

Bloqueo auriculoventricular completo en paciente tratado con lopinavir/ritonavir

Sr. Editor: Recientemente se han publicado en esta revista las "Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000"¹. En ellas se recomienda iniciar el tratamiento específico en todos los casos con una infección por VIH sintomática (acontecimientos C de la clasificación de los Centers for Disease Control [CDC]), indicando la combinación de 2 análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 o 2 inhibidores de proteasa (IP) como tratamiento de primera elección en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo. Desde hace unos meses se ha incorporado al arsenal terapéutico una combinación de IP (lopinavir/ritonavir) con propiedades atractivas para su utilización en terapia combinada con ITIAN, como son su potente actividad antirretroviral, alta barrera al desarrollo de resistencias, posología cómoda, sencillo cumplimiento y buena tolerancia.

Se presenta el caso de un paciente de 50 años de edad, con historia de prácticas sexuales de riesgo, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que presentó en los últimos 15 días cuadro de fiebre, disnea progresiva y disfagia mixta; fue ingresado en la unidad de medicina intensiva por insuficiencia respiratoria aguda, y trasladado posteriormente a nuestro servicio con diagnósticos de neumonía por *Pneumocystis carinii* y candidiasis orofaríngea. En la exploración física destacaba únicamente la existencia de micosis en la cavidad bucal, siendo la auscultación cardíaca rítmica de

78 lat./min (sin soplos ni roce pericárdico) y apreciándose mínimos crepitantes dispersos en la auscultación pulmonar. Analíticamente presentaba función renal con ionograma normal, lactodeshidrogenasa (LDH) 1.071 U/l y 560 linfocitos totales en el hemograma de ingreso. Los hemocultivos seriados, antígenos en orina (neumococo y *Legionella*) y serologías para virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), *Leishmania*, lúes y *Toxoplasma* fueron negativas; se detectó *Candida albicans* en el cultivo de esputo y exudado faríngeo, así como *P. carinii* en esputo; serología para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positiva; ARN del VIH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR): 48.000 copias/ml; CD4+: 4 cél./ml (1,4% del total de 260 linfocitos); Mantoux negativo. En la radiología torácica destacaba un infiltrado reticulointersticial bilateral hiliófugo; se realizaron ecografía abdominal y cardíaca sin hallazgos patológicos. El fondo de ojo fue normal. El electrocardiograma (ECG) realizado al ingreso con bloqueo incompleto de rama derecha y morfología de hemibloqueo anterior izquierdo. Se instauró tratamiento convencional con trimetoprim/sulfametoxazol (20/100 mg/kg/día), tratamiento corticoideo (prednisona 40 mg/12 h), paracetamol oral y fluconazol oral (100 mg/día), y el paciente presentó defervescencia, mejoría clínica progresiva y evolución satisfactoria desde el aspecto respiratorio. Con el diagnóstico de infección sintomática por VIH estadio C3 de la CDC se inició tratamiento antirretroviral con lamivudina (150 mg/12 h) y zidovudina (250 mg/12 h) combinado con lopinavir/ritonavir (400/100, 3 comprimidos/12 h). A las 48 h de administrarse esta terapia el paciente presentó cuadro sincopal con caída brusca, traumatismo craneoencefálico y pérdida transitoria de conocimiento. En la monitorización electrocardiográfica se encontró asistolia y posterior bloqueo auriculoventricular completo que exigió que el paciente fuera trasladado a la unidad de medicina intensiva (UMI) y que se trató con atropina e isoproterenol en fase aguda. Durante su estancia en esta unidad, en espera de colocación de marcapasos permanente tras valoración por parte del servicio de cardiología de nuestro centro, y con la sospecha de probable efecto adverso medicamentoso cardíaco, se substituyó el tratamiento antirretroviral con lopinavir/ritonavir por efavirenz.

Revisando la bibliografía y monografía de la combinación lopinavir/ritonavir² se observa la comunicación de episodios cardíacos preclínicos, tanto por interacción con fármacos que prolongan potencialmente el intervalo QT (clorfeniramina, quinidina, eritromicina, claritromicina, etc.), como en experimentación animal en perros (ondas U prominentes asociadas a prolongación del intervalo PR y bradicardia). Cabe recordar que la combinación lopinavir/ritonavir (inhibidores ambos de la isoenzima CYP3A del citocromo P-450 y en menor medida de la CYP2D6)

puede producir aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la CYP3A, por lo que podrían aumentar tanto su efecto terapéutico como sus efectos adversos; por este motivo, además de evitar su asociación con fármacos que prolonguen el intervalo QT, no debe administrarse lopinavir/ritonavir conjuntamente con medicamentos capaces de producir arritmias cardíacas graves como astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida y amiodarona.

Tras comunicar el caso al departamento médico del laboratorio de comercialización del producto, éste nos remitió un artículo, en proceso de publicación, en el que se describían 2 casos similares al nuestro en la práctica clínica³. En ausencia de evidencias de efectos secundarios cardíacos del resto de fármacos utilizados (paracetamol oral, metilprednisolona, cotrimoxazol y fluconazol oral), pudiera plantearse en nuestro paciente la posible cardiotoxicidad del tratamiento con lopinavir/ritonavir, sobre todo si se tienen en cuenta las alteraciones de conducción electrocardiográficas previas (bloqueo bifascicular) que incrementarían el riesgo de padecer bloqueo auriculoventricular completo, recomendando por nuestra parte farmacovigilancia estrecha en este sentido.

Agradecimiento

Al Departamento Clínico de Laboratorios Abbott por la colaboración científica.

Fermín J. Jiménez, Javier Pinilla,
Manuel Repiso
y Pablo Labarga

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario San Millán-San
Pedro. Logroño. España.

Bibliografía

1. Miró JM, Antela A, Arribas J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2000. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:329-51.
2. Ficha técnica de Kaletra®. Kaletra, la fuerza de la tolerancia. Laboratorios Abbott VIH, 2000; 102-9.
3. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia in two patients with AIDS probably induced by lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2002. En prensa.