



## Eficacia virológica a largo plazo (cinco años) de esquemas antirretrovirales con cápsulas de gel blando de saquinavir de 200 mg en pacientes mexicanos con infección por VIH/SIDA

Carlos Cano,\* Rocío Torres,\* Gloria Pérez,\* Mercedes Hernández,\* Miguel Ángel Aguiñiga,\* Gabriel Peredo,\* Óscar Macías,\*\* Enrique Granados,\*\* José de Anda,\* Rodolfo José Ochoa,\*\*\* Miguel Ángel Arreola\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** uno de los objetivos principales del tratamiento antirretroviral es que sea eficaz a largo plazo. La combinación de saquinavir con dos inhibidores análogos de los nucleósidos de transcriptasa reversa ha demostrado ser eficaz durante cinco años de tratamiento.

**Objetivo:** demostrar la eficacia virológica e inmunológica a largo plazo de esquemas antirretrovirales con saquinavir en un estudio retrospectivo.

**Material y métodos:** se revisaron 83 expedientes de pacientes adultos con infección por VIH/SIDA, tratados con un esquema antirretroviral con saquinavir y que conservaron el mismo régimen durante más de cinco años, en nueve clínicas especializadas mexicanas. Los datos se obtuvieron del expediente clínico relacionados con la eficacia e inocuidad de los esquemas de saquinavir reforzado con dosis bajas de ritonavir.

**Resultados:** se incluyeron 83 pacientes, 68 hombres y 15 mujeres, que mantuvieron el esquema de tratamiento con cápsulas de gel blando de saquinavir desde 1999 hasta 2006. La carga viral inicial promedio fue de 121,546 copias ARN-VIH. El promedio inicial de linfocitos CD4+ fue de 227 cel/mL. Después del primer año de tratamiento más del 80% de los pacientes logró y mantuvo la carga viral indetectable. El aumento del promedio de linfocitos CD4+ fue mayor a 93 cel/mL después del primer año y superior a las 500 cel/mL al quinto año. Los episodios gastrointestinales adversos informados fueron inespecíficos y transitorios. No se reportaron pacientes con dislipidemia grave o significativa, ni muertes.

**Conclusión:** es muy importante que en México se reporten las experiencias con el tratamiento antirretroviral para que permitan mejorar las decisiones con demostraciones locales en pacientes con VIH/SIDA. El saquinavir es una opción de tratamiento atractiva por su eficacia a largo plazo (más de cinco años). La disponibilidad de su fórmula en tabletas de 500 mg facilitará el apego de los pacientes al tratamiento y, por tanto, la eficacia a largo plazo de los esquemas antirretrovirales que la incluyan.

**Palabras clave:** tratamiento antirretroviral, saquinavir, VIH, México.

### ABSTRACT

**Background:** Long-term efficacy of antiretroviral treatment is one of the main objectives. Saquinavir with two nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is an efficient schemes during five years of treatment.

**Objective:** To prove the long-term virological and immunological efficacy of antiretroviral scheme with saquinavir in a retrospective study.

**Material and methods:** Eighty-three files of adult patients with HIV/AIDS infection were reviewed. These patients were given an antiretroviral scheme with saquinavir and maintained the same regimen during more than five years, in eight Mexican specialized clinics. Data of the clinical files about efficacy and safety of the saquinavir schemes reinforced with low doses of ritonavir were obtained.

**Results:** Eighty-three patients were included (68 males), who maintained the treatment scheme based on soft-gel capsules of saquinavir from 1999 to 2006. Average basal viral load was of 121,546 RNA-HIV copies. Basal lymphocytes CD4+ average was of 227 cells/mL. After one year of treatment more than 80% of patients achieved and maintained undetectable viral load. Increased average of CD4+ lymphocytes was higher than 96 cells/mL after one year and higher than 500 cells/mL by fifth year. The informed adverse side effects on gastrointestinal tract are unspecific and transitory. No patients with severe or significant dyslipidemia or deaths were informed.

**Conclusion:** In Mexico it is very important to inform the experiences with the antiretroviral treatment in order to improve decisions with local data in patients with HIV/AIDS. Saquinavir is an attractive treatment option due to its long-term efficacy (more than five years). The availability of its formula in tablets of 500 mg will improve the compliance and, thus, durability of antiretroviral schemes including it.

**Key words:** antiretroviral treatment, saquinavir, HIV, Mexico.

**L**a efectividad a largo plazo de un esquema antirretroviral es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA.

Así como hubo gran interés por la supresión viral máxima posible, hoy, una vez logrado razonablemente este objetivo, es tema central un esquema que perdure sin falla virológica o clínica. De hecho, la elección de un tratamiento para este tipo de pacientes en buena parte se fundamenta en la durabilidad que puede ofrecer un tratamiento específico, ya que influirá significativamente en la cantidad y calidad de vida que puede ofrecer a pacientes con infección por VIH. También son objetivos del tratamiento antirretroviral la aceptación y la inocuidad de los fármacos.

El saquinavir inauguró la época de los inhibidores de la proteasa al ser el primer fármaco de este grupo en autorizarse para uso clínico en pacientes con infección por VIH o SIDA.

El año 1995 marcó un hito en la historia del tratamiento antirretroviral con la adición de los inhibidores de la proteasa al arsenal de tratamiento disponible, lo que modificó radicalmente la evolución de los pacientes con SIDA, al disminuir su mortalidad y lograr aumento significativo de la supervivencia, como se observa en las estadísticas que desde 1998 publican los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos.

La eficacia virológica a largo plazo de los esquemas antirretrovirales es requisito indispensable para el tratamiento actual del SIDA. Sin ella son rechazados o poco usados por las ventajas que representan otros esquemas.

En el presente hay gran interés por que los antirretrovirales logren mayor durabilidad a la antes observada. Cada vez es más importante evitar que el tratamiento con los distintos esquemas antirretrovirales disponibles falle tempranamente.

En 2006 se disponía de 23 medicamentos para uso clínico en pacientes con infección por VIH. En México hoy contamos con 22, más las diferentes combinaciones entre ellos, así como con esquemas eficaces a largo plazo que determinarán la calidad y cantidad de vida que puedan ofrecer.

Hay estudios prospectivos bien controlados que demuestran éxito a largo plazo de los esquemas antirretrovirales de varios medicamentos, como el lopinavir, eficaz durante más de cinco años, y el nelfinavir y efavirenz, ambos con eficacia durante más de cuatro años. También existen otros estudios en proceso que demuestran durabilidad y eficacia en un alto porcentaje de pacientes a pesar de que la vía de administración es parenteral, como el enfuvirtida (inyección subcutánea dos veces al día) eficaz durante más de dos años con adecuados porcentajes de apego.

En el marco de la llegada a nuestro país del saquinavir en tabletas de 500 mg, sería interesante saber qué se puede esperar, en términos de eficacia a largo plazo, en comparación con el esquema antirretroviral de las cápsulas de gel blando de 200 mg ya disponibles. Existen datos dispersos sobre durabilidad y eficacia de los esquemas con saquinavir como inhibidor de la proteasa; sin embargo, no hay informes sistemáticos al respecto. Para que se apruebe el uso clínico de cualquier medicamento antirretroviral, se debe demostrar su eficacia en un alto porcentaje de pacientes en estudios a uno o, en el mejor de los casos, dos años con parámetros de inocuidad y tolerancia específicos. No obstante, en la práctica clínica esta durabilidad y eficacia no son suficientes. Para garantizar el éxito a largo plazo se requieren esquemas de tratamiento que duren más años en un alto porcentaje de pacientes.

Podría pronosticarse que si ya con la actual presentación de 200 mg de saquinavir, para la que se prescriben 10 cápsulas al día (2,000 mg/día), la eficacia puede mantenerse durante más de cinco años, a pesar de los inconvenientes de apego que pueden existir por el número de tomas, cuando sólo se prescriban cuatro tabletas para lograr los mismos 2,000 mg por día se mejorará en mucho su eficacia a largo plazo. Los parámetros de apego al tratamiento mejorarían sustancialmente y, por ende, la eficacia podría prolongarse durante más tiempo.

En México existen muy pocas publicaciones sobre la durabilidad de los esquemas antirretrovirales de fárma-

\* Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

\*\* Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado (ISSSTE).

\*\*\* Secretaría de Salud (SS).

Recibido: septiembre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

cos específicos; sin embargo, se sabe que es adecuada en pacientes con buen apego al tratamiento. Por lo mismo es importante que la experiencia obtenida en el trabajo diario con pacientes y tratamientos antirretrovirales, se comparta con la comunidad médica encargada del tratamiento a pacientes con infección por VIH, lo que contribuiría a modificar las pautas locales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó revisión retrospectiva y observacional de casos de pacientes con infección por VIH y tratamiento antirretroviral con dos inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa más un inhibidor específico de la proteasa (saquinavir, cápsulas de gel blando).

Los pacientes iniciaron el tratamiento entre enero y octubre de 1999, y continuaban con el mismo esquema hasta mayo del 2006.

Mediante los médicos tratantes se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con infección por VIH en ocho clínicas para VIH/SIDA, dentro de hospitales públicos. Se localizaron 83 casos que han estado en tratamiento con esquema antirretroviral de saquinavir más dos inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa a partir del año 1999. La revisión del expediente se estableció con el médico tratante y con equipo de monitoreo del estudio, que transcribieron la información a una base de datos en formato de Excel (Microsoft Office 2003) para después analizarla con pruebas estadísticas no paramétricas.

Se evaluaron esquemas de inhibidores de la transcriptasa reversa combinados con saquinavir, duración del esquema de más de cinco años, eficacia virológica (supresión de la carga viral), aumento en el conteo de linfocitos CD4+, sucesos adversos encontrados y porcentaje de pacientes que continúan con el esquema después de cinco años.

## RESULTADOS

Las clínicas para VIH participantes se localizan en el Distrito Federal (2), Colima (1), Jalisco (3), Estado de México (1) y Veracruz (1).

En el estudio se incluyeron 83 casos de pacientes con VIH que iniciaron tratamiento entre enero y octubre

de 1999. De ellos 68 son hombres y 15 mujeres, todos con el esquema de tratamiento de dos inhibidores de transcriptasa reversa más saquinavir en cápsulas de gel blando. La edad promedio fue de 42.8 años (rango entre 27 y 75) y el tiempo promedio de diagnóstico de infección por VIH fue de 1.8 años antes del inicio del tratamiento. El estadio de la enfermedad (clasificación CDC 1992), al inicio del tratamiento, fue: A3, 20 casos (24%); B1, 9 casos (10%); B2, 22 casos (27%); B3, 24 casos (29%), y C3, 8 casos (10%).

En la figura 1 se pueden observar los esquemas de inhibidores de la transcriptasa que se administraron, el más frecuente es la combinación de zidovudina (ZDV) con lamivudina (LMV) en 51 casos (61%).

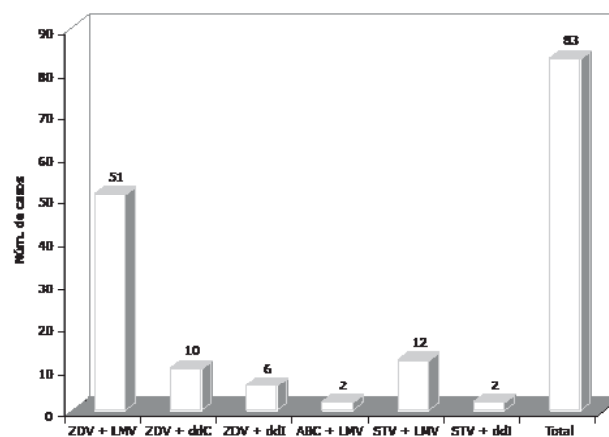


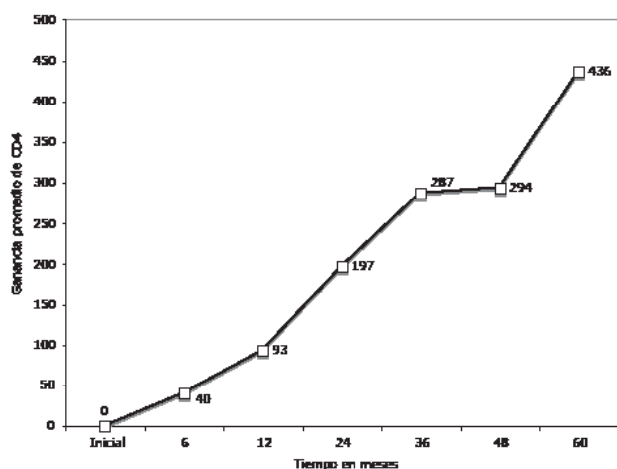
Figura 1. Distribución de combinaciones de inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa reversa que se administraron con saquinavir en los esquemas estudiados.

El promedio de CD4+ inicial fue de 227 cel/mL (rango entre 154 y 523 cel/mL). Los criterios de inicio de tratamiento eran diferentes cuando se incluyeron algunos pacientes al tratamiento antirretroviral, que ahora es de CD4+: 350 cel/mL máximo para iniciar un esquema. En el cuadro 1 se observa la evolución de los linfocitos CD4+ en el tiempo y el incremento promedio semestral. A los 12 meses hubo incremento promedio de CD4+ de 93 células y a los 60 meses fue de más de 400 células (figura 2).

La carga viral inicial promedio (ARN-VIH amplificador-Roche; sensibilidad <400 copias) fue de 121,546 copias/mL, rango de 500 a 840,000 copias; a los seis meses de tratamiento sólo 65.5% de los pacientes tuvo carga viral indetectable (<400 copias ARN-VIH); sin

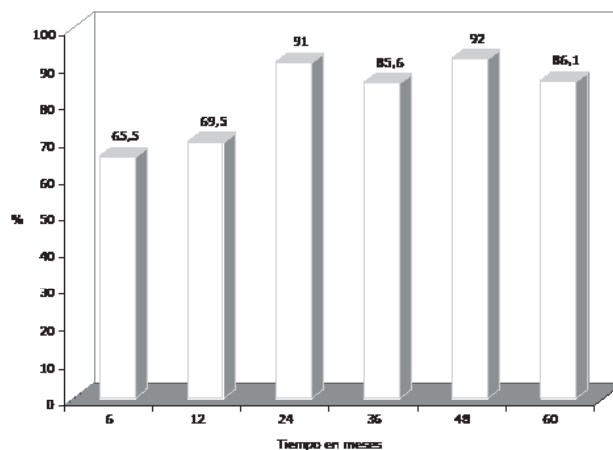
**Cuadro 1.** Evolución en el conteo de linfocitos CD4+ promedio

Linfocitos CD4+ promedio		Incremento CD4+ semestral	
Tiempo (meses)	Prom cel/mL	Tiempo (meses)	Cambio núm.
Inicial	245	Inicial	
6	285	6	40
12	338	12	93
24	442	24	197
36	532	36	287
48	539	48	294
60	681	60	436

**Figura 2.** Cambio promedio en cifras de CD4+.

embargo, se encontró que los demás pacientes tuvieron nadir muy bajo (menor de 2,000 copias), por lo que continuaron con el tratamiento. A los 12 meses el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable se elevó a 69.5% y a los 24 meses a 91%. Como se observa en la figura 3, después de este punto de revisión el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable se mantuvo por arriba del 80%, hasta los 60 meses. Luego del seguimiento a cinco años sólo 7 (8%) pacientes abandonaron el tratamiento, 18 (21%) manifestaron falla virológica y 58 (69%) continuaron el tratamiento durante más de cinco años (cuadro 2).

Los episodios adversos informados durante el primer semestre de tratamiento fueron, en orden de frecuencia, dolor abdominal 18 (31%), náusea 14 (24%) y cefalea 8 (13%), todos con remisión sin tratamiento específico. No hubo muertes en el periodo de observación y los pacientes continúan con tratamiento antirretroviral.

**Figura 3.** Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable (ARN-VIH1 <400 copias/mL).**Cuadro 2.** Destino de los pacientes después de cinco años de tratamiento

Ingresaron	83 (100%)
Abandonaron	7 (8%)
Falla virológica	18 (21%)
Continúan en tratamiento	58 (69%)

## DISCUSIÓN

Los objetivos del tratamiento antirretroviral actual, y desde hace algunos años, son la supresión viral máxima y la durabilidad de los esquemas antirretrovirales, además de la adecuada tolerancia e inocuidad que ayuden a los pacientes a lograr buen apego al tratamiento, el cual es crónico.

De la durabilidad que se logre con los esquemas antirretrovirales (que retardan la falla virológica y el surgimiento de resistencias virales) dependerá la calidad y cantidad de vida de los pacientes.

¿Cuánto tiempo debe durar un esquema antirretroviral inicial? ¿Cuánto tiempo deben durar los esquemas antirretrovirales subsecuentes? Estas preguntas se han contestado de manera parcial mediante la experiencia de diversos centros en el mundo, aunque no hay parámetros precisos ni bien establecidos o universalmente aceptados. Sabemos de manera informal que el primer esquema antirretroviral debe durar no menos de cuatro años, sin embargo, todos los médicos que atienden pacientes con infección por VIH aceptan que

con algunos la situación puede ser extrema, es decir, hay pacientes a quienes el primer esquema no les es eficaz ni un año y otros que tienen más de siete años con el mismo tratamiento sin indicios de falla virológica, toxicidad u otro factor que sugiera cambiarlo. Así pues, no existe parámetro aceptable en lo general, aun para la misma combinación de fármacos. En los últimos tres años aumentó el interés en demostrar qué medicamentos antirretrovirales y combinaciones de éstos serán más eficaces e inoocuos a largo plazo para los enfermos. Estudios con lopinavir, que han llegado a seis años de tratamiento ininterrumpido con alta eficacia, ya se han difundido en congresos mundiales y hace algunos años hicieron lo propio estudios con nelfinavir y efavirenz, estos dos últimos de familias de antirretrovirales diferentes.

En México existe este tipo de experiencias, pero no se han publicado ni evaluado en diferentes centros; sin embargo, esto sale del alcance del presente artículo.

El saquinavir es el inhibidor de la proteasa más antiguo y el primero de esta clase de antirretrovirales, y aún se prescribe a un alto número de pacientes. La dosis inicial para las cápsulas de gel blando es de 5 cada 12 horas, en tratamiento reforzado con ritonavir, como sucede con todos los antirretrovirales a excepción del nelfinavir, por lo que se espera un resultado aún mejor con la llegada de las tabletas de 500 mg de saquinavir.

Y es que con la dosis de cápsulas, es un gran mérito para los pacientes que la eficacia durante cinco años se eleve al 88% de ellos, debido, en definitiva, a apego importante. Si con la presentación de 10 cápsulas al día el resultado es sobresaliente, podemos pronosticar que con cuatro tabletas de 500 mg será aún mejor en nuestro país. En países como Inglaterra, España y Francia, donde ya se prescribe la nueva presentación desde hace más de un año, el éxito ha sido arrollador respecto de la aceptación y eficacia de la presentación previa de 200 mg. Puesto que el apego al tratamiento es el principal determinante de la eficacia antirretroviral, la disponibilidad del saquinavir de 500 mg (en México quizá desde enero de 2007) facilitará el procedimiento. Durante 10 años este antirretroviral ha demostrado eficacia aceptable, tolerancia e inoocuidad en su uso clínico. Es el único inhibidor de proteasa sin la toxicidad característica: el lopinavir causa dislipidemia en un alto porcentaje; el atazanavir produce hiperbilirrubini-

nemia hasta en 8% de los pacientes, y el fosamprenavir ocasiona rash y reacciones dermatológicas graves hasta en 19% de los pacientes. Por las características del saquinavir es posible afirmar que la introducción de una nueva fórmula de 500 mg aportará ventajas importantes a la población con infección por VIH/SIDA, pues es una molécula conocida, probada, inoocua y que ahora facilita el apego al tratamiento. Por supuesto que se necesitarán más informes de eficacia a largo plazo para que en nuestra propia experiencia podamos comprobar lo que se presenta como muestra en este informe.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2003 ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 2003;p:376.
2. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults; updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2004;383:581-90.
3. CDC 1993 revised classification system for HIV. Infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(RR-17):1-19.
4. DeJesus E, Grinsztejn B, Rodríguez C, Nieto L, et al. Efficacy and safety of atazanavir with ritonavir or saquinavir vs lopinavir/ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens: 48 weeks results from BMS A1424-045. 11<sup>th</sup> Conference of retrovirus and opportunistic infections, February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 547.
5. EACS (European AIDS Clinical Society). European Treatment Guidelines. Disponibles en: [www.eacs.ws/guide/index.htm](http://www.eacs.ws/guide/index.htm).
6. Katlama C, Arastéh J, Clotet B, et al. Enfuvirtide TORO Studies: 48 weeks results confirm 24 weeks findings. II IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, July 2003 (Abstract LB2).
7. Kirk O, Pedersen, Law M, et al. Analysis of virological efficacy in trials of antiretroviral regimens. Drawbacks of not including viral load measurements after premature discontinuation of therapy. Antivir Ther 2002;7: 271-81.
8. Manheimer S, Fiedland G, Matts J. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002;34:1115-21.
9. Paredes R, Clotet B. New antiretroviral drugs and approaches to HIV treatment. AIDS 2003;17(18s):S85-S96.
10. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000;133:21-30.
11. Slim, M, Avihingsanon, A, Ruxrungtham K, Schutz M, et al. Saquinavir/r *bid* vs Lopinavir/r *bid* plus Emtricitabine/Tenofovir *qd* in ARV-naive HIV-1-Infected Patients: Gemini Study. 8<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 12-16 November 2006, Oral and Poster PL2.5
12. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, et al. Effect of medi-

13. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings. Treatment guidelines for a public health approach, December 2003. In: [http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv\\_guidelines/](http://www.who.int/3by5/publications/documents/arv_guidelines/)
14. Tarwater PM, Parish M, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:1541-8.

#### CENTROS PARTICIPANTES

<i>Hospital</i>	<i>Investigador</i>
<b>Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	
Hospital de Infectología del Centro Médico La Raza, Ciudad de México	Dr. Carlos Cano Domínguez
Hospital de Especialidades del Centro Médico de Oriente, Veracruz, Ver.	Dra. Rocío Torres Ibarra
Hospital de Infectología Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jal.	Dra. Gloria Pérez
Hospital General de Zona núm. 110, Guadalajara, Jal.	Dra. Mercedes Hernández
Hospital General de Zona núm. 76, Estado de México	Dr. Miguel Ángel Aguíñiga
Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México	Dr. Gabriel Peredo
<b>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado</b>	Dr. José de Anda
Hospital Regional Adolfo López Mateos, Ciudad de México	Dr. Miguel A. Arreola Pereyra
Hospital General, Guadalajara, Jal.	Dr. Enrique Granados
<b>Secretaría de Salud</b>	Dr. Oscar Macías
Hospital General SS, Colima, Col.	Dr. Rodolfo José Ochoa

**Referencia de bolsillo para médicos 10ª ed.**  
**696 pág. 13.75 x 21 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006**  
**ISBN 970-10-5642-6**

**AUTOR: GOMELLA, L. The Bernard W. Godwin, Jr., Professor and Chairman, Department of Urology, Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania.**

**Referencia de bolsillo para médicos** parte de un programa de 1978 de la Universidad de Kentucky desarrollado por los mismos estudiantes para ayudar a sus compañeros y a las generaciones futuras a la transición de los años preclínicos a los clínicos. Este programa denominado "Scut Monkey", ha desarrollado una vía de comunicación estudiante-estudiante al paso de los años, con información esencial de "cómo sobrevivir en internado", con énfasis en la información esencial para el tratamiento diario efectivo del paciente e información paso a paso sobre el interrogatorio y la exploración física; el diagnóstico diferencial; pruebas clave de laboratorio y gabinete y procedimientos en la cama del paciente.

También respuestas obligadas sobre técnicas de sutura, nutrición parenteral total, atención respiratoria, ECG, cuidados intensivos y emergencias. Incluye un capítulo de "medicamentos" con más 1,000 fármacos de uso frecuente con dosis pediátricas y para adultos, así como datos clave para la prescripción.

Asimismo, incluye una cobertura actualizada de los protocolos terapéuticos vigentes, abriendo así la posibilidad de que los residentes y especialistas obtengan información esencial rápidamente en el momento preciso, uniéndose a este esfuerzo de un grupo de estudiantes que desde hace más de 20 años han logrado mantenerse a la altura de las grandes obras de la medicina moderna.