



# Experiencia clínica con Kaletra

LANZAROTE 23 DE NOVIEMBRE DE 2001



## EXPERIENCIA CLÍNICA CON KALETRA®

### Moderador

Dr. J.M. Gatell (Hospital Clínic, Barcelona).

### Ponencias

Introducción: Situación actual de los antirretrovirales (Dr. J.M. Gatell, Hospital Clínic, Barcelona). P. 4

La importancia de planificar para el éxito (Dr. S. Moreno, H. Ramón y Cajal, Madrid). P. 5

Kaletra®: Datos de eficacia clínica (Dr. B. Clozet, H. Germans Trias i Pujol, Barcelona). P. 6

Kaletra®: Tolerancia y seguridad (Dr. J.R. Arribas, H. La Paz, Madrid). P. 13

Kaletra®: Barrera a las resistencias (Dr. V. Soriano, I.S. Carlos III, Madrid). P. 16

## EXPERIENCIA ESPAÑOLA CON KALETRA®

### Moderadores

Dr. J. Mallolas (H. Clínic, Barcelona)

Dr. R. Rubio (H. 12 de octubre, Madrid).

### Presentación de casos clínicos:

Dr. F. Pulido (H. 12 de Octubre, Madrid) P. 11

Dr. C. Barros (H. de Móstoles, Madrid) P. 11

Dr. F. Lozano (H. Virgen de Valme, Sevilla) P. 12

Dr. E. Ortega (H. Gral. de Valencia) P. 12

Dr. F. Gutiérrez (H. Gral. de Elche) P. 13

Dr. A. Rivero (H. Reina Sofía, Córdoba) P. 13

Dra. C. Miralles (H. Xeral Cíes, Vigo) P. 14

Dr. J. T. Ramos (H. 12 de Octubre, Madrid) P. 14

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: Neografis

# Experiencia con Kaletra: **eficacia, tolerancia y durabilidad**

SIMPOSIO DE ABBOTT LABORATORIES  
LANZAMIENTO DE KALETRA  
23/11/2001, LANZAROTE



“**P**LANIFICAR TRATAMIENTOS PARA EL FRACASO, CON LA IDEA DE QUE DESPUÉS RESCATAREMOS AL PACIENTE, NO ES EN PRINCIPIO LA MANERA MÁS ESTRATÉGICA DE PROCEDER, SEA EN VIH, EN CÁNCER O EN CUALQUIERA OTRA PATOLOGÍA.” ASÍ SE EXPRESÓ EL DR. JOSÉ MARÍA GATELL EN SU INTRODUCCIÓN AL SIMPOSIO DE ABBOTT LABORATORIES CELEBRADO EL 23 DE NOVIEMBRE EN LANZAROTE CON MOTIVO DEL LANZAMIENTO DE KALETRA, CON LA PARTICIPACIÓN DE UN CENTENAR DE ESPECIALISTAS EN VIH/SIDA.

“Con la incorporación de Lopinavir/r –señaló también el Dr. Gatell quizás por primera vez introdujimos un nuevo concepto en el tratamiento antirretroviral: nos hemos dado cuenta de que la resistencia no es una propiedad intrínseca del virus, sino un concepto relativo que depende a la vez

del virus, del huésped y del fármaco que estemos utilizando, y por tanto, **si alcanzamos nivel de fármaco adecuado, podemos superar la resistencia.** Para conseguirlo, debemos disponer de un fármaco que nos proporcione unos niveles plasmáticos suficientemente altos, sin que por ello paguemos un precio excesivo en cuanto a toxicidad y tolerancia. Creo que esto es algo que hemos conseguido con Lopinavir/r.”

La reunión se desarrolló en dos sesiones, la primera a través

de cinco ponencias, que analizaron distintos aspectos del tratamiento antirretroviral desde la llegada de Kaletra, y la segunda con la presentación de ocho casos clínicos por otros tantos especialistas de distintos hospitales españoles. La exposición de estos casos vino, en su conjunto, a destacar la eficacia de Kaletra en la mejoría clínica: descenso drástico de la carga viral con indetectabilidad en la mayoría de los casos, y aumento significativo de las células CD4.



**DRES. J . MALLOLAS Y R. RUBIO, MODERADORES DE LA SESIÓN DEDICADA A LA PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS**

**Dr. Gatell:**  
**“Debemos disponer de un fármaco que nos proporcione unos niveles plasmáticos suficientemente altos, sin que por ello paguemos un precio excesivo en cuanto a toxicidad y tolerancia. Creo que esto es algo que hemos conseguido con Lopinavir/r”**





# Situación actual de los antirretrovirales



DR. JOSÉ MARÍA GATELL  
Hospital Clínic, Barcelona

Las pautas actualmente disponibles han demostrado gran eficacia, también una serie de limitaciones clave. Sin embargo, por otra parte, estamos comprobando que con la incorporación de algunos nuevos fármacos, entre los que destaca Lopinavir/r, podemos dar un paso más y sacar mayor partido a lo que tenemos.

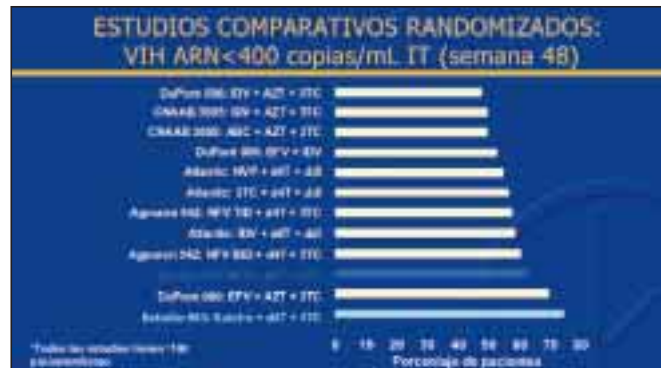
De un año y medio a esta parte se han producido avances sustanciales en el tratamiento antirretroviral (TAR). Algunos de estos avances han supuesto que **la duración del TAR pueda ser mayor, que la barrera genética sea más elevada, que alcancemos niveles plasmáticos que superen las concentraciones necesarias para inhibir virus resistentes**, que seamos capaces de recuperar un porcentaje mucho más elevado de pacientes, e incluso que los efectos secundarios sean algo menores con algunas pautas.

Pero no todas las pautas tienen la misma eficacia. **Por primera vez en toda la historia de los inhibidores de la proteasa disponemos de un estudio randomizado que compara dos IPs.** A pesar de la enorme potencia que tienen todos los componentes de esta familia de fármacos, el estudio permite detectar diferencias entre ellos, lo cual es

algo que antes podíamos poner en duda, precisamente por la dificultad de establecer escalas en esa gran potencia común. Este es el caso de la comparación de **Lopinavir/r vs. Nelfinavir, donde la diferencia es estadísticamente significativa al cabo de un año.**

Pero tenemos después el problema de la duración. Hasta hace

**vir prácticamente ninguno de ellos había desarrollado resistencia al IP, al contrario de lo que ocurre con los que fracasan con Nelfinavir. ¿Cuál es, entonces, la razón del fracaso? Probablemente buena parte de esa razón sea el desarrollo de resistencia a otros componentes de la combinación o mal cumplimiento por parte de los pacientes.**



poco estábamos acostumbrados a pautas de TAR con muy escasa duración, mientras que hoy hemos introducido avances importantes en este terreno. Las conclusiones de los estudios 720 y 863 con Lopinavir/r son buena muestra.

Otra mejora importante es haber conseguido barreras más elevadas a la resistencia. En el caso del **estudio comparativo de Lopinavir vs. Nelfinavir se observa que los pacientes que fracasan con Lopina-**

**vir prácticamente ninguno de ellos había desarrollado resistencia al IP. De donde se deduce que claramente hay en Lopinavir/r una mayor barrera genética.**

Por último, hay que referirse a la capacidad que tenemos de rescatar a pacientes que están fracasando. Esta situación ha dado también un vuelco en el último año y como ilustración podemos poner

dos ejemplos. Uno sería el de Tenofovir, aún no comercializado, desarrollado como fármaco con potencial importante como medicamento de rescate. Añadido a un régimen preexistente, consigue que cerca de un 50% de los pacientes estén por debajo de 400 copias de ARN-VIH/ml a las 24 semanas. Esto es un avance importante en la historia del TAR, puede decirse que sólo superado por los resultados que se han conseguido con Lopinavir/r en rescate. **En el estudio que combina Lopinavir con Efavirenz se consiguen tasas de rescate que se acercan al 80% de pacientes con <400 copias al cabo de un año.** Conviene recordar que hasta hace no demasiado tiempo manejábamos tasas de alrededor de un 25 ó 30% a los seis meses con la mayoría de las pautas que se utilizaban como tratamiento de rescate.

Como resumen podemos afirmar que con algunos de los fármacos que se han introducido recientemente, y sobre todo con Lopinavir/r, posiblemente estamos pasando a una nueva era del TAR, donde podamos conseguir sobrepasar algunas de las limitaciones que habían sido importante motivo de preocupación durante los últimos cuatro años.



# La importancia de planificar para el éxito

**DR. SANTIAGO MORENO**  
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**A** la hora de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) puede optarse o bien por pensar que de modo inevitable el tratamiento fracasará y, por tanto, hay que plantearse un rescate accesible, o bien plantearlo como la posibilidad de lograr el mayor éxito, intentando que el tratamiento no fracase. Mi postura y recomendación es que **lo más lógico y sensato es planificar para el éxito, intentar desde el principio que el paciente no fracase.**

Datos que contribuyeron a vencerme de que era mejor planificar para el éxito que lo contrario provienen de un estudio observacional nuestro,

donde concluimos que la presencia de tres fármacos que fenotípicamente fuesen activos conseguía una respuesta de un 76% frente a la respuesta del 45% obtenida con menos de tres fármacos. Por otra parte, **el porcentaje de éxito era significativamente mayor cuanto menor fuese el número de regímenes previos.**

En la actualidad disponemos ya de catorce fármacos activos y este número se va a incrementar hasta más de veinte con los que vienen de camino. Pero está claro que no todos los fármacos son iguales y debemos establecer pautas que nos permitan diferenciar entre unos y otros y escoger en cada momento los más ade-

cuados, de acuerdo con criterios de eficacia, resistencia, tolerancia, toxicidad, comodidad y conveniencia para el paciente, así como otros menores que en determinadas circunstancias debieran ser considerados.

Por lo que respecta a Lopinavir, los estudios realizados hasta el momento ofrecen las siguientes conclusiones en cuanto a eficacia, resistencia y tolerancia:

## EFICACIA

**En tratamiento de inicio, repuesta virológica potente y durable, superior a la de otros IP, y aumento importante del recuento de CD4.**

En tratamiento de rescate, la

respuesta es menos favorable tanto en la proporción de indetectabilidad como en durabilidad.

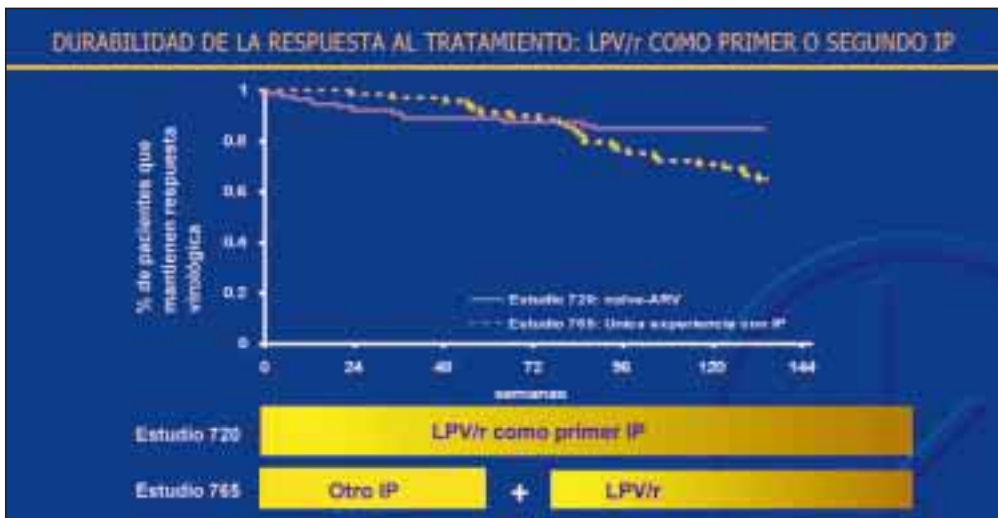
## RESISTENCIA

El análisis virológico de los estudios de resistencia con Lopinavir (estudios de inicio) indican que **todavía no hay ningún paciente "naïve" fracasado con Kaletra en el cual se hayan detectado mutaciones de resistencia**, mientras sí hay desarrollo de resistencias en pacientes pretratados con IP. A la hora de rescatar a pacientes fracasados con Lopinavir, cabe recurrir a Saquinavir, Amprenavir o Tipranavir.

## TOLERANCIA

**El porcentaje de suspensiones de tratamiento debidas a Lopinavir/r han sido mínimas, lo que nos habla de un fármaco extraordinariamente bien tolerado.**

Como conclusiones: en mi opinión, sigue siendo válida la actitud de "hit hard", aunque posiblemente todos estemos poniendo en duda si sigue vigente el otro enunciado, "hit early". **Los datos de Lopinavir/r apoyan esa estrategia de planificar para el éxito escogiendo de inicio lo más fuerte, ya que globalmente este fármaco tiene características que lo convierten en IP de elección.**





## Kaletra<sup>®</sup>: datos de eficacia clínica

**DR. BONAVENTURA CLOTET**  
Hospital Germans Trías i Pujol, Badalona



**P**ara comprender una de las características más interesantes de Kaletra, su potencia, conviene introducir primero un par de conceptos importantes: cociente inhibitorio y relación entre cociente inhibitorio y resistencia al fármaco.

Si se observa la gráfica de concentración del fármaco en relación con la EC50 para el VIH tipo salvaje, se comprueba que el cociente de inhibición (ratio de C<sub>valle</sub>/EC50) es suficientemente alto como para inhibir también las cepas resistentes. Este pue-

de ser uno de los rasgos que confieren una gran ventaja a Kaletra.

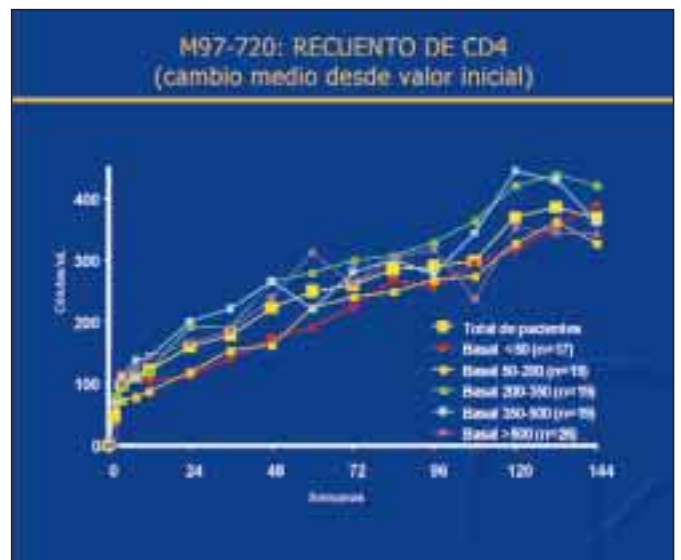
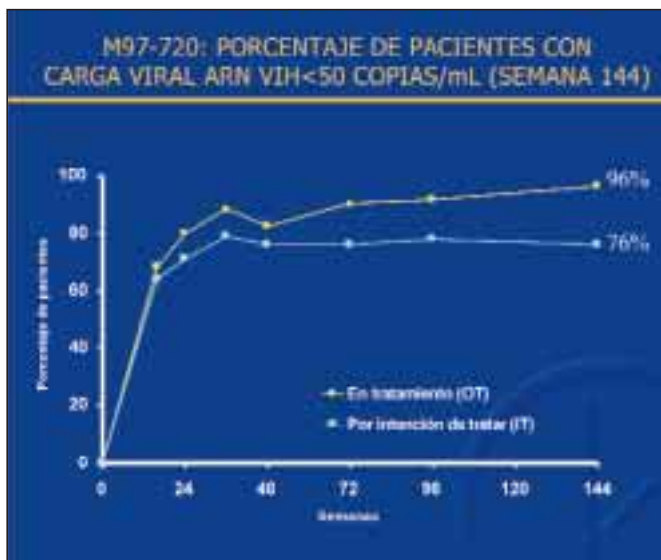
En el estudio M97-720 (Kaletra/D4T/3TC), al cabo de 144 semanas el 99% de los pacientes en tratamiento presentan niveles indetectables de <400 copias y los que se encuentran en intención de tratamiento alcanzan esos niveles en casi un 80%.

**ÉXITO DE INDETECTABILIDAD**  
Reduciendo el nivel de indetectabilidad a <50 copias, los porcentajes son muy similares: 96% y 76%. Se trata de cifras muy elevadas al cabo

**“A la vista de los estudios clínicos en marcha, por primera vez asistimos a un efecto prolongado, evidente, del tratamiento con inhibidor de proteasa”**

de un periodo de tiempo tan prolongado, para lo que estamos acostumbrados en ensayos clínicos. Por ello pienso que se trata de un gran éxito, más aún considerando la buena progresión de la recuperación del sistema inmunitario, recuperación que se produce a ritmo constante y homogéneo en todos los pacientes con independencia del nivel basal.

A la vista de los datos que ofrecen los estudios clínicos en marcha, podemos afirmar que por primera vez asistimos a un efecto prolongado, evidente, del tratamiento con inhibidor de proteasa.







# Kaletra<sup>o</sup>: tolerancia y seguridad

**DR. J. R. ARRIBAS**  
Hospital La Paz, Madrid

**C**uando iniciamos un tratamiento antirretroviral (TAR), lo primero que queremos saber es qué probabilidades existen de que haya que sustituir el fármaco debido a efectos secundarios en el enfermo.

En el caso de Kaletra los índices de abandono que registran los ensayos clínicos en pacientes "naïve" son extraordinariamente bajos, un 4-5%, índices que siguen siendo muy moderados (5-6%) en el escenario más desfavorable de aquellos pacientes proclives a suspender fármacos por haber sufrido ya varios fracasos terapéuticos y encontrarse en peor situación clínica.

## CARGA VIRAL INDETECTABLE EN EL 70% DE PACIENTES A LAS 48 SEMANAS

En el estudio 863 el porcentaje de discontinuaciones con Kaletra (5%) se compara muy favorablemente con el obtenido en otros estudios con antirretrovirales como Indinavir, Abacavir, Efavirenz o Nevirapina. Si esto no fuera así, sería imposible tener **alrededor de un 70% de pacientes con cargas virales indetectables a 48 semanas. Sólo combinando mucha potencia con simplicidad**

**de uso y con una buena tolerancia, se pueden obtener esas tasas de indetectabilidad tan elevadas.**

El efecto secundario más frecuente con Kaletra es la diarrea.

res a las observadas con Nelfinavir. Las suspensiones por estos trastornos son extraordinariamente escasas cuando el inhibidor de la proteasa que utilizamos es

en la mayoría de los casos fueron intermitentes. **En general, las elevaciones de colesterol y triglicéridos asociadas al tratamiento con Kaletra son intermitentes, más frecuentes en pacientes experimentados, no están asociadas a acontecimientos clínicos adversos y el cociente LDL/HDL no está incrementado.**

**LPV:SEGURIDAD**

- Generalmente bien tolerado
- Bajos índices de abandonos atribuibles al fármaco

Estudios	Semana	n	Discontinuaciones atribuibles al fármaco
Naïve a ARV (fase III - 863)	60	325	4%
Naïve a ARV (fase II - 720)	144	108	5%
Experiencia clínica con IPs (705)	96	70	6%
Experiencia múltiple con IPs (957)	48	57	5%

Pero en el estudio 863, comparativo con Nelfinavir, las tasas de diarrea son muy similares (17% en Kaletra, 18% en Nelfinavir). De acuerdo con mi experiencia personal, se trata de diarrea moderada que no requiere de antidiarreicos específicos. Otras molestias gastrointestinales posibles son aún mucho más infrecuentes y simila-

Kaletra. La hiperlipidemia afecta a un porcentaje de pacientes que empiezan con Kaletra, si bien se inscribe en lo que en los ensayos clínicos se define como grado 0-1 (<400mg/dl), que no llega a ser factor de riesgo para intervenir farmacológicamente. En el estudio 863 sólo un 8% de pacientes registraron niveles de grado 3/4 y

## ESTUDIOS DE INTERACCIÓN

Se han hecho estudios de interacción con hipolipemiantes para los casos en que debe recurrirse a ellos y probablemente uno de los hipolipemiantes de elección sea la pravastatina, que no requiere ajuste de dosis, ya que no se metaboliza por los mismos citocromos que Lopinavir/r. Con atorvastatina hay un aumento del AUC de 6 veces. Los fibratos no interaccionan con IPs por lo que se pueden usar con Kaletra.

**En cuanto a los pacientes VIH+ coinfectados con VHB/C, hay que destacar los datos del estudio 863 en el sentido de que ninguno de estos pacientes suspendió el tratamiento debido a enzimas hepáticas de grado 3. La tendencia a desarrollar anomalías de este nivel es mayor con Nelfinavir que con Kaletra.**



# LA FUERZA D



ESTAMOS CONSTRUYENDO  
EL FUTURO DE LA  
LUCHA CONTRA EL VIH

1. Ficha técnica de Kaletra®. 2. Rockstroh J, et al. Poster 43, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 3. Johnson M, et al. Plenary Session PL6.5, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 4. Feinberg J, et al. Poster 101, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 5. Stryker R, et al. Poster 46, 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 2000, Glasgow. 6. Saez-Llorens X, et al. Poster 680, 8th CROI, 2001, Chicago.





AHORA EL ÉXITO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL  
GIRA EN TORNO A UN **K**ONCEPTO  
TOTALMENTE INNOVADOR: LA DURABILIDAD

# kalettra®

(lopinavir/ritonavir)



## E LA TOLERANCIA

En terapia antirretroviral la potencia ya no es suficiente. La respuesta a los tratamientos debe ser capaz de prolongarse en el tiempo. Porque una terapia duradera es una terapia eficaz, una terapia exitosa. Por eso Abbott ha desarrollado **Kalettra®**, un potente inhibidor de la proteasa de nueva generación, específicamente diseñado para alcanzar una elevada eficacia antirretroviral y una demostrada tolerancia. **Es más activo<sup>1</sup>. Con una alta barrera a las resistencias<sup>2</sup>. Mejor tolerado<sup>2-6</sup>. Más cómodo de tomar<sup>1</sup>.** En definitiva, **Kalettra®** está específicamente diseñado para la durabilidad.

** Ahora ya puede planificar para el éxito.**



# Kaletra<sup>®</sup>: barrera a las resistencias

**DR. VICENTE SORIANO**  
I.S. Carlos III, Madrid



El hallazgo de Kaletra se basa en haber combinado la molécula activa, el Lopinavir, con el inhibidor del citocromo de su catabolismo, el Ritonavir. Lo que se consigue en términos de aumento en la concentración valle cuando se utiliza el efecto “boosting” de Ritonavir con 100 mg cada doce horas para cada uno de los IPs es, según la literatura:

- ▶ Lopinavir, 30 veces.
- ▶ Saquinavir, 20 veces.
- ▶ Indinavir, 5 veces.
- ▶ Amprenavir y Nelfinavir, 2,5 veces.

Pero el beneficio de combinar el Ritonavir con las moléculas activas de los IPS no sólo consiste en aumentar sus niveles, sino también

en el hecho de que en el terreno de las resistencias se desdibuja la influencia negativa que tienen cambios en diferentes posiciones, próximas o no, al lugar catalítico, el lugar crítico de la enzima.

**El número de mutaciones críticas para comprometer la respuesta clínica a Kaletra está en el margen de 10 mutaciones, que son muchas para la proteasa, aunque ya se observa una menor respuesta frente al “wild type” cuando aparecen más de 5 mutaciones.**

## ALTA TASA DE RESCATE CON KALETRA

En el escenario real, fuera de los ensayos clínicos, lo que se observa en pacientes que han fracasado

con las tres familias de fármacos es lo siguiente, de acuerdo con los datos del acceso expandido en Francia : **Cuando se hace el rescate con Kaletra, si existen 5 o**

**menos mutaciones, la tasa de respuesta es muy alta: <500 copias a los 6 meses en el 88%. Si hay más de 5 mutaciones el porcentaje se sitúa en el 48%.**

RESISTENCIA A LOS IP		
Fármaco	Codón de mutación	Pérdida de sensibilidad
RTV	84	X 10
SQV	48	X 5
	90	X 4
IDV	46,82	X 10
NFV	30	X 9
	90	X 5
LPV	No característico	



RESPUESTA A KALETRA EN EL EAP (Atenas, Oct. 01)						
Estudio abstract	No.	Promedio CD4	Promedio mutaciones	Respuesta virológica a los 6 meses		
				No. Global	Tasa en función de la resistencia al IP <math>\leq 500</math>	<math>\leq 500</math>
Spain n. 38	117	285	4	67%	88%	48%
France n. 124	104	181	5	66%	87%	46%
France n. 136	701	236	4	66%	79%	44%



## Paciente "naive": terapia con dos ITIAN+Kaletra

**DR. FEDERICO PULIDO**  
Hospital 12 de Octubre, Madrid

### Paciente

Mujer, 38 años, ingresada con problema oftalmológico, que se descubre es retinitis por citomegalovirus. Tras su ingreso es diagnosticada de infección por VIH, que desconocía previamente. Grave deterioro inmunológico: 4 linfocitos CD4 y carga viral muy elevada: >500.000 copias.

### Estrategia terapéutica

Entendemos que este tipo de paciente es candidato a una triple terapia que incluya Kaletra o Efavirenz. Mi reflexión personal es la siguiente:

- Si comenzamos con 2 nucleósidos + Efavirenz y el paciente fra-

ca, habremos perdido la familia de los no nucleósidos. A la hora de plantearnos un rescate, optaríamos por 2 nucleósidos + un IP probablemente potenciado por Ritonavir. Pero sabemos que, debido a la falta de eficacia de los nucleósidos en segunda línea, cuando se fracasa a una combinación con 2 nucleósidos es mejor la pauta de rescate cuádruple con 2 Nuc+IP+Nnuc. Por ello, la pauta de 2 Nuc+IP dejaría dudas en cuanto a su seguridad.

- Si optamos por Kaletra al principio y se produjera fracaso (cosa que aún no se ha documentado en pacientes "naive"), seguiríamos disponiendo de una familia,

los Nnuc, y, según los datos disponibles, también de otros IPs potenciados por RTV, como podrían ser Amprenavir y Saquinavir. En definitiva, a la luz de todos estos datos, elegimos la opción de 2

nucleósidos y Kaletra. En 3 meses la carga viral se ha hecho indetectable y los CD4 han subido de 4 a 84 células. Se mantiene la profilaxis de mantenimiento de la retinitis.

### Comentarios

Cuando hay que plantear una estrategia terapéutica de rescate, aparte de la elección del tercer fármaco, el problema importante a resolver para obtener una respuesta eficaz es la elección de una buena segunda pauta de nucleósidos, con la que romper la tendencia a las resistencias cruzadas.

ESTUDIOS COMPARATIVOS RANDOMIZADOS:  
VIH ARN < 400 copias/mL IT (semana 48)

- 2 Nuc + EFV:
  - Fracaso => Pérdida no nucleósidos
- 2 Nuc + IP/r ?? (tras fracaso con 2 Nuc es mejor 2Nuc+IP+Nnuc) => 2ª opción incierta
- 2 Nuc + Kaletra:
  - Fracaso => Seguimos disponiendo de NoNuc y de IPs (el propio Kaletra y en el caso raro de resistencia: Amp/r o Saq/r)
  - 2 Nuc + NoNuc + IP/r -> 2ª opción buena



## Reconstitución Inmune en rescate con Kaletra

**DR. CARLOS BARROS**  
Hospital de Móstoles, Madrid

### Paciente

Varón de 36 años, diagnosticado de VIH hace 3 años en un centro penitenciario, no consumidor de drogas, infectado por vía heterosexual según su declaración. En esos 3 años se había negado a cualquier tipo de control. Su problema clínico

comienza 4 meses antes del ingreso con episodios de candidiasis oral recidivante, tos, fiebre, disnea progresiva, diarrea, odinofagia y desnutrición. Carga viral muy elevada (765.000 copias) y recuento muy bajo de CD4. Diagnóstico presuntivo de neumonía por Pneumo-

cistis y de esofagitis por Cándida.

### Estrategia terapéutica

El paciente rechaza la broncoscopia. Se le administra tratamiento habitual: TMP/SMZ+esteroides, fluconazol y ceftriaxona.

Al 10º día se suspende la cef-

triaxona y se inicia tratamiento HAART con AZT+3TC+Kaletra. Al 15º día se suspenden el fluconazol y los esteroides. Al 19º día se registra fiebre alta sin foco, aftas orales y mialgias. Se suspende el cotrimoxazol y se le instaura ganciclovir. Al 21º día acepta broncoscopia. Se confirma el diagnóstico de P. carinii. Se restaura el cotrimoxazol y los esteroides y se suspende el ganciclovir. En menos de 48 horas queda asintomático. Tras dos semanas más de tratamiento se pasa a profilaxis secundaria y se continúa la HAART. En la actualidad, al cabo de dos meses: carga viral indetectable (<200 copias) y 122 CD4 (tras inicio basal con 8).





## Interacción Kaletra - Metadona

**DRA. CELIA MIRALLES**  
C. H. Xeral-Cíes de Vigo

Es sabido que el síndrome de abstinencia a metadona dificulta la adherencia, promueve el consumo de opiáceos y favorece comportamientos de riesgo. El metabolismo de la metadona no está bien caracterizado, pero sí se sabe que su mayor metabolito está siendo metabolizado por el citocromo 3A4 y que hay otros enzimas implicados, con lo que existe interacción con antirretrovirales y otros medicamentos.

Por lo que concierne a Kaletra, sabemos que in vitro e in vivo produce inhibición del citocromo P4503A. Las implicaciones clínicas que se pueden esperar de ello son, como demuestran la mayoría de los estudios, que Kaletra va a inducir una disminución de los niveles de metadona. Pero esta disminución no presenta repercusión clínica.

En dos grupos de pacientes incluidos en el estudio de acceso

expandido a Kaletra (45 en el Xeral de Vigo y 23 en el CHU de Santiago) analizamos los casos de 6 pacientes que tomaban metadona. En dos de ellos, que estaban con Efavirenz, la concentración de metadona disminuyó, por lo que hubo que aumentarles la dosis. Pero en los otros cuatro, más otros diez nuevos, todos ellos con Kaletra, no se ha registrado ningún síndrome de abstinencia, a pesar de no haberse

incrementado en ninguno de ellos la dosis de metadona.

**En conclusión, podemos decir que con Kaletra in vivo los casos de abstinencia a opiáceos han sido aislados y, en consecuencia, no debería recomendarse el aumento sistemático de la dosis de metadona, aunque ha de establecerse una estricta vigilancia clínica por si en algún caso concreto hubiera de aplicarse otro criterio.**



## Rescate en pacientes con cinco mutaciones

**DR. ENRIQUE ORTEGA**  
Hospital General Universitario, Valencia

### **Paciente**

Varón, remitido el año 1995 desde el Servicio de Urgencias por presentar cuadro constitucional e hipertransaminasemia que se relaciona con la toma de antidepresivos. Relaciones homosexuales estables los últimos dos años.

Exploración anodina salvo hepatomegalia de 2 cm. Tras la analítica y las exploraciones, el diagnóstico es: infección por VIH y hepatitis crónica por VHC.

### **Estrategia terapéutica**

Se instaura tratamiento con AZT+ddC (estamos en el año 1995). Desde esa fecha las diversas secuencias incluyen cambios a las distintas opciones que van apareciendo, con fracasos virológicos y variaciones en los recuentos de CD4.

**En el año 2000, estando utilizando ddl+ABC+EFV+NfV, con unos recuentos de 77.800 copias ARN-VIH y 417 CD4, y cinco mutaciones, se consigue el ABT-378 (ahora Kale-**

**tra) por uso compasivo, que se combina con 3TC y ddl. Seis semanas más tarde la carga viral está en 2.500 copias y los CD4 se mantienen en 420. Se persiste en el tratamiento a la vista de la eficacia observada. En el control de febrero 2001 (a 18 semanas del inicio) la carga viral se sitúa en 546 y los CD4 en 539. En el control más reciente, seis meses después del cambio a Kaletra, la carga viral está indetectable, <50 copias, y los CD4 han subido a 753.**

### **Comentarios**

A la vista del proceso terapéutico de este paciente, podría pensarse que el éxito actual conseguido por Kaletra debe atribuirse también a una mejor adherencia, debida a la mayor comodidad de uso.

Por otra parte, de acuerdo con la experiencia hasta el momento, si el número de mutaciones para el gen de la proteasas inferior a 8 ó 10, la probabilidad de rescate utilizando Kaletra es muy alta.



## Rescate en pacientes con múltiples fracasos e hiperlipemia

**DR. FELIX GUTIÉRREZ**  
Hospital General U. de Elche

### Paciente

Varón, 37 años, ex UDVP, co-infección VIH-VHC conocidas desde julio de 1996, hepatitis crónica por VHC. En octubre de 1996 se le diagnostica neumonía por *P. carinii*. Su colesterol estaba en 180 y los TG en 122.

### Estrategia terapéutica

>Con recuento de 25 CD4 se le insta un primer tratamiento anti-retroviral con AZT+ddC+Saquinavir. En mayo de 1997, teniendo 71 CD4 y 31.500 copias de carga viral, se le pasa al primer HAART, con AZT+3TC+Indinavir. En marzo de

1998 la carga viral está en 400 copias y las células CD en 39. En septiembre de ese mismo año los CD4 han subido a 84, pero el proceso virológico ha empeorado, con la CV en 31.500 copias.

Se establece un régimen de rescate con D4T+ddl+Nevirapina+Nelfinavir. Se consigue reducir la CV a <200 y los CD4 suben a 197. Pero posteriormente se inicia un fracaso virológico paulatino. En el estudio genotípico del primer fracaso, se aprecian muchas mutaciones de resistencia a los análogos y también dos mutaciones principales de

resistencia a los IPs (82 y 90), además de otras cinco mutaciones. En el estudio genotípico del segundo fracaso aparecen también mutaciones de resistencia de alto grado a los no análogos. Se mantienen básicamente las mutaciones anteriores, salvo que desaparece la 184 al haberse suspendido el 3TC. En enero de 2000 se reajusta la pauta de TARGA: se suspende nevirapina y se añade 3TC. Aumento de colesterol y TG y aparición de lipodistrofia. Se repite el escenario de fracaso virológico crónico.

En noviembre se inicia trata-

miento con D4T+3TC+ddl+Abacavir+Kaletra.

Un mes después la CV ha bajado a 500 copias, hay una excelente tolerancia, aunque se aprecia un aumento considerable de triglicéridos y colesterol total. Se añade fenofibrato al tratamiento. Progresiva estabilización de TG y de cambios corporales, CD más altos y carga viral indetectable. En este momento, a un año de la pauta de rescate, la respuesta virológica e inmunológica ha sido excelente y mantenida, la hiperlipemia está controlada y la lipodistrofia se ha estabilizado.



## ¿Simplificación del tratamiento?

**DR. ANTONIO RIVERO**  
Hospital Reina Sofía, Córdoba

### Paciente

Mujer, 34 años, ex UDVP, con infección por VIH, neumonías de repetición, candidiasis oral y tuberculosis.

### Estrategia terapéutica

Inicia el tratamiento antirretroviral en 1994 con AZT+ddl. Fracaso a diversos regímenes sucesivos: AZT, ddC, 3TC, ddl, Nelfina-

vir; retirada de Indinavir por intolerancia digestiva; retirada de Efavirenz por rash y fiebre. Desde febrero de 2001 venía recibiendo tratamiento con d4T+ddl+Fortovase+Ritonavir. La situación en octubre de 2001 era asintomática respecto al VIH, 174 CD4 y <50 copias de carga viral. Sufre náuseas y discomfort gástrico que atribuye a

Fortovase y solicita la retirada de éste.

Se propone cambio de Fortovase+Ritonavir por Kaletra+d4T+ddl y la paciente acepta. A la cuarta semana está asintomática, desaparecen los síntomas digestivos y presenta buena tolerancia y adherencia. En los controles a las semanas 2 y 4 la carga viral

sigue indetectable: <50 copias.

### Comentarios

El caso puede servir como introducción a un debate sobre sustitución de medicamentos por Kaletra con intención de simplificación terapéutica, buscando adecuar la medicación a la situación clínica y circunstancias del paciente.



## Experiencia española con Kaletra. Casos clínicos



# Rescate en pacientes con fracasos previos a **IPs** e **ITINNs**

**DR. FERNANDO LOZANO**  
Hospital U. del Valme, Sevilla

### **Paciente**

Varón de 36 años de edad. UDVP durante más de 10 años. Infección por VIH conocida en 1988 en el transcurso de una hospitalización motivada por una crisis convulsiva. No reaparece hasta 1993. Presentaba neumonía bacteriana, candidiasis orofaríngea, leucoplasia vellosa oral y 50 CD4/ml. En los siguientes 3 años y medio es ingresado once veces más por neumonías, TB diseminada, criptococosis, sinusitis maxilar recurrente y otitis media cró-

nica. Además de todo esto, padecía hepatitis crónica por el VHC y toxicidad hepática grave por rifampicina, que hubo que retirar.

### **Estrategia terapéutica**

El año 1993 comienza con monoterapia con AZT, seguida en 1994 por biterapia de AZT+ddl. Seguidamente va pasando por cuatro distintas combinaciones de HAART (incluyendo Saquinavir, Nelfinavir, Efavirenz e Indinavir).

**En febrero de 2001, a la vista**

**de un nuevo fracaso con un régimen que incluía IPs e ITINNs, se le instaura d4T + Abacavir + Kaletra. En cuatro distintos recuentos de marzo a septiembre la progresión de descenso de la carga viral fue la siguiente: 520.000 (basal), 2.800, 220, <80, <80. Entretanto los CD4 habían ido subiendo lenta pero significativamente: 205 (basal), 314, 332, 354, 421. Es de resaltar que los niveles de triglicéridos no sólo no aumentaron sino que fueron disminuyendo progresivamente desde**

**el inicio del tratamiento con Kaletra: 222/385, 238/357, 242/277, 225/262.**

### **Comentarios**

De acuerdo con la experiencia en este tipo de pacientes multitratados, con fracasos previos a diversos regímenes, esto es lo que ocurre cuando hacemos rescate con Kaletra: la carga viral se hace indetectable a los 2-4 meses, y a partir de ahí se mantiene la indetectabilidad.



# Un caso **pediátrico** de rescate con Kaletra

**DR. JOSÉ T. RAMOS**  
Hospital 12 de Octubre, Madrid

### **Paciente**

Niña que en 1988, a los 5 años, es diagnosticada de infección por VIH, después de haber sufrido numerosos ingresos desde los cuatro meses por diversos trastornos y enfermedades.

### **Estrategia terapéutica**

Su historial terapéutico, desde 1991 hasta 2000 incluye prácticamente todos los medica-

mentos disponibles, que han ido siendo sustituidos progresivamente, pasando de monoterapia a HAART, siempre con fracaso virológico y con oscilaciones en la situación inmunológica (desde 14 a 457 CD4).

**El año 2000 se decide establecer una quintuple terapia introduciendo Kaletra: ddl+d4T +NFV+ABC+Kaletra. A partir de ese momento, la**

**evolución de la niña en el periodo de un año marca una clara inflexión, con ascenso franco en el recuento de linfocitos CD4 y una caída de la carga viral, que se hace indetectable a partir del 6º mes.**

### **Comentarios**

En el momento en que se decide el cambio a la combinación con Kaletra la niña tenía

múltiples resistencias secundarias a IPs, primaria a IND, RIT, SQV y NFV, numerosas también a la retrotranscriptasa, y añadía asimismo la 103, con lo que anulaba la posibilidad de no análogos de nucleósidos. La elección de los integrantes de la combinación de rescate se hizo sopesando al máximo todas las circunstancias y la respuesta ha sido excelente.







ABBOTT LABORATORIES, SA  
Josefa Valcárcel, 45  
28027 MADRID



## EL SIDA NOS AFECTA A TODOS

Familiares. Amigos. ONG`s. Instituciones públicas y privadas. Organismos oficiales. Laboratorios farmacéuticos. El SIDA no afecta sólo a los pacientes. Por eso, en ABBOTT VIH trabajamos a diario para ofrecer soluciones en las diferentes áreas de la enfermedad que mejoren la calidad de vida del paciente. Porque el SIDA es responsabilidad de todos y todos debemos aunar esfuerzos para alcanzar un mismo objetivo: devolver la ilusión de sentirse vivo.

**ABBOTT  
DETERMINE**

**kaletra**<sup>®</sup> **NORVIR**<sup>®</sup>  
(zidovudina/zalcitabina) (ritonavir)

**LCX**  
HIV RNA ENSAYO CUANTITATIVO

**ADVERA**

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

MONITORIZACIÓN

NUTRICIÓN