

Monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir debido a intolerancia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos en un paciente pediátrico infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana

Ritonavir-boosted lopinavir monotherapy due to intolerance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors in an HIV-infected paediatric patient

Sr. Editor:

El tratamiento combinado con inhibidores de la proteasa (IP) en pacientes pediátricos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha demostrado eficaz en cuanto a respuesta inmunológica y virológica¹. Sin embargo, existen pocos datos sobre el uso de monoterapia con IP potenciados en esta población.

Presentamos el caso de un niño de 15 años de edad con infección por el VIH de transmisión vertical diagnosticada a los 2 meses de vida (estadio B2). Inició tratamiento antirretroviral a los 3 años de edad con biterapia (zidovudina 8 mg/kg/día vía oral [vo] y lamivudina 8 mg/kg/día vo) y a los 5 años empezó tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con estavudina (2 mg/kg/día vo), lamivudina (8 mg/kg/día vo) y nelfinavir (100 mg/kg/día vo). Desde entonces, a pesar de una situación clínica e inmunológica estable (linfocitos T CD4+ por encima de 35%), han sido necesarios múltiples regímenes con diferentes fármacos debido, principalmente, a efectos adversos.

Presentó intolerancia gastrointestinal a nelfinavir, ritonavir y nevirapina.

A los 6 años de vida presentó litiasis renal por indinavir (1.500 mg/m²/día vo) que precisó ingreso hospitalario y motivó un nuevo cambio de tratamiento. A los 11 años de edad se simplificó el tratamiento a abacavir y lamivudina (en forma de 1 comprimido de Kivexa®/día vo) y efavirenz (600 mg/día vo). Un mes después inició un cuadro neuropsiquiátrico consistente en cambios de humor, ansiedad, cefalea y pesadillas, diagnosticándose de depresión secundaria a abacavir, por lo que se decidió su sustitución por estavudina (40 mg/día vo). El cuadro mejoró a las 2 semanas, resolviéndose posteriormente².

Un año y medio más tarde, se objetivó fracaso virológico (carga viral plasmática 8.900 copias/ml) con linfocitos T CD4+ estables (629/mm³). Se realizó un estudio genotípico de resistencias que mostró mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa (M184V, G190S, T215Y), sin hallarse mutaciones en el gen de la proteasa. Atendiendo al resultado, se inició triple terapia con estavudina (40 mg/día vo), tenofovir (300 mg/día vo) y lopinavir/ritonavir (LPV/r) (800/200 mg/día vo), alcanzándose la supresión virológica rápidamente.

A los 15 meses de iniciada esta pauta se detectó disfunción renal progresiva con tubulopatía, compatible con nefropatía asociada a tenofovir, permaneciendo indetectable la carga viral y estable la situación inmunológica. Ante la intolerancia/resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y no análogos (ITINAN), y la ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa, se planteó el cambio de tratamiento antirretroviral a monoterapia con LPV/r (800/100 mg/día administrados cada 12 horas). A los 15 meses de su inicio, la carga viral se ha mantenido indetectable y ha presentado un aumento del total de linfocitos T CD4+. Durante este período, su función renal ha mejorado progresivamente. No se han documentado eventos adversos relacionados con el tratamiento desde la introducción de la monoterapia.

A pesar de la escasa evidencia en monoterapia con IP potenciados en pacientes pediátricos infectados por el VIH, el trabajo de Pulido et al³ realizado en adultos demuestra la no inferioridad de la terapia de mantenimiento con LPV/r en monoterapia (con reintroducción de análogos de nucleósidos en caso necesario) frente

a la triple terapia basada en ITIAN, en pacientes con carga viral indetectable por lo menos durante 6 meses. Asimismo, se han descrito resultados similares con monoterapia con darunavir/ritonavir (DRV/r)⁴. Los datos con atazanavir/ritonavir no son concluyentes^{5,6}. Así, sólo se contempla la monoterapia con LPV/r y DRV/r como alternativas terapéuticas en el paciente VIH adulto en las guías españolas de 2010⁷. Aunque un menor número de comprimidos diarios se ha asociado a un mejor cumplimiento del tratamiento antirretroviral⁸, debe tenerse presente el impacto que una mala adherencia puede tener en los pacientes que reciben monoterapia. Así, esta modalidad terapéutica debería evitarse en pacientes con sospecha de mala adherencia⁹.

Los datos en pediatría se limitan a una única serie de 40 casos en Tailandia a los que se simplificó a monoterapia con LPV/r. A las 24 semanas, el 85% de los niños permanecía con carga viral indetectable y situación inmunológica estable y no se habían descrito efectos adversos¹⁰.

Este caso apoya la idea de que el cambio de triple terapia basada en ITIAN a monoterapia con un IP potenciado es una opción que se debe considerar en pacientes con VIH pediátricos seleccionados, virológicamente suprimidos y que no han presentado fracaso virológico con IP previamente, en caso de resistencia o intolerancia a ITIAN.

Bibliografía

- Ramos J. Boosted protease inhibitors as a therapeutic option in the treatment of HIV-infected children. *HIV Med.* 2009;10:536–47.
- Soler Palacin P, Aramburo A, Moraga FA, Cabañas MJ, Figueras C. Neuropsychiatric reaction induced by abacavir in a pediatric human immunodeficiency virus-infected patient. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:382.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008;22:F1–9.
- Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS.* 2010;24:223–30.
- Wilkin TJ, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis.* 2009;199:866–71.
- Pulido F, Serrano O, Rivero A, Montes ML, Rubio R, López-Bernaldo-de-Quirós JC, et al. Atazanavir/ritonavir monotherapy for maintenance of virologic suppression: 48-week primary analysis of the 96-week multicentre, open-label, single-arm, pilot OREY study [abstract P54/6]. In: *Program and abstracts of the 12th European AIDS Conference; November 11–14, 2009.*
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010) [consultado 15/10/2010]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>.
- Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23:903–14.
- Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther.* 2009;14:195–201.
- Bunupuradah T, Lumbiganon P, Puthanakit T, Ananworanich J, Mengthaisong T, Apornpong T, et al. Simplifying antiretroviral treatment in virally suppressed children by switching from double boosted protease inhibitors to lopinavir/ritonavir monotherapy [Abstract MOPEB062]. In: *5th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 19–22, 2009.*

María Espiau, Pere Soler-Palacín*, Anna Borrull y Concepció Figueras

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psoler@vhebron.net (P. Soler-Palacín).

doi:10.1016/j.eimc.2010.11.009