Apuntes sobre VIH es una publicación de
Abbott Laboratories, S.A.

Josefa Valcárcel, 48 • 28027 Madrid

Tel: 91 337 52 00 • Fax: 91 337 53 06

Edita: **Ibáñez & Plaza Asociados, S.L.**

Bravo Murillo, 81 • 28003 Madrid

Tel: 91 337 52 00 • Fax: 91 337 53 06

Imprime: **María Angeles Mollejo**

Lopinavir: Eficacia duradera y seguridad sin precedentes

"PLANIFICAR PARA EL ÉXITO,
NO PARA EL FRACASO:
UN NUEVO ENFOQUE DE LA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL"



MESA DE PONENTES INTEGRADA POR LOS DOCTORES DALE KEMPF, EUGENE SUN, BARRY BERNSTEIN, JOSE R. ARRIBAS Y VICENTE SORIANO.

Una durabilidad sin precedentes en el tratamiento antirretroviral, tanto en pacientes "naive" como en pretratados, basada en una barrera farmacológica y genética muy alta, junto a una gran potencia y un excelente perfil de seguridad, son las virtudes básicas de Lopinavir, (anteriormente llamado ABT-378 y aprobado desde el pasado mes de septiembre por la FDA bajo el nombre de Kaletra). Así lo destacaron de manera coincidente los investigadores y clínicos que participaron en el simposio de Abbott Laboratories el 18 de enero de 2001 en Madrid, con asistencia de dos centenares de especialistas.

El Dr. Eugene Sun, que inició el turno de ponencias, explicó que la decisión de Abbott a la hora de emprender la investigación y desarrollo de un inhibidor de proteasa de nueva generación fue asumir el reto que presentaban los fármacos hasta entonces disponibles, por su inadecuada potencia, efectos adversos e inconveniencia para el pacien-

te, con el consiguiente menoscabo en el nivel de cumplimiento.

El Dr. Dale Kempf describió los conceptos de cociente de inhibición y barrera genética, como predictores y determinantes de la potencia y de la durabilidad de la acción del fármaco, respectivamente. Destacó que en Lopinavir ambos parámetros registran un alto nivel, por lo que el nuevo IP ofrece evidencia de actividad contra virus con sensibilidad reducida >40 veces, mostrando un alto cociente de inhibición, sobre todo en pacientes "naive" a tratamiento; y también una alta barrera farmacológica a la resistencia del virus. Subrayó que a lo largo de más de un año de terapia no se ha observado resistencia en individuos no tratados previamente, lo que se traduce en la más alta durabilidad conocida en el tratamiento a pacientes "naive".

Los resultados de los ensayos clínicos desarrollados con este tipo de pacientes, no tratados previamente con antirretrovirales, fueron expuestos por el Dr. José Ramón Arribas. A las 108 semanas, Lopinavir sigue ejerciendo una actividad antiviral potente y sostenida, independientemente de la carga viral basal y una buena tolerabilidad. "Lopinavir –señaló– representa un avance, reuniendo ventajas de los IPs tradicionales y los NNRTI, ya que aún características de ambos grupos: es simple de usar, su toxicidad es baja, posee una barrera farmacológica alta junto a una barrera genética también elevada y su potencia es muy grande."

El Dr. Vicente Soriano analizó los resultados clínicos en pacientes pretratados y aportó a su exposición los datos parciales disponibles sobre 60

pacientes de su centro en el programa de acceso expandido; todos en situación muy comprometida por múltiples fracasos a antirretrovirales. En esta serie más del 50% han respondido al tratamiento, y la respuesta buena al fármaco es tanto más pronunciada cuanto menos pretratados han sido los pacientes.

La seguridad de Lopinavir fue destacada en la exposición del Dr. Barry Bernstein sobre la base de los datos de los ensayos de fase II y III. En ellos se aprecia una muy reducida tasa de abandonos en pacientes "naive", tasa algo más elevada pero todavía muy baja en los pacientes pre-tratados con antirretrovirales.

En una nueva intervención-resumen, el Dr. Eugene Sun hizo hincapié en que con Lopinavir se han conseguido las metas de durabilidad y tolerabilidad que se buscaban y destacó, a la luz de la experiencia acumulada a través de los numerosos estudios ya realizados, que el uso de Lopinavir como inicio ofrece una mayor durabilidad global que su uso como rescate.

**Tras más de un
año de terapia
no se ha
observado
resistencia en
individuos
no tratados
previamente**



Investigación y desarrollo farmacéutico de Abbott Laboratories en el VIH

DR. EUGENE SUN

Director del Antiviral Venture . Abbott Laboratories

El compromiso especial de Abbott Laboratories en la investigación sobre el VIH registra una serie de hitos que precedieron varios años al desarrollo de Lopinavir:

- 1985. Primera aportación de Abbott al área del VIH con el test de anticuerpos del VIH.
- 1987: Comienza el programa de investigación de la proteasa del VIH.
- 1992: Abbott testa su primer inhibidor de proteasa, ABT-77003.
- 1993: Nuevo intento en el área terapéutica con otro IP, el ABT-80987.
- 1994: Ritonavir accede a la clínica. Se dispone ya de valiosos conocimientos para el desarrollo de futuros fármacos.
- 1995: Se consigue desentrañar muchas incógnitas, particularmente en torno a la dinámica del VIH. Por primera vez empieza a disponerse de herramientas para determinar la cantidad de virus circulante en la sangre del paciente con VIH. Comienzan a administrarse en fase III potentes fármacos, los inhibidores de

proteasa, capaces de reducir rápidamente altos niveles de carga viral. El conocimiento de la naturaleza de las interacciones en el complejo enzimático P450 posibilita el desarrollo de la potenciación farmacocinética de los IPs por Ritonavir (Fig. 1). Se observa la acumulación secuencial de mutaciones de la proteasa del VIH y su relación con los niveles de fármaco.

- 1996: Ritonavir ofrece los primeros datos de alta eficacia en términos de supervivencia en un amplio ensayo controlado de Fase III, randomizado frente a placebo, doble ciego, en pacientes con enfermedad avanzada (Fig. 2).

LA RESPUESTA A UN RETO

El desarrollo clínico de ABT-378 comenzó también en 1996. Se trata del cuarto IP que ha centrado la investigación de Abbott en este campo desde 1987. Podría preguntarse por qué el laboratorio emprende la investigación de un nuevo IP precisamente en una época en que los niveles de morbi-mortalidad en el SIDA estaban siendo drásticamente reducidos por estos antirre-

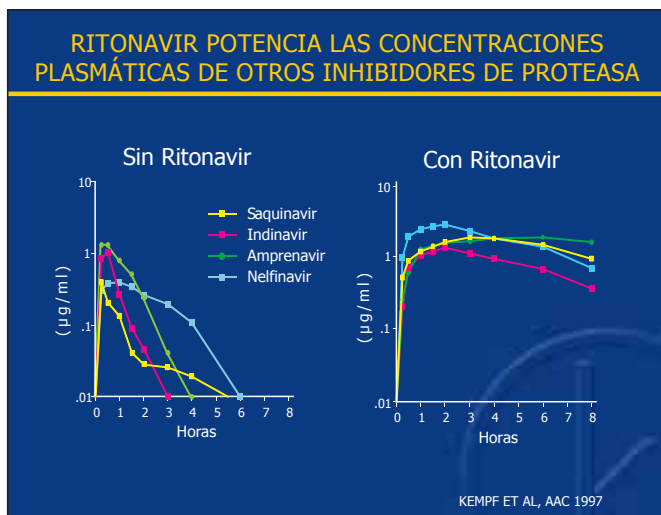


FIG. 1

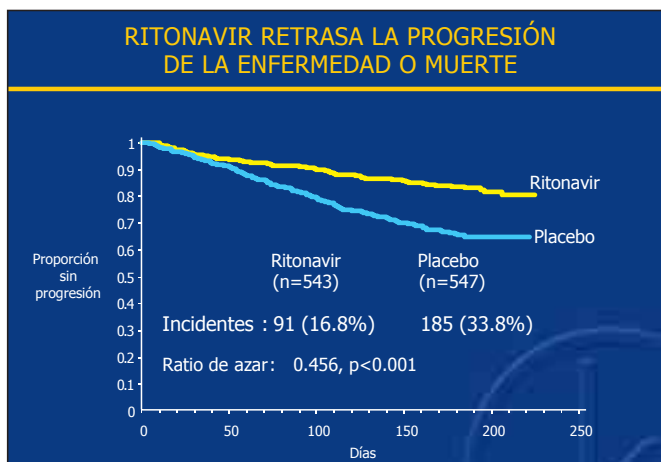


FIG. 2



Persiguiendo la durabilidad de la terapia

DR. DALE KEMPF

Director del Grupo de investigación Farmacéutica . Abbott Laboratories



Como ha expuesto el Dr. Sun, creemos que hay varios elementos clave para entender el concepto de durabilidad, elementos que ciertamente pueden mejorarse para conseguir que esa durabilidad sea mayor: adhesión, cociente de inhibición y barrera genética. La adhesión al tratamiento es obviamente de gran importancia, pero en mi exposición no voy a abordar este factor, sino que voy a centrarme en los otros dos.

El cociente de inhibición o IQ es un cálculo de la potencia del fármaco en el paciente. Nosotros preferimos utilizar la relación de los niveles valle en plasma o concentraciones mínimas en la sangre del

paciente con la EC_{50} determinada en el tubo de ensayo, para calcular este cociente de inhibición o potencia del fármaco.

En tercer lugar tenemos el concepto de barrera genética a la resistencia, que equivale al número de mutaciones o cambios que el virus tiene que desarrollar para superar al fármaco en el paciente.

Por supuesto, los tres factores están interrelacionados. Por ejemplo, ante un fármaco dotado de gran potencia, que elimina el virus completamente, no deberíamos estar preocupados por el desarrollo de mutaciones del virus. Pero, como sabemos, los pacientes no son cumplidores al cien por cien, y

por ello durante los periodos de no adhesión, debemos empezar a preocuparnos sobre si el virus empezará a replicarse, si inmediatamente comenzará a producir resistencia o quizás no.

COCIENTE DE INHIBICIÓN (IQ): IMPORTANTE PREDICTOR

Hablemos con algún detalle del cociente de inhibición (IQ), pues pensamos, como ya he dicho, que es un importante predictor de la potencia del fármaco en el paciente. El IQ representa la relación entre la exposición al fármaco y la sensibilidad a dicho fármaco que muestra un patógeno. Para los IPs el IQ

se define como el resultado de dividir la concentración valle por la IC_{50} o EC_{50} , como se las denomina indistintamente. Se trata de un modelo para comprender la actividad "in vivo" de los IPs y estamos ensayando modos de testar este modelo utilizando métodos científicos. Aunque se pueden usar la EC_{50} o la EC_{95} , nosotros preferimos la EC_{50} por ser el parámetro establecido más preciso para los fármacos (Fig. 1).

Un modo de comprobar la relevancia clínica de este modelo, es preguntarse cuál sería la respuesta en pacientes con muy diferentes IQ entre ellos. Concretamente la pregunta sería si aquellos pacientes

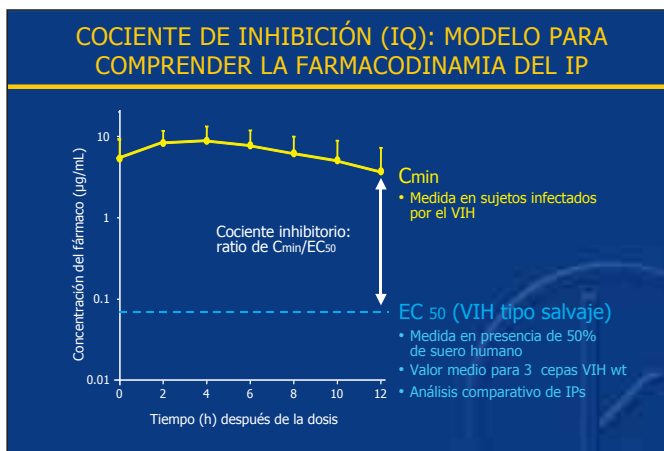


FIG. 1

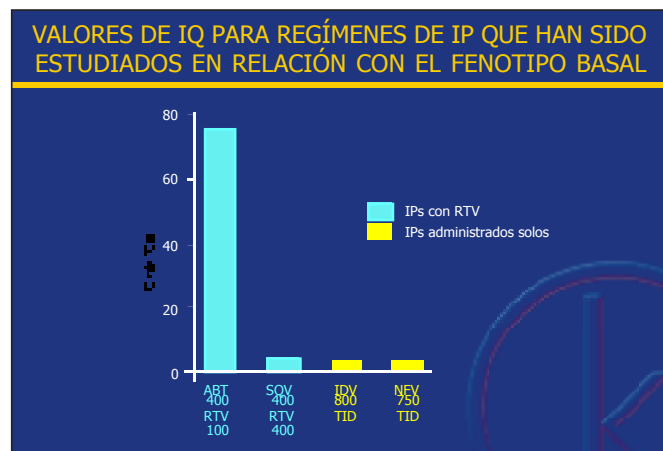


FIG. 2

que tienen IQ más reducido evolucionan peor que quienes presentan un IQ más amplio. En caso afirmativo, ello proporcionaría validación clínica al modelo. Este enfoque concreto ha sido usado en la actualidad y puede ser aplicado de modo retrospectivo a diferentes regímenes terapéuticos. En este sentido, disponemos de información acerca de la respuesta a la terapia en al menos cuatro o cinco regímenes con IPs, que presentan muy diferente IQ. (Fig. 2). En primer lugar, tenemos regímenes con un solo IP, Indinavir y Nelfinavir, y el régimen dual de IPs, Ritonavir más Saquinavir. A los tres regímenes se les supone un IQ relativamente bajo según este modelo: los valores son de 4 veces o menos. Todos estos regímenes han sido examinados en pacientes pre-tratados con IP. Si el modelo de IQ es acertado, podría predecirse diferencia en la respuesta dependiendo de que el IQ sea <4 veces o de que sea >4 veces.

Si nos fijamos en el régimen terapéutico con Lopinavir en pacientes pre-tratados con IP (Estudio M97-765), observaremos que no hay asociación entre la respuesta y un cambio de 4 veces en la sensibilidad basal del virus. Y entendemos que ello se debe a que los niveles valle de ABT-378 se mantienen como promedio en torno a 75 veces por encima de la EC₅₀ para el virus tipo salvaje. Un cambio de 4 veces en la sensibilidad a ABT-378 reduciría la relación de IQ desde alrededor de 80 hasta alrededor de 20, lo que todavía es un IQ muy alto. Por lo que no es extraño que no hayamos observado disminución en la respuesta cuando la sensibilidad basal cambia sólo 4 veces.

Para definir realmente qué cambio llega a impactar en la respuesta a Lopinavir hemos examinado esta respuesta en pacientes multitratados

Lopinavir es activo en pacientes con virus de sensibilidad reducida >40 veces, lo que concuerda estrechamente con la predicción del cociente de inhibición

dos con varios IPs (Fig. 3). En el ensayo observamos distinta sensibilidad en los virus basales. En el primer grupo los virus eran sensibles a Lopinavir y la predicción del modelo IQ era que estos pacientes responderían bien a la terapia porque el IQ era alto. En el segundo grupo de pacientes la sensibilidad

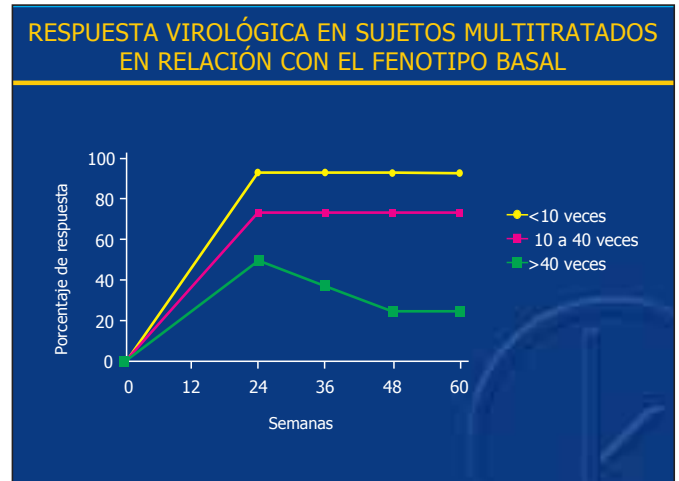


FIG. 3

era más pequeña y era de esperar que responderían en cierta medida peor que los primeros. En tercer lugar, había un grupo con virus altamente resistentes que se aproximaban o incluso superaban la concentración valle, de modo que era de suponer que el IQ en este caso sería muy bajo. La respuesta, al

cabo de 60 semanas, en los pacientes cuyos virus basales tenían sensibilidad reducida <10 veces fue muy buena (más del 90%); los de la franja media (sensibilidad reducida entre 10-40 veces) tuvieron una respuesta intermedia; y los pacientes con virus de sensibilidad reducida más de 40 veces reaccionaron peor.



FIG. 4



Lopinavir levanta una alta barrera farmacológica a la resistencia del virus en pacientes "naive", de modo que la terapia con este fármaco ofrece un mejor margen de perdón que la terapia con Nelfinavir



FIG. 5

El análisis demuestra que, pese a las diferencias, Lopinavir es activo en pacientes con virus de sensibilidad reducida más de 40 veces. Ello de nuevo concuerda estrechamente con la predicción del cociente de inhibición, porque podrá calcularse que un paciente con virus de sensibilidad reducida 40 veces tendrá por término medio un IQ de 2 o menor. Esto proporciona de nuevo un buen apoyo clínico para el modelo IQ.

Como resumen de lo expuesto acerca del cociente de inhibición podemos subrayar que:

- El IQ es un modelo para comprender la actividad "in vivo" de un IP.
- Con diferentes regímenes de IP, el IQ es factor predictivo de la respuesta clínica.
- Lopinavir ofrece evidencia de actividad contra virus con sensibilidad reducida más de 40 veces.
- Lopinavir muestra un alto cociente

de inhibición en paciente "naive" a tratamiento.

UNA BARRERA DIFÍCIL DE ESCALAR

Comentaremos seguidamente también con cierto detalle el concepto de barrera genética a la resistencia. El primer parámetro importante para establecerla es la cantidad de resistencia de un virus sobre la base del número de mutaciones que tiene. La barrera está determinada en primer lugar por el tamaño de los escalones (cuánta resistencia produce cada mutación) y al mismo tiempo por el valor de las concentraciones valle.

En este modelo podemos imaginar varios escenarios diferentes (Fig. 4). Por ejemplo, pensemos en un fármaco frente al cual el virus produce solamente un pequeño nivel de resistencia para cada

mutación, como ocurre con la mayoría de los IPs. Pero si el IP tiene un nivel valle relativamente bajo, la barrera genética va a ser también relativamente baja. Por el contrario, un fármaco puede tener un nivel valle alto, pero si cada mutación produce un cambio muy amplio en la sensibilidad a ese fármaco, entonces la barrera genética será de nuevo muy pequeña y sólo necesitará una o dos mutaciones para superarlo. Este caso es típico de la clase NNRTI.

Pero si consideramos el caso de un ARV con cambios relativamente modestos en la sensibilidad para cada mutación y altos niveles plasmáticos, podremos predecir que la barrera genética será muy alta. Y éste pensamos que es el caso de Lopinavir, como demuestran las evidencias que poseemos al respecto. Si examinamos la evolución de los

pacientes que comienzan terapia con Lopinavir, tras haber sido tratados con IP y haber acumulado algunas mutaciones en dicho tratamiento, puede predecirse de acuerdo con el modelo de la barrera genética que, si el virus no está suprimido, evolucionará con relativa facilidad por la "escalera", superará al fármaco y se hará resistente también a Lopinavir. Un dato aislado a citar, en relación con un sujeto que fracasó al rescate con Lopinavir + Nevirapina, es que dicho sujeto consiguió recuperar niveles indetectables de virus al cabo de 6 meses con una nueva terapia combinada: Amprenavir/Ritonavir + Abacavir y D4T. Lo que indica que incluso en casos concretos de fracaso con Lopinavir, existiría alternativa de rescate.

Pero la auténtica y clara evidencia de lo que significa la barrera genética se observa en pacien-

tes "naive" al tratamiento antirretroviral. En los pacientes que se inician con Lopinavir con virus situados al pie de la "escalera", estos virus van a tener mucha dificultad en ascender hasta el nivel valle del fármaco, incluso aunque la replicación viral no esté completamente suprimida (Fig. 5). De hecho, los resultados de los estudios de fase III no reflejan hasta el momento ningún caso de desarrollo de resistencia en los casi 400 individuos "naive" a antirretrovirales tratados con Lopinavir.

LOPINAVIR, MEJOR COMO INICIO

Todo esto nos lleva a plantear una cuestión práctica y muy decisiva: ¿cuál es la mejor estrategia para maximizar globalmente la durabilidad del tratamiento? La primera opción sería comenzar con Lopina-

vir como terapia de primera línea y mantenerla. La segunda consistiría en comenzar con otro régimen de IP como primera línea y reservar Lopinavir para rescate tras fracaso virológico.

Trataríamos de contestar a la cuestión mediante un análisis retrospectivo de los datos de dos ensayos de fase II. El primero (M97-720) es un estudio de pacientes "naive" que comenzaron tratamiento con Lopinavir. El segundo (M97-765) analizó un grupo de pacientes cuya terapia de inicio fue con otro IP y a los que se reservó Lopinavir para rescate por fracaso virológico. ¿Cuál de estos dos enfoques consiguió mayor durabilidad en la respuesta? La comparación entre la durabilidad del primer régimen (Lopinavir como IP de inicio) frente a la del segundo (duración del régimen con otro

IP + duración de Lopinavir en rescate) muestra claramente una superioridad del régimen con Lopinavir como IP de inicio (Fig. 6). La explicación está, una vez más, en la barrera genética: **si comenzamos con Lopinavir, va a ser muy difícil que el virus escale hasta el tope del nivel valle; pero si comenzamos con otro IP, el virus acumulará resistencias con las que superará el nivel valle de este fármaco, y tal acumulación situará al virus mucho más cerca del nivel valle de Lopinavir cuando se adopte la terapia de rescate**, comprometiendo seriamente la duración de este segundo tratamiento.

En resumen, puede afirmarse que Lopinavir levanta una alta barrera farmacológica a la resistencia del virus en pacientes "naive", de modo que a lo largo de más de un año de terapia no se ha observado resis-

tencia en individuos no tratados previamente. Concuere con este hecho la constatación de que la terapia con Lopinavir ofrece un mejor margen de perdón que la terapia con Nelfinavir. Por otra parte, también está comprobado que esta barrera genética de Lopinavir se reduce significativamente en pacientes pretratados con IP. Por último, hay que subrayar que Lopinavir proporciona la más alta durabilidad conocida en el tratamiento a pacientes "naive".

Si comenzamos con otro IP, el virus acumulará resistencias con las que superará el nivel valle de este fármaco, y tal acumulación situará al virus mucho más cerca del nivel valle de Lopinavir cuando se adopte la terapia de rescate

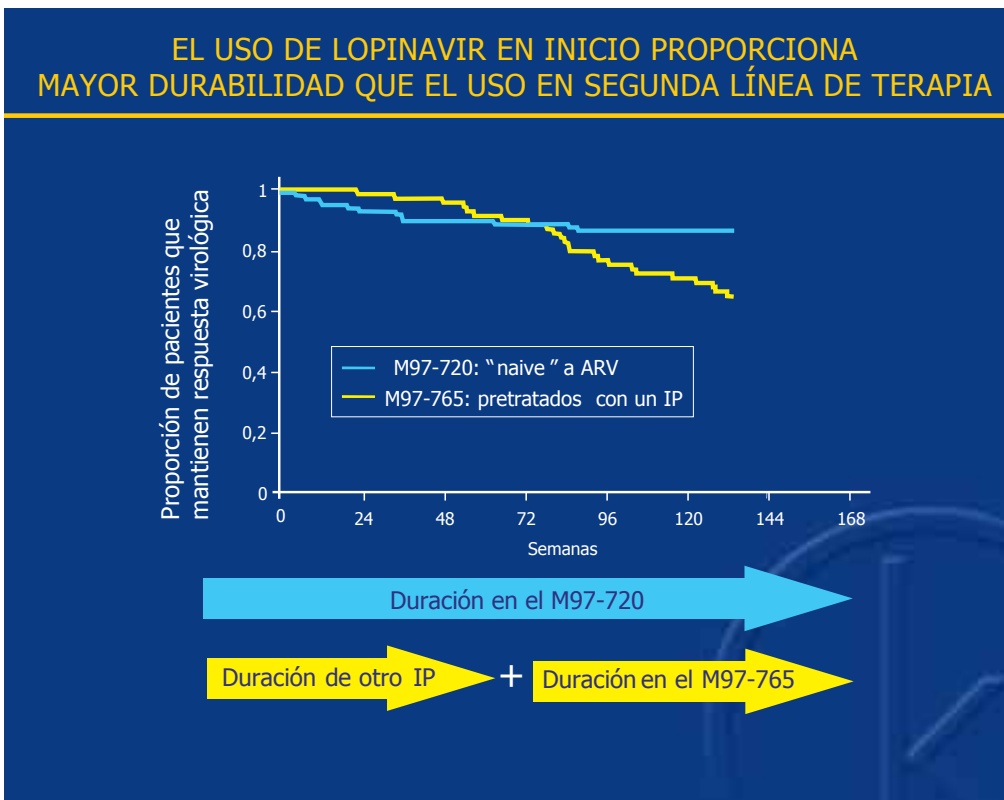


FIG. 6



Lopinavir: resultados clínicos en pacientes "naive"

DR. JOSE RAMÓN ARRIBAS
Hospital La Paz. Madrid



Antes de entrar en materia, tal vez sea interesante recordar que Lopinavir se presenta en coformulación en cápsulas, cada una de las cuales contiene 133'3 mg de Lopinavir y 33'3 mg de Ritonavir. La dosis habitual consiste en tres cápsulas cada 12 horas con el desayuno y con la cena. En esta combinación ABT-378 (Lopinavir) ejerce todo el efecto antiviral, mientras Ritonavir a esta dosis ejerce sólo un efecto de potenciador farmacocinético, para aumentar los niveles plasmáticos de Lopinavir.

Se han realizado dos ensayos clínicos con Lopinavir en población de pacientes "naive". Uno es el ensayo fase II 720 y el otro fase III 863. Del ensayo 720 disponemos ya de resultados a las 108 semanas. Un primer grupo incluido en este estudio recibió Lopinavir en monoterapia durante 3 semanas. Estos pacientes, un grupo reducido de 32, que recibieron sólo Lopinavir en monoterapia han evolucionado igual de bien que el resto de los incluidos en el estudio: no han generado resistencias y han experimentado una caída de carga viral muy similar a los pacientes que fueron tratados con terapia triple desde el principio.

Al cabo de 3 semanas se ran-

domizó a los pacientes a recibir 200 mg de Lopinavir y 100 mg de Ritonavir 2 veces al día o 400 mg de Lopinavir y 100 mg de Ritonavir 2 veces. El día 22 a los dos grupos se les añadió D4T y 3TC. Cuando se hubo analizado la seguridad y la eficacia de este primer grupo de pacientes, se reclutó un segundo

grupo más numeroso, de 68 pacientes, los cuales recibieron ya desde el principio terapia triple con D4T+3TC y les randomizó a recibir Lopinavir 400 mg, Ritonavir 100 mg dos veces al día o Lopinavir 400 mg, Ritonavir 200 mg dos veces al día. Al cabo de la semana 48 se decidió que la mejor dosis para

seguir en desarrollo clínico era la dosis de 400 mg de Lopinavir, con 100 mg de Ritonavir dos veces al día, que es lo que actualmente tienen las cápsulas que estamos utilizando de Lopinavir (Fig. 1).

La carga viral basal era muy notable, casi 100.000 copias/ml (5 log), con un rango entre 3'7 y 6 log.

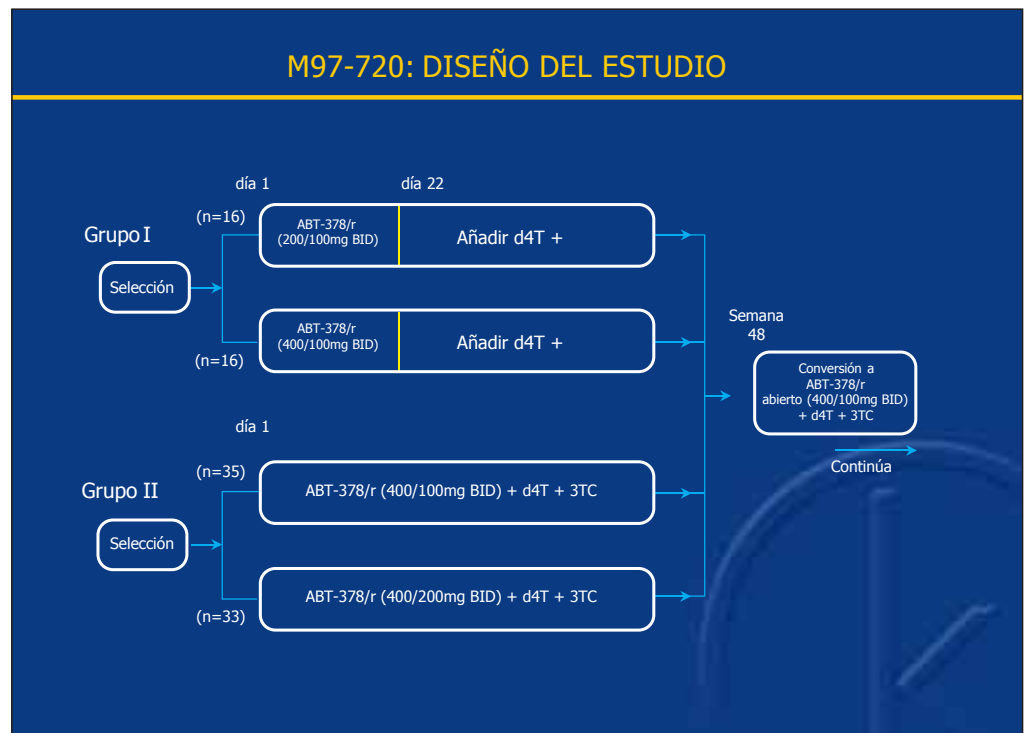


FIG. 1

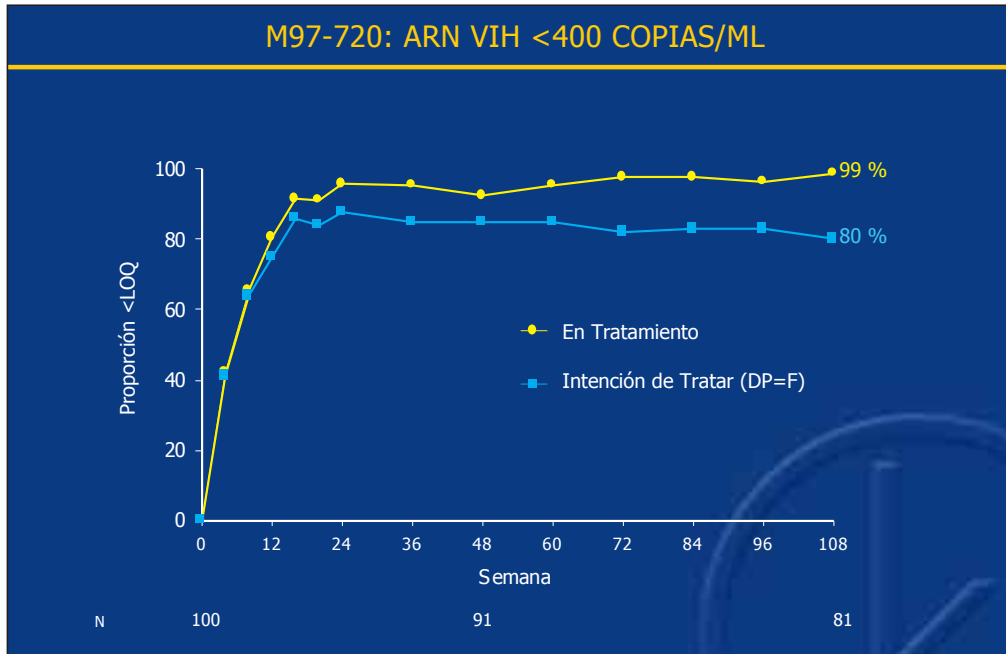


FIG. 2

La media de CD4 era de 338, pero con una amplia variabilidad. A las 108 semanas, de los 100 pacientes reclutados 15 habían abandonado el ensayo, pero hay que subrayar que los abandonos relacionados con el fármaco de estudio fueron sólo 3 (3%): uno por aumento de transaminasas, uno por diarrea, y un tercero por artralgias. La eficacia antirretroviral fue similar con las distintas pautas de dosificación, pero la que mejor perfil de seguridad y de

eficacia demostró fue la de 400-100 y por ello se la eligió para un futuro desarrollo clínico.

En cuanto a los resultados de eficacia, un 99% de los pacientes por tratamiento observado a las 108 semanas permanecían con cargas virales de <400 copias/ml. En el análisis por intención de tratar el porcentaje es de 80% (Fig. 2). Si se utiliza un límite de indetectabilidad más exigente (<50 copias/ml), los porcentajes siguen siendo muy res-

petables: 92% por análisis en tratamiento y 78% por intención de tratar (datos perdidos = fracasos). Prácticamente todos los sujetos (con una única excepción) que empezaron con cargas virales de <100.000 copias llegaron a <50 copias en el periodo que va hasta las 24 semanas. Sin embargo, los pacientes que empezaron con cargas virales de más de 100.000 copias tardaron más tiempo en alcanzar la indetectabilidad: 8 necesitaron entre 24 y

48 semanas, 3 entre 48 y 72 y una excepción todavía más de 72 semanas. La conclusión es que la eficacia es similar con cargas virales altas, pero los pacientes con cargas virales más elevadas tardan más tiempo en alcanzar indetectabilidad.

En esta cohorte los pacientes reclutados experimentaron una reconstitución inmunológica sustancial: la media de cambio desde la basal del recuento de CD4 se aproximó a las 300 células por milímetro cúbico (Fig. 3).

Los efectos adversos serán analizados en detalle por el doctor Berstein. Me limitaré a señalar que el efecto adverso principal fue la diarrea (un 24% de los pacientes). Pero, según mi experiencia clínica, no se trata de una diarrea severa. Puede hablarse de dos o tres deposiciones diarias, que habitualmente no requieren tratamiento con anti-diarreicos.

Las conclusiones indican que a las 108 semanas de este estudio ABT-378/Ritonavir (Lopinavir/r)

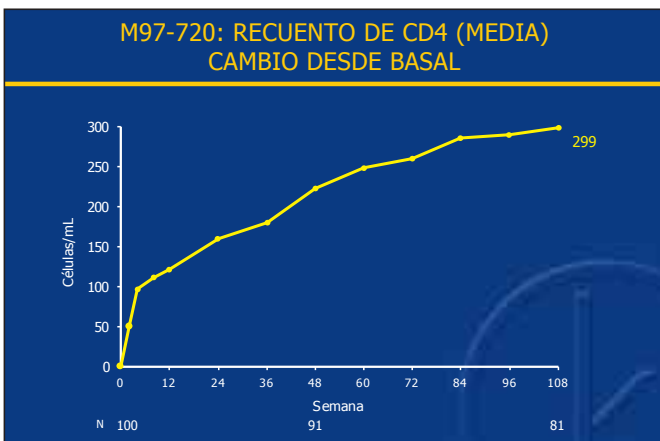


FIG. 3

Lopinavir fue muy bien tolerado: solo 3 de 100 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos



muestra una actividad antiviral potente y sostenida en pacientes "naive" a antirretrovirales, independientemente de la carga viral basal. El porcentaje de pacientes con menos de 400 copias es el 99% por análisis en tratamiento y 80% por intención de tratar. Lopinavir fue muy bien tolerado: solo 3 de 100 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos.

ESTUDIO M98-863: LOPINAVIR VS. NELFINAVIR

La máxima evidencia de actividad antiviral de un fármaco anti-VIH proviene de los estudios en fase III comparativos. El 863 es un estudio randomizado, doble ciego, que compara eficacia y seguridad de Lopinavir + D4T/3TC con Nelfinavir + D4T/3TC en una población de pacientes "naive" a antirretrovirales (n=326 y 327, respectivamente). Se dispone de datos a 48 semanas.

Una de las servidumbres de los ensayos clínicos doble ciego es que hay que enmascarar el fármaco que el paciente no está tomando. De modo que en este estudio, como había que enmascarar Nelfinavir o Lopinavir, los pacientes tenían que recibir 19 pastillas diarias, lo que da idea de las dificultades de cumplimiento que tuvieron algunos pacientes y sirve para poner en perspectiva los resultados de eficacia resultantes. A la semana 48 el porcentaje de abandono registra un 17% en el grupo de Lopinavir y un 24% en el grupo de Nelfinavir, pero los pacientes que tuvieron que abandonar el estudio por efectos adversos relacionados con el fármaco constituyen un escaso porcentaje, muy parecido al del estudio anterior, un 2%. **El fracaso virológico fue de un 1% en el grupo de Lopinavir vs. un 9% en el grupo de Nelfinavir.** De nuevo el efecto adverso más frecuente fue la

diarrea: 16% en Lopinavir, 17% en Nelfinavir, pero de una forma estadísticamente significativa más pacientes en el grupo del Nelfinavir necesitaron fármacos anti-diarréicos que en el grupo de Lopinavir.

En cuanto a eficacia, entendida como porcentaje de pacientes con menos de 400 copias por tratamiento observado a 40 semanas, hay una diferencia estadísticamente significativa a favor de Lopinavir frente a Nelfinavir (94% vs. 83%) en tratamiento observado (Fig. 4). En intención de tratar (datos perdidos = fracasos), de nuevo hay una diferencia significativa a favor de Lopinavir (75% con menos de 400 copias frente a 63% en el grupo de Nelfinavir). Los pacientes de nuevo experimentaron una reconstitución inmunológica muy importante: 207 CD4 en el grupo de Lopinavir, 195 en el grupo de Nelfinavir, sin diferencias significativas. En resumen, puede afirmar-

se que los resultados del estudio 863 son de los mejores que se han obtenido nunca en un ensayo de antirretrovirales, habida cuenta además de que se trata de una población con una carga viral de casi 100.000 copias/ml y con un elevado número de pastillas a ingerir, debido al diseño del estudio (doble ciego, controlado con placebo). Lopinavir demostró una eficacia superior a Nelfinavir en la semana 48, ambos regímenes fueron bien tolerados y la tasa de abandonos fue extraordinariamente baja: 2% para Lopinavir y 4% para Nelfinavir.

Lopinavir representa un avance, reuniendo ventajas de los IPs tradicionales y los NNRTI, ya que aún características de ambos grupos: es simple de usar, se tolera bien, posee una barrera farmacológica alta junto a una barrera genética también elevada y presenta una gran actividad frente al virus.

Lopinavir representa un avance, con ventajas de los IPs tradicionales y los NNRTIs: es simple de usar, se tolera bien, posee una barrera farmacológica alta junto a una barrera genética también elevada y presenta una gran actividad frente al virus

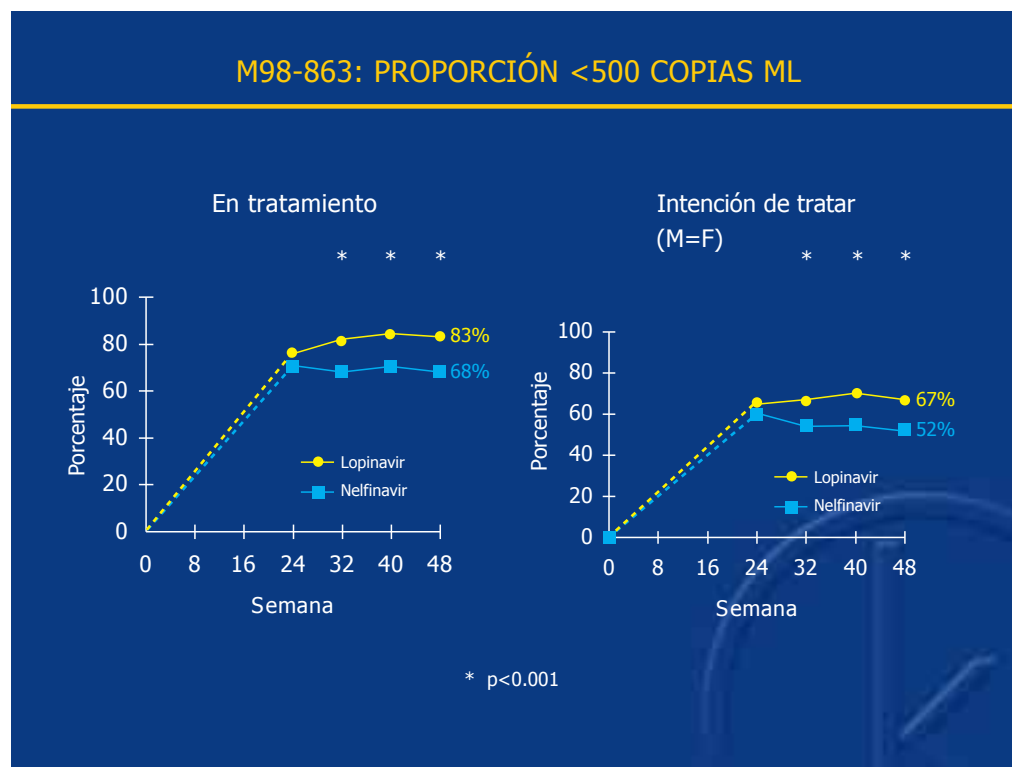


FIG. 4



Lopinavir: resultados clínicos en pacientes pretratados

DR. VICENTE SORIANO

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Comentaré los datos de dos estudios dirigidos por Abbott para evaluar cuál es la conducta de Lopinavir en pacientes pretratados y, a continuación, los datos preliminares de parte de los pacientes incluidos en el programa de acceso expandido, de los cuales tenemos un seguimiento todavía corto pero que, especialmente para evaluar la respuesta virológica, en cierto grado pueden proporcionar una información interesante.

El primer estudio es el M97-765, en pacientes con fracaso a un único IP y "naive" para NNRTIs; terapia de rescate con Lopinavir + 2NRTIs y Nevirapina. El segundo estudio es en pacientes con fracaso a más de dos IPs y también "naive" para NNRTIs. En este caso el nucleósido utilizado para rescate con Lopinavir es Efavirenz. Por último, como decía, describiré los resultados preliminares del estudio de acceso expandido, en un grupo de 60 pacientes que ya habían fracasado tanto a nucleósidos

como a inhibidores de la proteasa y a no nucleósidos.

En el estudio M97-765 (Fig. 1) el virus había perdido sensibilidad para los fármacos más utilizados, el Indinavir y el Nelfinavir, y en el caso de Ritonavir dicha pérdida se debía básicamente a los efectos

de la resistencia cruzada que condiciona Indinavir.

Al analizar el comportamiento de Lopinavir observamos que, como ya ha señalado el Dr. Kempf, este fármaco se ve poco comprometido por valores relativamente bajos de pérdida de sensibilidad

del virus hacia él debido a su alta concentración (Fig. 2). Sin embargo, para los nucleósidos que acompañaron a Nelfinavir el resultado es distinto por el fracaso previo del paciente a otros nucleósidos. Por ejemplo, cuando se fracasa con 3TC, la mutación 184 pro-

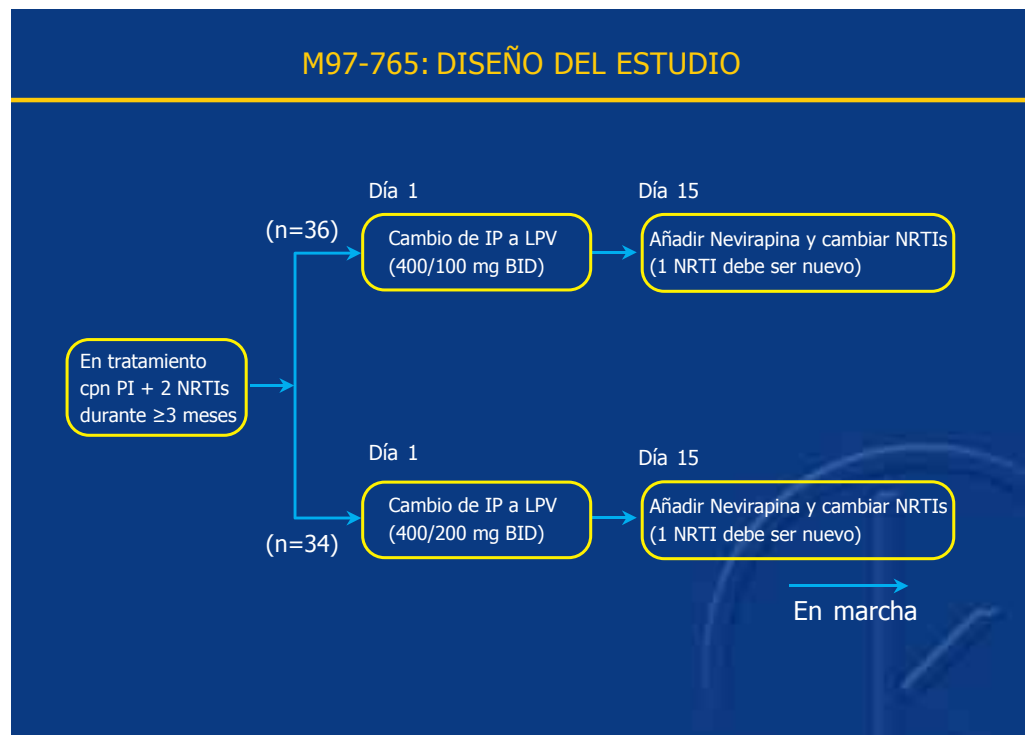


FIG. 1

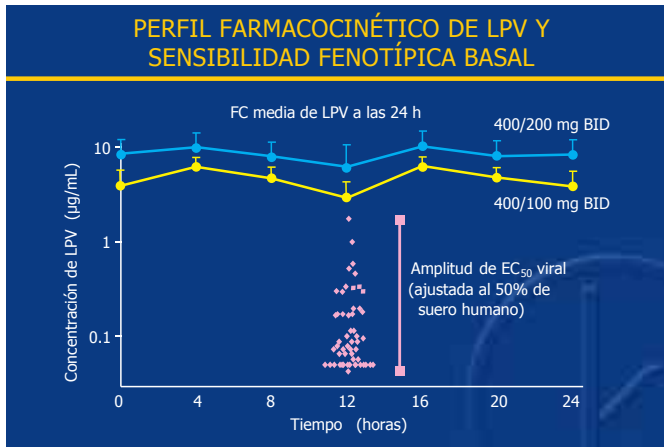


FIG. 2

duce una pérdida de sensibilidad de alrededor de 1.000 veces para el 3TC.

La respuesta virológica se trajo en que el 81% de los pacientes tenían <400 copias/ml a los dos años de haber hecho el cambio (Fig. 3). Si bajamos el umbral de respuesta virológica completa a 50 copias/ml, vemos que en los pacientes que continúan tomando Lopinavir es del 62% (64% cuando

se administran 200 mg de Ritonavir en lugar de 100), porcentajes que descienden a 47% y 50% en pacientes, en intención de tratar. Para valorar exactamente los resultados conviene volver la vista hacia la experiencia clínica de cada uno y recordar que estamos hablando de pacientes pretratados y que el análisis se hace a dos años. La respuesta inmunológica se concreta en un aumento

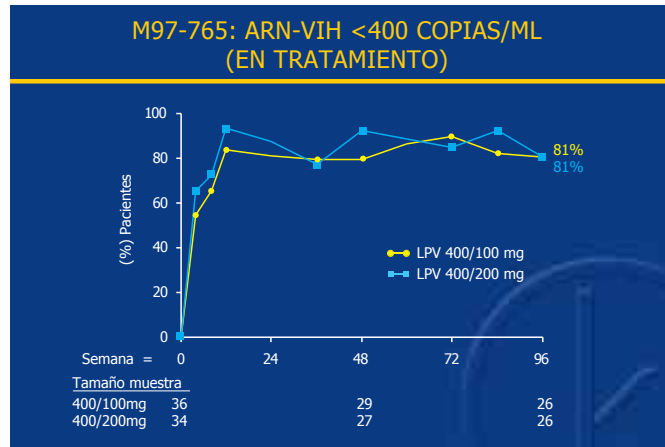


FIG. 3

promedio de 150 a 225 CD4 en el seguimiento a las 96 semanas.

En conclusión, en este estudio de pacientes que han fracasado con un único IP y que reciben un no nucleósido en la combinación de rescate con Lopinavir, se observa una potencia relativamente buena, que puede calificarse de muy buena si la comparamos con los datos de nuestra experiencia actual.

ESTUDIO M98-957: PACIENTES MULTITRATADOS

En el segundo estudio, M98-957 (Fig. 4), dos terceras partes de los pacientes antes de empezar con Lopinavir mostraban significativa resistencia cruzada por lo menos para tres IPs. Al año de seguimiento sólo habían suspendido el tratamiento en cada rama del estudio 7 y 4, respectivamente; pero por causas relacionadas con

M98-957:
El grado de respuesta virológica indica que el 83% de estos pacientes que habían fracasado con más de dos IPs alcanzaban una carga viral de <400 copias

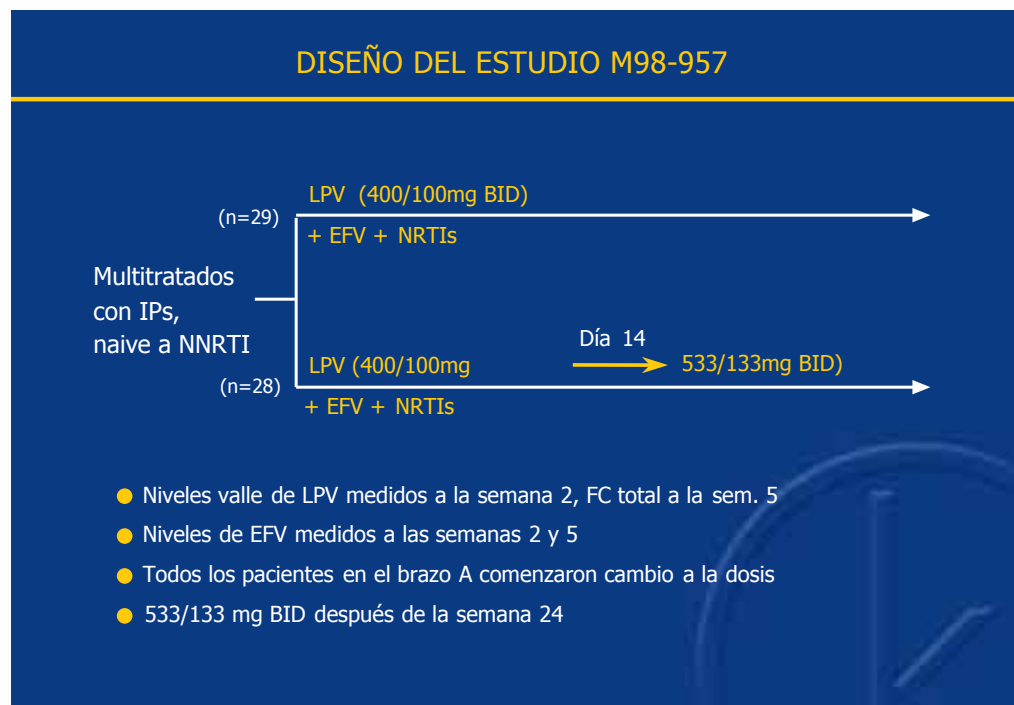


FIG. 4

Lopinavir el número se reducía a 1 y 2 respectivamente. El grado de respuesta virológica indicaba que el 83% de estos pacientes que habían fracasado con más de dos IPs alcanzaban una carga viral de <400 copias (77% en la segunda rama) (Fig. 5). En el análisis por intención de tratar, lógicamente, estos números bajan y se quedan en el 71% y el 59%. También aquí hemos de recordar que son pacientes multitratados que por lo menos han fracasado con dos IPs. El cambio en los T4 obtenido en estos pacientes está un poco más amortiguado que en los que sólo fracasaron a un IP (116 y 67 células/mm³). En el contexto del fenotipo la respuesta virológica es aceptable o muy buena cuando la pérdida de sensibilidad es inferior a 40 veces, mientras que en los pacientes que tienen comprometida la respuesta a Lopinavir por una pérdida de sensibilidad superior a 40 veces esta respuesta en el mejor de los casos es del 50%

La buena respuesta al fármaco es tanto más pronunciada cuanto menos pre-tratados han sido los pacientes

("cut-off" en 400 copias). Habida cuenta de que Efavirenz reduce un poco los niveles de Lopinavir, las dosis de éste se deben incrementar cuando se administran conjuntamente.

DATOS DEL PROGRAMA DE ACCESO EXPANDIDO

En cuanto al programa de acceso expandido, expongo a continuación

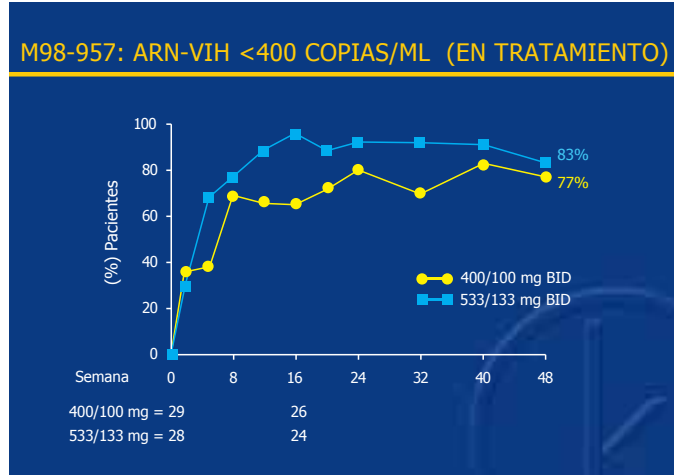


FIG. 5

los datos preliminares de los 60 primeros pacientes incluidos en mi hospital (Fig. 6). Todos ellos habían fracasado a más de dos IPs y a los nucleósidos disponibles. Los resultados virológicos obtenidos a los 3 meses son una reducción >1 log en la carga viral en casi dos tercios de ellos e indetectabilidad (<50 copias/ml) en una tercera parte. Aunque no comparables con lo

conseguido en los pacientes "naive", se trata de resultados relativamente buenos. La variación en los CD4 es relativamente limitada, aunque hay que tener en cuenta que partimos de valores basales muy bajos en muchos de los pacientes, y es de suponer que el recuento alcanzaría valores superiores en un seguimiento posterior. Hemos observado que se establece un "cut-off" de respuesta con una tendencia clara a favor de obtención de carga viral indetectable en aquellos que tienen menos de 5 mutaciones antes del rescate con Lopinavir, y menos acusada en los que presentan más de 5 mutaciones en la basal.

Como conclusión quiero señalar que Lopinavir parece proporcionar una respuesta aceptable en los pacientes pre-tratados (más del 50% en nuestra serie de multitratados). Y esta respuesta buena al fármaco es tanto más pronunciada cuanto menos pre-tratados han sido los pacientes. Subrayo el dato de que en los grupos que yo he comentado los primeros habían fracasado a un único IP; los del segundo estudio, a dos o más IPs; y los de nuestra serie, a muchos IPs y además con no nucleósidos.

Instituto de Salud Carlos III
LOPINAVIR EN PACIENTES REITERADAMENTE PRETRATADOS CON IPS y NNRTIs

Resultados preliminares a los 3 meses

- Sujetos con ARN-VIH >1 log: 68%
- Sujetos con ARN-VIH < 50 cop/ml: 33%
- Recuento medio CD4: +24 (12 - 118)
- Efectos adversos grado 3 & 4: 6
- Abandonos: 3
- Retirada voluntaria / pérdida de seguimiento: 3
- Muertes: 2

Efectos adversos

- Vómitos.....1
- Diarrea.....3
- Dolor abdominal.....1
- Fiebre.....1
- Aumento de TG >500.....6
- Aumento de colesterol >500.....0

FIG. 6



Revisión sobre la seguridad de Lopinavir

DR. BARRY BERNSTEIN

Director Médico Asociado
Antiviral Venture . Abbott Laboratories



Los datos de los estudios en fase II y III que se nos han expuesto demuestran la eficacia y durabilidad de la respuesta a Lopinavir. Mi exposición se centrará en la seguridad de Lopinavir que se deduce de estos estudios con pacientes "naive". Analizaremos la incidencia en nuestros ensayos clínicos de los efectos adversos gastrointestinales más comunes, especialmente diarrea y náusea, la elevación de los lípidos, la lipodistrofia y la pancreatitis. Y, teniendo en cuenta la alta tasa de coinfección entre VIH y la hepatitis B o C, comentaremos la seguridad de Lopinavir en estos pacientes.

A través del estudio M98-863, que compara ABT-378 con Nelfinavir, podemos observar los efectos adversos más comunes. El primero de ellos es la diarrea: 16% con ABT-378 y 17% con Nelfinavir. Pero los datos no reflejan con exactitud la duración o magnitud del evento, por lo que hay que matizar que un análisis más detallado puso de relieve que los pacientes en el grupo de tratamiento con Nelfinavir hubieron de recurrir más frecuentemente a medicación antidiarreica y la dura-

ción del problema fue mayor. Los demás efectos adversos ocurren en menor proporción pero similar frecuencia en los dos grupos de tratamiento (Fig. 1).

Quizás el mejor método para entender el nivel de trascendencia de la diarrea y la náusea en pacientes tratados con terapia antirretroviral sea observar con qué frecuencia dichos factores dan lugar a abandonos o interrupción del tratamiento. En el caso de Lopinavir los estudios de fase II arrojan muy bajos porcentajes, inferiores al 1% en lo referente a abandonos (Fig. 2). En líneas generales puede decirse que en el tratamiento con Lopinavir los efectos

adversos más comunes observados se refieren al tracto gastrointestinal, aunque con raros casos de interrupción o abandono y con una incidencia decreciente en el tiempo. En cuanto a otro tipo de efectos adversos con relevancia clínica, fueron muy escasos.

En lo que se refiere a elevación de los lípidos y lipodistrofia, los ensayos de fase III indican la presencia de aumento de colesterol y triglicéridos. En el estudio compara-

tivo con Nelfinavir las elevaciones a grado 1 fueron ligeramente superiores en el grupo de NFV, mientras que a grados 2, 3 y 4, el mayor aumento correspondió a Lopinavir. No obstante, la mayoría de estos aumentos fueron intermitentes y no se asociaron con elevaciones de amilasas o con pancreatitis, ni hubo interrupciones o abandonos asociados al fármaco por este motivo (Fig. 3). Del mismo modo se han evaluado comparativamente los aumentos

La incidencia de pancreatitis se ha revelado inferior al 1% y la mayoría de los afectados presentaban un historial previo de pancreatitis

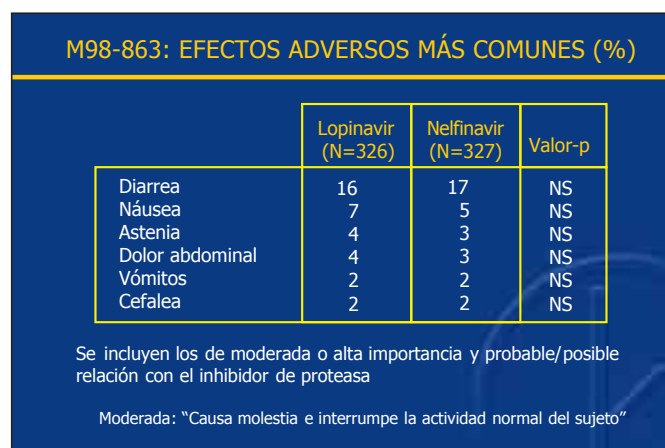


FIG. 1

de colesterol, con resultados muy similares (Fig. 4). La relación LDL/HDL, que es un importante predictor de riesgo coronario, no se vio aumentada con Lopinavir al cabo de 24 semanas. Los fármacos más comúnmente administrados para contrarrestar las elevaciones lipídicas en los sujetos que las experimentaron en grados 3-4 fueron atorvastatina y gemfibrozil.

Los cambios en la distribución de la grasa corporal han sido también analizados en los estudios en fases II y III, teniendo en cuenta que, desde los años 1997-98 en que se iniciaron, continúa hasta nuestros días la falta de consenso y la indefinición al respecto. Al afrontar este fenómeno, nosotros elegimos una definición bastante amplia y solicitamos a los investigadores que hicieran constar cualquier alteración, prolongada durante más de dos semanas, que se incluyese en los siguientes conceptos: adiposidad central, pérdida de grasa periférica, hipertrofia mamaria, acumulación en región

EFFECTOS ADVERSOS: GASTROINTESTINALES (%)

	Naive ARV 48 Sem. (N=326)	Naive ARV 108 Sem. (N=100)	Pretratados con un IP 96 Sem. (N=70)	Multitratados con IPs 48 Sem. (N=57)
Diarrea*	16	24	26	12
Interrupciones**	2	5	7	0
Abandonos**	< 1	1	3	0
Náusea*	7	15	4	2
Interrupciones**	2	12	9	0
Abandonos**	< 1	0	0	0

*Moderada o alta importancia y posible/probable o desconocida relación con la medicación del estudio (>3% de incidencia)
**Náusea o diarrea de cierta importancia

FIG. 2

dorsal, lipomas múltiples, aspecto cushingoide (giba de búfalo)... En el informe debía hacerse constar cualquier posible o probable relación con el régimen terapéutico. En el ensayo

de fase III comparativo entre Lopinavir y Nelfinavir obtuvimos datos de la incidencia de estos cambios en la distribución lipídica (Fig. 5). Los resultados son similares a los que

arrojaron anteriores estudios en fase II. Hemos investigado específicamente si la elevación de los lípidos estaba relacionada con un mayor riesgo de desarrollar alguno de estos

Los efectos adversos más comunes observados se refieren al tracto gastrointestinal, aunque con raros casos de interrupción o abandono y con una incidencia decreciente en el tiempo

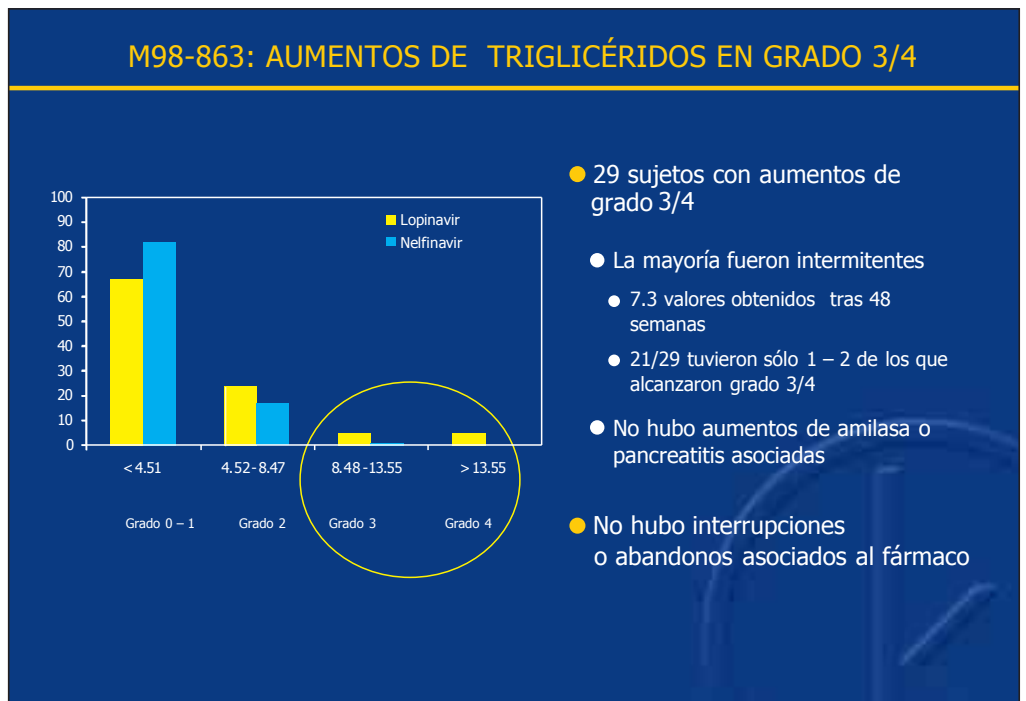


FIG. 3

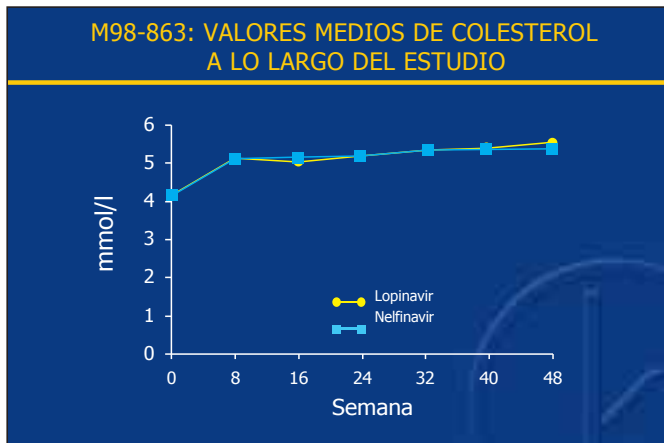


FIG. 4

efectos adversos y no se ha identificado ninguna conexión.

NINGUN ABANDONO EN COINFECTADOS CON VHB/C

Del aludido estudio M98-863 se deduce, por otra parte, que la presencia de hepatitis B/C en el paciente en tratamiento es factor de riesgo significativo para aumentos de grado 3/4 en anomalías de laboratorio (glu-

cosa, transaminasas, colesterol, triglicéridos y amilasa, concretamente). Sin embargo, ningún paciente Hep B/C+ abandonó la terapia por esta causa en cualquiera de los dos grupos, si bien 3 sujetos tratados con NFV (ninguno con Lopinavir) interrumpieron el tratamiento debido a dichas anomalías.

En cuanto a la incidencia global de pancreatitis, se ha revelado infe-

M98-863: CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LA GRASA CORPORAL

	Lopinavir (n=326)	NFV (n=327)
Número total de sujetos	14 (4%)	18 (6%)
Incidentes:		
Ensanchamiento de abdomen	5	5
Síndrome de Cushing	1	1
Lipodistrofia	7	7
Obesidad	8	3
Hipertrofia mamaria	0	2
Ginecomastia	0	1

FIG. 5

rior al 1%. La mayoría (75%) de quienes la desarrollaron presentaban un historial previo de pancreatitis o uso de didanosina y pentamidina. Los datos disponibles en sujetos con elevación de triglicéridos no demuestran asociación entre la pancreatitis y dicho aumento. Hasta la fecha, el retorno a la terapia con Lopinavir ha sido bien tolerada en 23/28 sujetos con pancreatitis.

Como resumen, podríamos decir que la vía más adecuada para comprobar la seguridad de un fármaco es constatar cómo les va a largo plazo a los pacientes que lo están tomando. Los estudios de fase II y III con Lopinavir demuestran una muy reducida tasa de abandonos en pacientes "naive", tasa algo mayor pero todavía muy baja en los pacientes pre-tratados con antirretrovirales (Fig. 6).

Hemos investigado específicamente si la elevación de los lípidos estaba relacionada con un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de distribución de las grasas y no se ha identificado ninguna conexión

RESUMEN SEGURIDAD DE LOPINAVIR

- Generalmente bien tolerado, con bajos índices de abandono relacionados con el fármaco

Estudio	n	Duración (Semanas)	Abandonos relacionados con el fármaco (%)
Naïve ARV			
Estudio 863	326	48	3
Estudio 720	100	108	3
Pretr. ARV			
Estudio 765	70	96	6
Estudio 957	57	48	5

FIG. 6

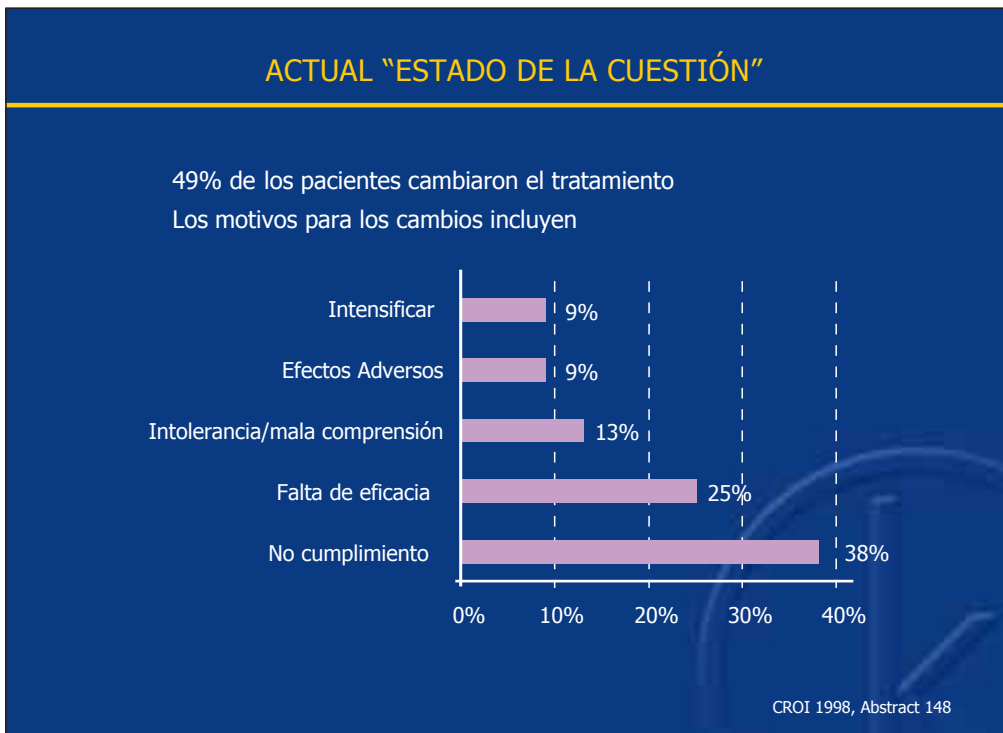
Retos en el tratamiento antirretroviral

DR. EUGENE SUN

Director del Antiviral Venture . Abbott Laboratories



Como ha señalado el Dr. Bernstein, el desarrollo de Lopinavir surge de la constatación de que la terapia disponible es, en general, insatisfactoria frente a una enfermedad con implicaciones de tratamiento a largo plazo. Uno de los factores básicos a considerar en este contexto es el de la adhesión, que presenta una relación directamente proporcional con la respuesta terapéutica (Fig. 1). Para favorecer este factor se ha trabajado en mejorar la farmacocinética de los fármacos. Pero esto se ha hecho, en algunos casos, a expensas de la tolerabilidad y la inocuidad. Un ejemplo de ello lo ofrece el caso de la combinación de distintas dosis de Ritonavir con Indinavir; con algunas de estas dosis se



Para favorecer la adhesión, se ha trabajado en mejorar la farmacocinética de los fármacos. Pero esto se ha hecho, en algunos casos, a expensas de la tolerabilidad y la inocuidad

FIG. 1

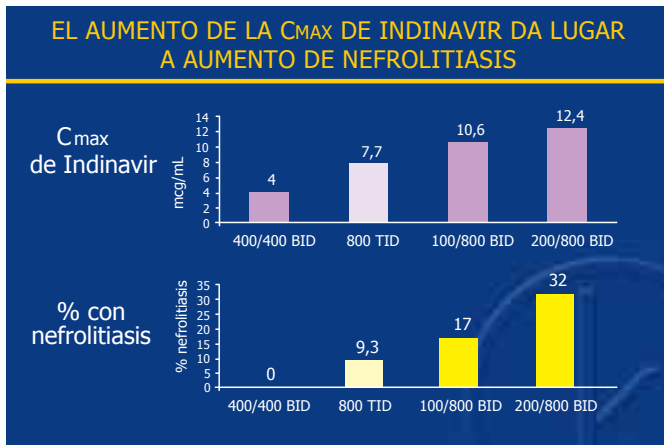


FIG. 2

alcanza una C_{max} muy alta de Indinavir, pero también en relación directa con un incremento muy alto de nefrolitiasis, debido a la concentración de Indinavir en la orina (Fig. 2).

PRIORIZANDO LA DURABILIDAD

Por ello una de las cuestiones que nos planteamos en el desarrollo de Lopinavir fue ¿qué cantidad de fármaco deberíamos dar? Hay argumentos a favor de que más fármaco es mejor para la supresión viral, para prevenir la resistencia y porque el cumplimiento del paciente es incompleto. Sin embargo, también sabemos que demasiado fármaco es perjudicial, ya que acarrea mayor intolerancia y una masiva dosificación de cápsulas que da como resultado una pobre adhesión. Se trataba de buscar un adecuado equilibrio entre todos los factores implicados y optimizar el resultado en el desarrollo de Lopinavir. Así nos centramos en el concepto de durabilidad por entender que la durabilidad se fundamenta sobre distintos factores relacionados con el virus, el fármaco y el paciente. Pensamos que debíamos superar el perfil tradicional de la primera

generación de inhibidores de proteasa, cuya farmacocinética oscila muchas veces entre picos altos, con resultado de intolerancia, y otros demasiado bajos, que dan lugar a replicación viral y finalmente a desarrollo de mutaciones. Por ello, con Lopinavir buscamos conseguir un perfil farmacocinético mantenido a alto nivel, pero no tan elevado como para causar intolerancia, y adecuado en cuanto a niveles inhibitorios calculados por la EC₅₀ (Fig. 3).

Cuando iniciamos el desarrollo del nuevo fármaco, ya supimos que podíamos alcanzar algunas de estas metas. Los estudios de laboratorio nos indicaron que la actividad de Lopinavir, calculada

El uso de Lopinavir como inicio ofrece una mayor durabilidad global que su uso como rescate

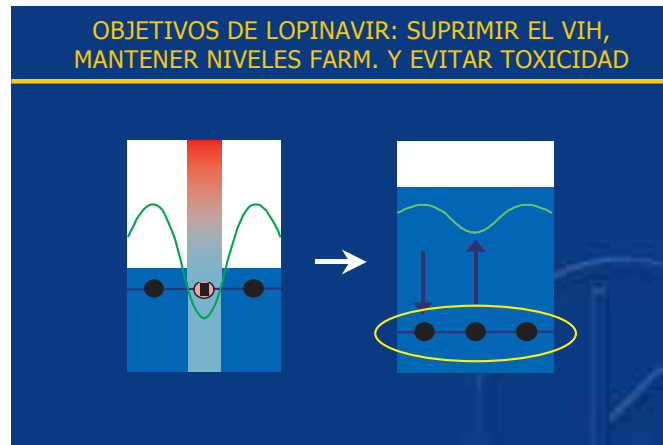


FIG. 3

por su parámetro EC₅₀, era ya 10 veces mejor que la de Ritonavir y, en consecuencia, entendimos que podríamos conseguir el propósito de reducir los niveles de dosificación administrada al paciente. También supimos por los estudios de fase I sobre farmacocinética, que Lopinavir a una dosis escogida estaba realmente muy cerca del perfil ideal que andábamos buscando, ofreciendo un cociente de inhibición por encima de 75 (Fig. 4). Los estudios de fase II subsiguientes nos mostraron que también habíamos conseguido las metas de tolerabilidad que pretendíamos.

A la luz de estas evidencias, se entienden los resultados de

los ensayos clínicos que ponen de relieve la convincente superioridad de Lopinavir frente a Nelfinavir (Fig. 5).

Del mismo modo es elocuente la comparación de resultados del estudio M98-863 (ABT-378/r + d4T + 3TC) con los obtenidos por otras combinaciones en distintos ensayos de fase III (Fig. 6).

Los datos clínicos se entienden observando el comportamiento de Lopinavir, concretamente de su IQ sin precedentes, que da como resultado una alta barrera genética para el virus con diversas mutaciones (Fig. 7).

Asimismo la experiencia acumulada a través de los estudios ya realizados indica que la respuesta

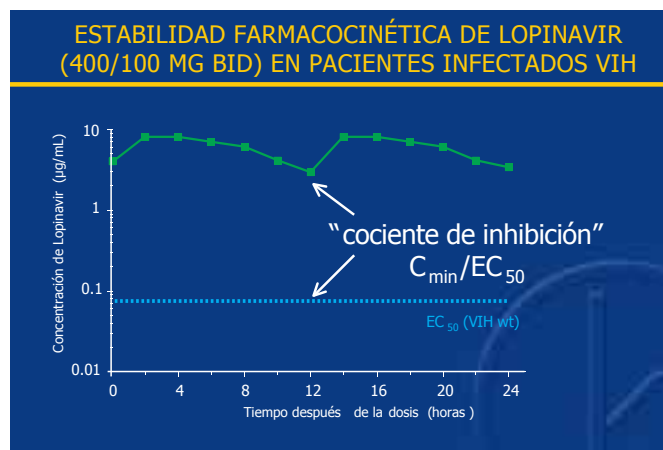


FIG. 4

Con Lopinavir buscamos conseguir un perfil farmacocinético mantenido a alto nivel, pero no tan elevado como para causar intolerancia, y adecuado en cuanto a niveles inhibitorios

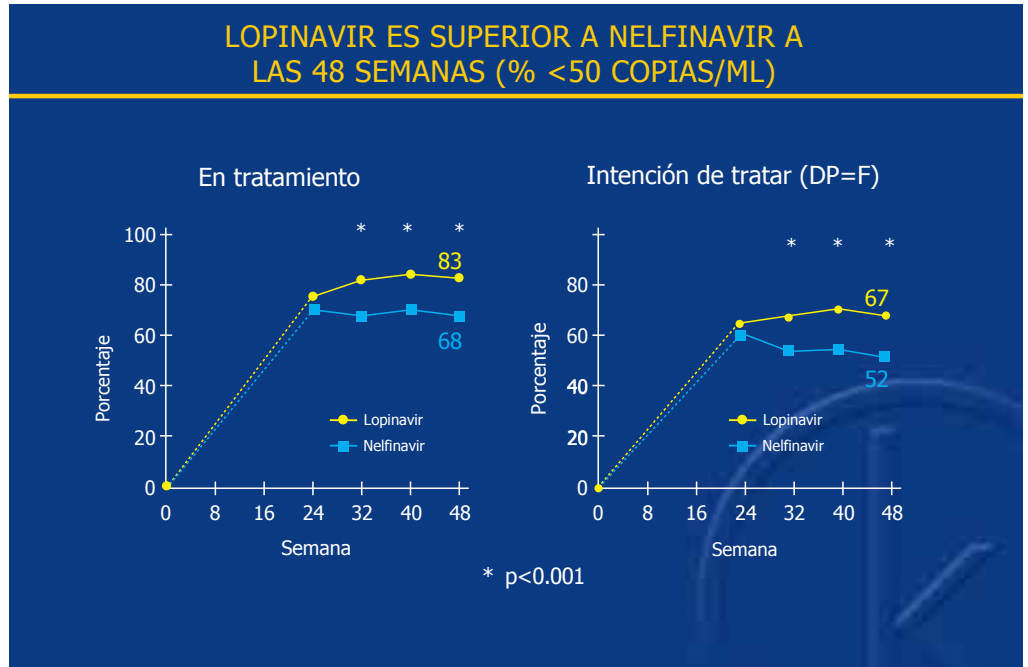


FIG. 5

de Lopinavir es más duradera en los pacientes "naive" a antirretrovirales que en los pre-tratados. Esta evidencia parece ser la respuesta a la cuestión sobre la estrategia a seguir para optimizar la durabilidad del tratamiento: ¿comenzar con Lopinavir como terapia de primera línea o iniciar con otro régimen de IP y reservar Lopinavir para rescate tras fracaso virológico? El uso de Lopinavir como inicio ofrece una mayor durabilidad global que su uso como rescate.

"ASCENSO Y CAÍDA DE LOS IPS"

Finalmente me gustaría ofrecer una visión retrospectiva de la evolución de los IPs en la terapia del VIH, a través de lo que yo llamaría "ascenso y caída de los inhibidores de proteasa", desde su aparición hace cinco años hasta hoy. Los primeros datos fueron extremadamente alentadores: demostraron gran potencia y claro benefi-

cio clínico, concretamente en los casos de Ritonavir e Indinavir. Pronto comenzó a manejarse el término de carga viral "indetectable" y las estrategias de triple combinación con un IP. David Ho

acuñó su eslogan "hit early and hard" y llegó a especular con conceptos como "erradicación" y "curación". La introducción de Nelfinavir aportó la idea de que los IPs podrían ser mejor tolerados.

Se ensayaron las combinaciones duales de IPs con el propósito de mejorar la farmacocinética y, en consecuencia, el tratamiento con estos antirretrovirales. La inflexión hacia el descenso se

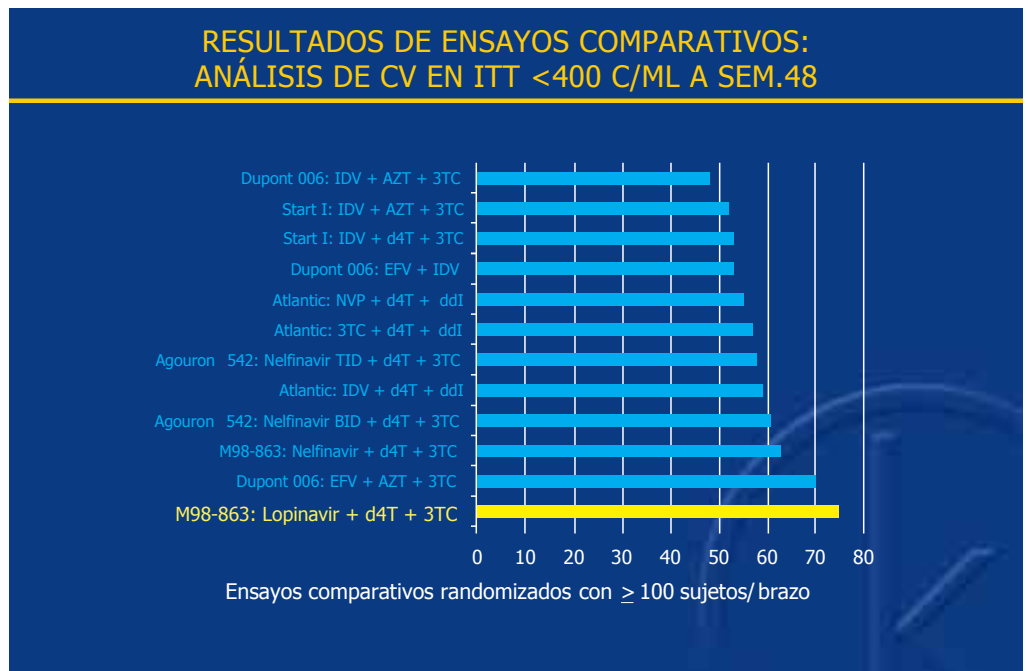


FIG. 6



produce cuando Siliciano (Johns Hopkins) describe la estabilidad de los reservorios latentes y el hecho de que éstos no cambian sustancialmente incluso con una terapia altamente activa. También vamos observando el crecimiento del fenómeno de la lipodistrofia y otras alteraciones metabólicas a largo plazo, que en un principio se atribuían a los IPs y ahora sabemos que el tema es mucho más complejo. La aparición del NNRTI Efavirenz, con dosificación QD, ha animado la estrategia de "reservar el IP" acentuando la caída del uso de los inhibidores de proteasa, a lo que también ha contribuido la general sensibilización acerca de la importancia del cumplimiento, que se ve perjudicado por la toxicidad y el elevado número de cápsulas a ingerir (Fig. 8).

Por ello, como decía, nos propusimos desarrollar un fármaco con perfil ideal en términos de seguridad, farmacocinética y acti-

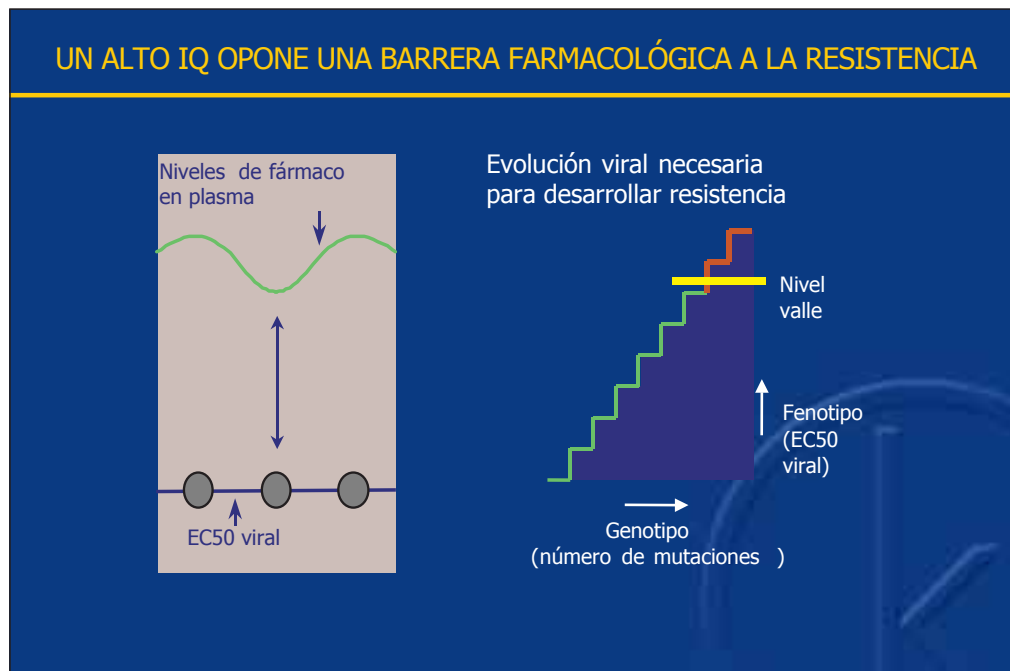


FIG. 7

vidad antiviral. Y, sobre la base de los datos comprobados, creemos que lo hemos conseguido ampliamente. La meta inicial fue siempre alargar la duración del tratamien-

to, teniendo en cuenta estos factores y usando estos parámetros con criterio de durabilidad.

En consecuencia, confiamos en que los IPs puedan experimen-

tar un resurgimiento y también esperamos que los datos que les hemos ofrecido hayan sido convincentes, interesantes y útiles para la práctica clínica.

Nos propusimos desarrollar un fármaco con perfil ideal en términos de seguridad, farmacocinética y actividad antiviral. Y, sobre la base de los datos comprobados, con Lopinavir creemos que lo hemos conseguido ampliamente



FIG. 8



