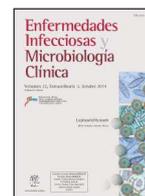




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Lopinavir/ritonavir en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en situaciones especiales

María Tasia y José López Aldeguer\*

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

VIH-1  
Lopinavir  
Ritonavir  
Inhibidores de la proteasa  
Insuficiencia renal  
Coinfección con virus de la hepatitis C  
Alteraciones neurocognitivas  
VIH-2

El lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) es un inhibidor de la proteasa indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto en el paciente normal como en determinadas situaciones. En pacientes con insuficiencia renal, LPV/r no requiere ajuste de dosis ya que se metaboliza por vía hepática. En estudios de cohortes se ha demostrado que la incidencia de afectación renal en grado variable y/o cristaluria, que se relaciona con el tratamiento antirretroviral combinado y fundamentalmente con tenofovir y algunos inhibidores de la proteasa, no aparece o su incidencia es mucho menor en el caso de LPV/r. De igual modo, en las alteraciones neurocognitivas descritas en una alta proporción de pacientes infectados por el VIH y relacionadas con replicación viral o actividad inflamatoria en el espacio subaracnoideo, LPV/r es una de las opciones terapéuticas indicadas. Se ha publicado un *score* que puntúa los fármacos antirretrovirales según la concentración que alcanzan en el líquido cefalorraquídeo (LCR). LPV/r alcanza valores en LCR superiores a la IC50 del virus y tiene una buena puntuación (*score* 3) entre los fármacos en uso actual. La comorbilidad más importante es la hepatitis crónica, tanto por su frecuencia como porque la biotransformación del LPV/r ocurre en el hígado. En estas circunstancias cabe valorar cómo influye el deterioro de la función hepática en los valores de fármaco en sangre y cómo estos valores pueden ser causa de toxicidad hepática. No se ha establecido modificación de dosis en caso de insuficiencia hepática y la toxicidad hepática causada por LPV/r solamente se ha descrito con cierta frecuencia en caso de aumento basal de transaminasas o de hepatitis C crónica, aunque en la mayoría de los casos se considera hepatotoxicidad leve.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Lopinavir/ritonavir in patients with human immunodeficiency virus infection in special situations

#### ABSTRACT

#### Keywords:

HIV-1  
Lopinavir  
Ritonavir  
Protease inhibitors  
Renal failure  
Hepatitis C virus co-infection  
Neurocognitive impairment  
HIV-2

Ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) is a protease inhibitor used for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in both normal patients and in certain situations. In patients with renal failure, LPV/r does not require dosage adjustment because it is metabolized in the liver. Cohort studies have shown that the incidence of varying degrees of renal disease and/or crystalluria related to combination antiretroviral therapy with tenofovir and some protease inhibitors (PI) does not appear with LPV/r or that the incidence is much lower with this combination. Neurocognitive impairments are described in a high proportion of patients with HIV infection and viral replication or related inflammatory activity in the subarachnoid space. In these patients, LPV/r is one of the therapeutic options. A score has been published that rates antiretroviral drugs according to the concentration attained in the cerebrospinal fluid (CSF). LPV/r levels reached in CSF exceed the IC50 of wild-type HIV and has a valuable score (*score* 3) of the drugs currently used. The most important comorbid condition is chronic hepatitis, due to its frequency and because the biotransformation of LPV/r occurs in the liver. In these circumstances, it is important to evaluate the influence of liver failure on blood drug levels and how these values may cause liver toxicity. LPV/r dose modification has not been established in the presence of liver failure. LPV/r-induced liver toxicity has only been reported with a certain frequency when liver enzymes were elevated at baseline or in patients with chronic hepatitis C, although most cases of liver toxicity were mild.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pepelopezal@gmail.com (J. López Aldeguer).

## Introducción

Lopinavir (LPV) fue el primer inhibidor de la proteasa (IP) desarrollado para utilizar potenciado con ritonavir y el único coformulado en una sola cápsula o comprimido (LPV/r). Ha sido el fármaco referente de esta familia durante años.

En la actualidad, LPV/r combinado con otros fármacos antirretrovirales continúa siendo una alternativa coste-efectiva, tanto en algunos pacientes *naïve* como en pretratados. Ha demostrado seguridad y eficacia a largo plazo en combinación con otros fármacos antirretrovirales y también en poblaciones especiales<sup>1,2</sup>.

Hay situaciones clínicas que condicionan la elección del tratamiento antirretroviral (TAR), bien por la existencia de comorbilidades, que comportan un riesgo añadido de toxicidad, o situaciones fisiológicas como el embarazo. El embarazo se trata en otro capítulo de esta publicación, por lo que abordaremos otras situaciones.

## Uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con enfermedad renal

Las enfermedades renales son una causa de morbilidad y mortalidad que ha cobrado relevancia en los últimos años en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>3,4</sup>.

Con la edad cada vez mayor de los pacientes, las comorbilidades más prevalentes como las alteraciones metabólicas pueden estar favoreciendo el desarrollo de enfermedad renal crónica.

Los IP se metabolizan por vía hepática (isoenzimas del citocromo P450), por lo que ninguno de ellos precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica, por lo que no hay recomendaciones específicas en ese sentido.

El LPV/r se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida y a la albúmina, en aproximadamente el 98-99%. El mecanismo fundamental de eliminación es la biotransformación a nivel hepático y, en menor grado, intestinal. En pacientes con insuficiencia renal, debido a la baja contribución del riñón a la eliminación del LPV/r, no se esperan modificaciones significativas en sus concentraciones plasmáticas<sup>5</sup>.

Se dispone de estudios que evalúan la potencial nefrotoxicidad del TAR y en concreto de LPV/r.

En la cohorte EuroSIDA se investigó la incidencia de enfermedad renal crónica en 6.843 pacientes infectados por el VIH, con una media de seguimiento de 3,7 años. Después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales asociados a la nefropatía crónica, se observó una incidencia significativamente mayor de enfermedad renal crónica asociada a exposición a tenofovir (TDF), indinavir, atazanavir (ATV) y menos claramente a LPV<sup>6</sup>.

En otros estudios de cohortes que valoran el deterioro de la función renal de pacientes en tratamiento con un IP potenciado o efavirenz asociado a TDF/emtricitabina se observa mayor deterioro de la función renal en los grupos de pacientes tratados con ATV/r que en los que siguen tratamiento con LPV/r<sup>7,8</sup>.

La causa por la que se observa un riesgo aumentado de toxicidad renal en los pacientes tratados con TDF/emtricitabina asociado a ATV/r es desconocida, pero posiblemente esté relacionada con la potencial precipitación urinaria de ATV y la consecuente nefrolitiasis y nefritis intersticial<sup>9</sup>. Se han detectado concentraciones elevadas de ATV y darunavir (DRV) en orina, así como cristales de ATV y DRV en pacientes asintomáticos; esto no se ha encontrado en pacientes tratados con LPV/r<sup>10</sup>.

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas, no hay inconveniente en el uso de LPV/r en los pacientes con insuficiencia renal, según se recoge en recomendaciones recientes de GESIDA y otras sociedades científicas<sup>11</sup>, si por las condiciones virológicas o de otra naturaleza se considera indicado este fármaco.

## Uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con alteraciones neurocognitivas

El sistema nervioso central (SNC) es uno de los órganos diana del VIH y donde puede ser detectado y provocar daño. En la actualidad continúa existiendo una alta frecuencia de alteraciones neurocognitivas (ANC) en personas con VIH. La tasa de prevalencia para este tipo de complicaciones ha sido descrita entre el 20-50% de los pacientes, independientemente del uso de TAR, y se han identificado diferentes factores demográficos y clínicos que pueden aumentar su incidencia<sup>12-14</sup>.

La ANC puede conducir a dificultades en las actividades de la vida diaria, peor calidad de vida, mala adherencia al tratamiento o incluso un mayor riesgo de mortalidad.

Las diferencias de penetración en el SNC de los distintos fármacos antirretrovirales y, por lo tanto, la actividad antiviral en el espacio subaracnoideo podrían jugar un papel en la evolución de las ANC. Es importante controlar la replicación viral en el SNC con el fin de reducir los mecanismos de inflamación implicados en el daño neuronal<sup>15</sup>.

Los IP presentan, en general, un tamaño molecular mayor y una elevada unión a proteínas, y por ello su penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada. A pesar de ello, algunos IP parecen tener una adecuada actividad antiviral en el LCR. En el caso de LPV/r, la mediana de la relación de concentraciones en LCR y plasma es del 0,23% (recorrido 0,12 a 0,75), duplicando todas las concentraciones de LPV la IC50 del virus salvaje<sup>16</sup>.

No sucede lo mismo en el caso de ATV, ya que presenta una concentración 100 veces inferior a la plasmática y en una proporción de pacientes no supera la IC50. DRV y fosamprenavir presentan concentraciones cercanas al 1% de la concentración en sangre y, al igual que LPV, suelen estar por encima de la IC50<sup>17,18</sup>.

Sobre la base de los datos obtenidos de la cohorte CHARTER (1.800 pacientes), de las características fisicoquímicas de los diferentes antirretrovirales y de la información disponible sobre su concentración en LCR, en 2008 se propuso la utilización de un método de categorización de la penetración y efectividad de los diferentes fármacos antirretrovirales en SNC (CPE score)<sup>19</sup>, posteriormente modificado<sup>20</sup>. A cada fármaco, en función de los niveles conseguidos en el LCR, se le puntúa de 1 a 4. Una mayor puntuación indicaría una mayor penetrabilidad del fármaco en el SNC (tabla 1).

**Tabla 1**

Clasificación de los fármacos antirretrovirales según su penetración en el sistema nervioso central

Clase de fármaco	4	3	2	1
ITIAN	AZT	ABC	ddl	TDF
		FTC	3TC	ddC
			d4T	
ITINN	NVP	DLV	ETV	
		EFV		
IP	IDV/r	DRV/r	ATV	NFV
		FPV/r	ATV/r	RTV
		LPV/r		SQV/r
				TPV/r
Inhibidores entrada/fusión		MVC		T20
Inhibidores integrasa		RAL		

/r: potenciado con ritonavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina; DLV: delavirdina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; FPV: fosamprenavir; FTC: emtricitabina; IDV: indinavir; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; LPV: lopinavir; MVC: maraviroc; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; T20: enfuvirtide; TDF: tenofovir; TPV: tipranavir.

Se ha visto que los TAR con CPE score elevado son más efectivos en el control de la replicación viral en el LCR y están asociados con mejoría de déficits neurofisiológicos<sup>21-23</sup>.

En los pacientes en los que es evidente la ANC es recomendable asegurar una buena penetración de los fármacos antirretrovirales en el SNC eligiendo una combinación con la mejor puntuación<sup>24,25</sup>. LPV tiene una puntuación elevada, 3.

En conclusión, teniendo en cuenta que las ANC continúan siendo frecuentes en la infección por el VIH y que la replicación viral juega un papel en estas, a pesar de ciertos datos contradictorios, parece aconsejable utilizar pautas de TAR con buena penetrabilidad en LCR, al menos en pacientes sintomáticos o con tests neuropsicológicos alterados.

### Uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con hepatitis crónica

La hepatitis crónica causada por uno de los virus de la hepatitis es la comorbilidad más relevante que presentan los sujetos infectados por el VIH por su frecuencia, por la progresión a enfermedad hepática terminal y por aumentar la hepatotoxicidad del TAR.

Todos los fármacos antirretrovirales se han asociado con hepatotoxicidad, aunque no con igual frecuencia.

LPV se metaboliza en gran medida y rápidamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 hepático, y su administración simultánea con dosis bajas de ritonavir, potente inhibidor de CYP3A4, mejora significativamente sus propiedades farmacocinéticas. La hepatopatía crónica habitualmente se asocia a la lesión de los hepatocitos y a la disminución de la función celular, con una reducción del 50% del contenido de citocromo P450. Como el LPV se metaboliza por el hígado y está unido a las proteínas plasmáticas en más del 90%, algunos autores han encontrado mayores concentraciones plasmáticas de LPV en pacientes coinfectados con un virus de la hepatitis que en pacientes mono infectados por el VIH. Se dispone de estudios que demuestran que el riesgo de hepatotoxicidad por el uso de LPV/r en pacientes coinfectados es relativamente bajo, incluso en pacientes con hepatopatía muy avanzada.

En un estudio de cohorte prospectivo que siguió a 60 pacientes coinfectados por virus de la hepatitis C (VHC), casi la mitad de ellos con cirrosis tratados con LPV/r durante aproximadamente 3 años, la incidencia de hepatotoxicidad fue de 3,7 episodios por cada 100 pacientes-año, hubo signos clínicos en solo 2 casos y los pacientes con cirrosis tuvieron una incidencia de hepatotoxicidad similar a la que se encontró en los pacientes no cirróticos<sup>26</sup>.

Esta baja toxicidad se ha documentado en otros estudios. En un análisis retrospectivo de 388 pacientes que habían recibido LPV/r (61% coinfectados con el VHC y 6,7% con el virus de la hepatitis B) y que habían sido seguidos una mediana de 25,6 meses, se describió una incidencia total de hepatotoxicidad grave (medida por descompensación de hepatopatía crónica y/o hipertransaminemia grados 4-5) de 0,72 episodios por 100 pacientes-año en la serie total y de 1,21 episodios en el subgrupo de pacientes coinfectados<sup>27</sup>. Otro estudio multicéntrico de pacientes tratados con LPV/r en Italia, en el que se analizó prospectivamente el aumento de las transaminasas en 782 pacientes que iniciaron este fármaco, se describió elevación de estas en el 9,1% (71 pacientes), y fue de grado  $\geq 3$  solo en 18 casos. La coinfección por el virus C, la elevación previa de transaminasas, la edad más joven y el uso simultáneo de efavirenz se relacionaba con esta hepatotoxicidad<sup>28</sup>. En ambos estudios, los autores destacan la baja hepatotoxicidad del LPV/r y que el aumento previo de transaminasas puede condicionar su uso.

Estos datos ponen de manifiesto el bajo riesgo de hepatotoxicidad del LPV/r en pacientes con hepatopatía, independientemente del grado de fibrosis. Se ha visto que los datos farmacocinéticos no muestran correlación entre la concentración del LPV y el riesgo de toxicidad para todos los grados de hepatopatía, con un intervalo incluso más amplio de concentraciones en la cirrosis avanzada<sup>26</sup>. En

cualquier caso, la elevada variabilidad entre pacientes y la ausencia de correlación entre la concentración, grado de fibrosis y toxicidad confirman la no necesidad de medir la concentración del fármaco, aunque es obligatorio seguir de cerca la situación clínica de esta población difícil de tratar<sup>26</sup>.

Disponemos de datos suficientes para poder utilizar de forma segura combinaciones de fármacos antirretrovirales que incluyan LPV/r en pacientes con hepatitis virales crónicas, ya que en pacientes coinfectados y en pacientes con hepatopatías leves-moderadas es eficaz y con una tolerabilidad similar a otros IP.

### Uso de lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-2

El VIH-2 posee una organización genómica similar al VIH-1, aunque con diferencias que influyen en su sensibilidad a los fármacos antirretrovirales<sup>29</sup>. Presenta resistencia intrínseca a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, es sensible a los nucleósidos (aunque con barrera genética más baja que el VIH-1) y presenta una sensibilidad variable frente a los IP, siendo LPV/r, saquinavir y DRV los más activos<sup>30-32</sup>.

Se recomienda como régimen preferente para el TAR de inicio en pacientes infectados por el VIH-2 o con infección dual por VIH-1/2, la combinación de 2 ITIAN y un IP/r<sup>33</sup>.

### Conclusiones

A pesar de la disponibilidad de nuevos fármacos, la amplia experiencia clínica obtenida hasta la fecha con LPV/r es de gran valor en el TAR y garantiza, al menos en un futuro próximo, su continuidad como uno de los IP de elección en determinadas circunstancias.

### Conflicto de intereses

M. Tacias declara no tener ningún conflicto de intereses.

J. López Aldeguer ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, BMS, Gilead, Janssen y ViiV y ha colaborado en charlas patrocinadas por AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD y ViiV.

### Bibliografía

- Murphy RL, Da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008;9:1-10.
- Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS*. 2004;18:775-9.
- Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21:2101-3.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2007;21:1119-27.
- European-Medicine-Agency. Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules, tablets and oral solution. Summary of Products Characteristics [consultado 27-7-2014]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000368/human\\_med\\_000867.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000368/human_med_000867.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667-78.
- Calza L, Trapani F, Salvadori C, Magistrelli E, Manfredi R, Colangeli V, et al. Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naïve patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:147-54.
- Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012;26:567-75.
- Schmid S, Opravil M, Moddel M, Huber M, Pfammatter R, Keusch G, et al. Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies. *Virchows Archiv*. 2007;450:665-70.
- De Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:1850-6.

11. Panel de expertos de GESIDA ISyS. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH [consultado 27-7-2014]. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/guias\\_clinicas.php?mn\\_MP=406&mn\\_MS=410](http://gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=410)
12. Harezlak J, Buchthal S, Taylor M, Schifitto G, Zhong J, Daar E, et al. Persistence of HIV-associated cognitive impairment, inflammation, and neuronal injury in era of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 2011;25:625-33.
13. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75:2087-96.
14. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011;53:836-42.
15. Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Topics in antiviral medicine*. 2011;19:137-42.
16. Capparelli EV, Holland D, Okamoto C, Gragg B, Durelle J, Marquie-Beck J, et al. Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV. *AIDS*. 2005;19:949-52.
17. Best BM, Letendre SL, Brigid E, Clifford DB, Collier AC, Gelman BB, et al. Low atazanavir concentrations in cerebrospinal fluid. *AIDS*. 2009;23:83-7.
18. Yilmaz A, Izadkhashti A, Price RW, Mallon PW, De Meulder M, Timmerman P, et al. Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:457-61.
19. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65-70.
20. Letendre SL, Ellis RJ, Ances BM, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*. 2010;18:45-55.
21. Cysique LA, Vaida F, Letendre S, Gibson S, Cherner M, Woods SP, et al. Dynamics of cognitive change in impaired HIV-positive patients initiating antiretroviral therapy. *Neurology*. 2009;73:342-8.
22. Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, Letendre S, Evans S, Henry K, et al. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*. 2009;23:1359-66.
23. Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, Vlassi C, Liuzzi G, Giancola ML, et al. Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:56-63.
24. Cusini A, Vernazza PL, Yerly S, Decosterd LA, Ledergerber B, Fux CA, et al. Higher CNS penetration-effectiveness of long-term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV-1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:28-35.
25. Podzamczner Palter D, Muñoz-Moreno JA, Alcolea Rodríguez D, Alonso Villaverde C, Antela López A, Blanch Andreu J, et al. Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:37-47.
26. Casado JL, Del Palacio M, Moya J, Rodríguez JM, Moreno A, Pérez-Elías MJ, et al. Safety and pharmacokinetics of lopinavir in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease. *HIV Clin Trials*. 2011;12:235-43.
27. Palacios R, Vergara S, Rivero A, Aguilar I, Macias J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. 2006;7:319-23.
28. Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, Viganò P, Bini T, Landonio S, et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral-experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. *HIV Med*. 2004;5:334-43.
29. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52:780-7.
30. Benard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C, et al. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS*. 2009;23:1171-3.
31. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008;71:298-305.
32. Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis*. 2009;199:1323-6.
33. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:446.e1-42.