

Identificación de pacientes en tratamiento antirretroviral candidatos a monoterapia con inhibidores de la proteasa

Identification of patients in antiretroviral treatment as candidates for protease inhibitor monotherapy

Sr. Director:

Un metaanálisis recientemente publicado en su revista concluye que la simplificación a monoterapia con inhibidores de la proteasa (IP), lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r), reintroduciendo en caso de rebrote viral inhibidores de la transcriptasa inversa, ha demostrado una eficacia comparable al tratamiento antirretroviral (TARV) combinado en ensayos clínicos¹. Además se han utilizado otras estrategias en monoterapia con IP con buenos resultados, como es el caso del darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r), no obstante, más ensayos con seguimientos a largo plazo son necesarios para confirmar dicha eficacia².

Sin embargo, esta estrategia terapéutica no debería generalizarse a todos los pacientes con TARV, sino que se plantea como una opción terapéutica en aquellos pacientes con toxicidad (mitocondrial) asociada a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) o con el fin de evitar la aparición de dichos efectos adversos a largo plazo³, además de representar una potencial reducción de los costes directos asociados al TARV⁴.

En este sentido, en el Hospital de Terrassa hemos evaluado los pacientes con TARV candidatos a monoterapia con IP durante el año 2010, estableciendo previamente unos criterios de calidad con la evidencia actualmente disponible, y qué reducciones en los costes directos derivados del tratamiento supondría dicha simplificación.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed® de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con monoterapia IP (LPV/r o DRV/r) para la elaboración de los criterios de selección de pacientes subsidiarios a este tratamiento. Los criterios son los siguientes: primer criterio: pacientes con TARV durante en el año 2010 (al menos

2 dispensaciones en farmacia separadas por un mes cada una); segundo criterio: pacientes con carga viral plasmática (CVP) indetectable (número de copias/ml por debajo de 20) y CD4 por encima de 200 céls./ μ l durante al menos las 2 últimas analíticas (6 meses); tercer criterio: pacientes que no contengan en suero el antígeno de superficie de la hepatitis B y que tengan realizado un test de resistencia a IP en su historial clínico y el resultado sea negativo (sin mutaciones principales ni secundarias); y cuarto criterio: pacientes con tratamiento IP previo más AN y/o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NN) en su régimen TARV. Se recogieron todas las variables relacionadas con los pacientes con TARV en el CST, es decir, sexo, edad, TARV actual, tratamiento con IP, paciente adherente a las dispensaciones en farmacia, CVP, número de meses con CVP indetectable, último valor de CD4 (céls./ μ l), y coinfección VHC.

En total se han evaluado 150 pacientes con dispensaciones desde el servicio de farmacia de TARV durante el año 2010 en nuestro ámbito clínico. Los resultados analizados, es decir, cumplimiento de los criterios establecidos (n, número de pacientes) se muestran en la [tabla 1](#). El análisis de los costes directos del tratamiento de los pacientes (n=50) que cumplen al menos los 3 primeros criterios, son los siguientes: 1) coste total del tratamiento actual (terapia combinada) de los pacientes que cumplen el tercer (n=50) y cuarto (n=15) criterios seleccionados es igual a 413.687 € y 139.076 €, 2) coste total del tratamiento anual de los 50 pacientes si estuvieran en tratamiento con monoterapia IP potenciado, con LPV/r o DRV/r, es igual a 224.840 y 252.945 €, respectivamente; 3) coste total del tratamiento anual de los 15 pacientes que cumplen todos los criterios seleccionados si estuvieran en tratamiento con monoterapia IP potenciado, con LPV/r o DRV/r es igual a 67.452 y 75.883 €, respectivamente.

El establecimiento de unos criterios de calidad de forma consensuada y previa a la simplificación a monoterapia IP conlleva una menor variabilidad en la selección de pacientes en la práctica clínica. El ahorro económico potencial anual obtenido de la aplicación de dichos criterios sería de hasta 188.847 € en el caso de cumplimiento de los 3 primeros criterios y hasta unos 71.623 € en el caso en el que los pacientes cumplen todos los criterios establecidos.

Tabla 1 Resultado de los pacientes evaluados que cumplen los criterios preestablecidos

Variables analizadas	1.º criterio (n = 149)	2.º Criterio (n = 58)	3.º criterio (n = 50)	4.º Criterio (n = 15)
Edad (media, IC 95%)	44,6 (46,4-42,9)	44,4 (47-41,8)	45,5 (48,1-42,9)	46,2 (50,2-42,1)
Sexo masculino (n, %)	106 (71,1)	41 (70,7)	36 (69,2)	12 de 15
Tratamiento IP (n, %)	54 (36,2)	21 (36,2)	20 (38,5)	NA
Adherente (n, %)	101 (65,8)	53 (91,4)	47 (90,4)	14 de 15
CD4 última analítica (media, IC 95%)	606 (661-550)	673 (753-592)	689 (777-600)	726 (860-591)
N.º meses CVP < 20 (media, IC 95%)	NA	10,6 (18,2-3)	10,7 (13,7-7,7)	9,6 (10,9-8,3)
Coinfección VHC (n, %)	32 (22,5)	16 (27,6)	16 (30,8)	6 de 15

CVP: carga viral plasmática; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IP: inhibidor de la proteasa; NA: no aplicable; VHC: virus de la hepatitis C.

Bibliografía

1. Saez de la Fuente J, Such Díaz A, Sánchez Gil C, Esteban Alba C, Escobar Rodríguez I. Meta-análisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+. *Farm Hosp.* 2010;34:251–8.
2. 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.
3. Pulido F, Matarranz M, Rodríguez-Rivera V, Fiorante S, Hernandez A. Boosted Protease Inhibitor Monotherapy, What have we learnt after seven years of research? *Aids Rev.* 2010;12:127–34.
4. Escobar Rodríguez I, Esteban Alba C. Aspectos farmacoeconómicos de la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26 Suppl 16:47–51.

Juan González-Valdivieso*, Cristina Perez Reche, Manuela Gonzalez-Navarro y Cristina Roure Nuez

Servicio de Farmacia, Hospital de Terrassa, Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalez_juaval@gva.es (J. González-Valdivieso).

doi:10.1016/j.farma.2011.02.012

Desensibilización a enfuvirtida: a propósito de un caso fallido

Enfuvirtide desensitisation: due to a failed case

Sr. Director:

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan una mayor predisposición a reacciones cutáneas y de hipersensibilidad que la población en general. La polimedición, las infecciones oportunistas y otras complicaciones, así como la alteración inmune inherente a la infección han sido asociadas con este fenómeno¹.

Las reacciones adversas más frecuentes de enfuvirtida (ENF) son las reacciones en el punto de inyección (98% de pacientes según datos combinados de seguridad de los ensayos TORO 1 y 2). Estas reacciones suelen aparecer durante la primera semana de tratamiento como dolor o molestia leve-moderada, con duración de hasta 7 días en la mayoría de los casos. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad a enfuvirtida se han descrito ocasionalmente, sus síntomas pueden abarcar desde exantema, fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, a hipertensión, aumento de transaminasas o glomerulonefritis. En el ensayo clínico TORO solo fueron descritas para un 1% de los pacientes². La aparición de este tipo de reacciones supone la suspensión del medicamento, y las opciones para diseñar un tratamiento de rescate se limitan.

Descripción del caso

Varón de 44 años, fumador, ex adicto a drogas por vía parenteral, sin alergias medicamentosas conocidas y con infección por VIH-1 desde hace más de 10 años. Además, presenta hepatitis crónica por virus de la hepatitis C con cirrosis hepática estadio Child-Pugh C-13, en lista de espera para trasplante hepático. Inició tratamiento antirretroviral hace 3 años con emtricitabina/tenofovir 200/245 mg una vez al día y fosamprenavir 700 mg cada 12 h (sin potenciar con ritonavir por insuficiencia hepática). Tras un mes de tratamiento se detectó un empeoramiento de la fun-

ción hepática con descompensación icteroascítica por lo que se decidió cambiar el inhibidor de la proteasa por efavirenz. Un mes más tarde el paciente acudió a urgencias por parestesias y sueño invertido por lo que se suspendió todo el tratamiento antirretroviral a los tres meses. Debido a la intolerancia hepática a otros fármacos y con el objetivo de mantener unas cifras de CD4 superiores a 100 células/mm³, requisito para trasplante hepático³, en diciembre de 2008 inició monoterapia con el inhibidor de la fusión enfuvirtida, 90 mg cada 12 h, por vía subcutánea. Se objetivó una buena respuesta virológica (223 copias/mm³, -2,3 log₁₀) e inmunológica (382 CD4/mm³ + 202) inmediata, aunque la aparición de una reacción de hipersensibilidad cutánea a enfuvirtida descrita como exantema forzó nuevamente a suspender el tratamiento. Días más tarde ingresó en nuestro centro por sintomatología asociada a su hepatopatía. Dadas las escasas alternativas terapéuticas, se aprovechó el ingreso para intentar la desensibilización a enfuvirtida.

En la bibliografía hay descritas 4 pautas de desensibilización. Tres pautas rápidas definidas por DeSimone, Shahar y una modificación de esta última según Machado y una lenta descrita por Quirós-Roldan. La teórica ventaja de las pautas rápidas es un menor riesgo de desarrollar resistencias al emplear dosis subterapéuticas durante menos tiempo⁴.

Shahar et al. relatan la buena tolerancia obtenida en un paciente partiendo de una dosis inicial de 0,0009 mg, doblando la dosis cada 30 min hasta completar 18 inyecciones en 10 h, la última de 90 mg⁵. Machado et al. describen la misma pauta pero ampliando el intervalo entre dosis a una hora. Esta pauta se aplicó con éxito en un paciente que fracasó al protocolo de desensibilización rápida propuesto por DeSimone⁶.

De la misma manera, Quirós-Roldan et al. describen un caso en el que, tras un intento fallido de desensibilización rápida con la pauta de DeSimone, se consigue la tolerancia de enfuvirtida con un protocolo de desensibilización lenta. En este protocolo, la dosis inicial corresponde a 0,0009 mg con incrementos de dosis cada 2 h hasta administrar la dosis completa a las 58 h del inicio y tras 30 inyecciones sucesivas⁷.

En nuestro caso, se seleccionó la pauta de DeSimone por ser un protocolo sencillo de desensibilización rápida⁸. Se inició con una dosis subcutánea de 0,00625 mg, con incre-