

## Monoterapia en pacientes naïve

José Alberto Arranz Caso

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

**El desarrollo del tratamiento antirretroviral (TAR) hasta las combinaciones actuales con 3 fármacos ha permitido una disminución considerable de la mortalidad y la morbilidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, hay una necesidad de tratamientos menos tóxicos sin sacrificar su eficacia y más baratos para facilitar el acceso universal a estas medicaciones. El perfil farmacocinético favorable y la alta barrera genética de los inhibidores de la proteasa (IP) administrados con ritonavir hacen de ellos candidatos ideales para el uso en monoterapia, con lo cual se evita la toxicidad y el coste asociados al uso de análogos de los nucleosidos, además de preservar fármacos para opciones futuras. Los resultados prometedores de los estudios realizados con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) en pautas de simplificación y de inducción-mantenimiento, en pacientes sin fracaso previo a inhibidores de la proteasa, favorecen la investigación del coste-efectividad de LPV/r en monoterapia desde el inicio del TAR. Los pocos estudios realizados en este sentido parecen indicar que: a) la monoterapia con LPV/r consigue indetectabilidad en una importante proporción de pacientes no tratados; b) en los que ésta no se consigue, no afecta a opciones futuras de tratamiento, ya que es poco probable que se produzcan mutaciones de resistencia y la intensificación del tratamiento permite alcanzar la supresión de la replicación viral, y c) probablemente se puedan plantear estrategias de detección temprana de los pacientes en los que la monoterapia con LPV/r no va a ser completamente supresora. No obstante, para poder plantear la monoterapia con LPV/r como una opción de tratamiento de primera línea, son necesarios nuevos estudios, más amplios y con seguimiento más largo, con una atención particular a la replicación viral en lugares en los que los IP tienen menos penetración.**

**Palabras clave:** Lopinavir/ritonavir. Monoterapia. Pacientes naïve.

---

Correspondencia: Dr. J.A. Arranz Caso.  
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Carretera Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid. España.  
Correo electrónico: jarraza.hupa@salud.madrid.org

Monotherapy in treatment-naïve patients

**The development of antiretroviral therapy (ART) with current triple drug combinations has dramatically reduced morbidity and mortality in HIV-infected patients. However, there is a need for less toxic treatments without sacrificing efficacy, as well as for less expensive drugs to facilitate universal access to this therapy. The protease inhibitors (PI) administered with ritonavir have a favorable pharmacokinetic profile and high genetic barrier and consequently are ideal candidates for use in monotherapy, thus avoiding the toxicity and cost associated with nucleoside analogs, as well as preserving drugs for future options. The promising results of studies performed with lopinavir/ritonavir (LPV/r) in induction-maintenance regimens in patients without prior failure to PIs encourage research into the cost-effectiveness of LPV/r in monotherapy from the beginning of ART. The few studies performed in this context seem to indicate the following: a) LPV/r monotherapy achieves undetectable viral loads in a large proportion of treatment-naïve patients, b) future treatment options are not compromised in patients not achieving undetectable viral loads since the likelihood of resistance mutations is low and treatment intensification achieves suppression of viral replication, and c) strategies for early detection can probably be considered in patients who will not achieve complete suppression with LPV/r monotherapy. Nevertheless, before LPV/r monotherapy can be considered a first-line option, new studies with larger samples and longer follow-up are required. These studies should pay particular attention to viral replication in areas where PI show less penetration.**

**Key words:** Lopinavir/ritonavir. Monotherapy. Naïve patients.

## Introducción

Después de más de 20 años de experiencia en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), parece claro que son necesarias 2 propiedades fundamentales para que el tratamiento antirretroviral (TAR) sea eficaz a largo plazo<sup>1,2</sup>: a) *potencia* para inhibir la replicación viral, y b) *barrera genética elevada* para impedir la aparición de mutaciones de resistencia en el genoma del virus.

Hoy es evidente que los primeros TAR a partir de monoterapias con análogos de los nucleosidos (AN) carecían de ambas cualidades, y de ahí que, con la aparición de

nuevos fármacos, el tratamiento combinado fuera un camino lógico a seguir. A partir de 1997, quedó bien establecido que una combinación de al menos 3 fármacos —2 AN más un inhibidor de la proteasa (IP) o 2 AN más un no-AN (NAN)— era necesaria para obtener una inhibición eficaz y duradera de la replicación viral y se convirtió en el tratamiento de elección para la infección por el VIH<sup>1,2</sup>. Esto permitió, en el mundo desarrollado, una disminución considerable de la mortalidad y la morbilidad por esta enfermedad<sup>3</sup>. El axioma del tratamiento triple hubiera permanecido sin cuestionar durante más tiempo si no hubiera sido porque estas combinaciones de fármacos, aunque muy eficaces desde el punto de vista antiviral, se han visto penalizadas por la aparición de toxicidades importantes a medio y largo plazo<sup>4</sup>, y por el alto coste económico que suponen<sup>5</sup>. Por estos motivos, en los últimos años, la investigación clínica ha abordado de nuevo la posibilidad de tratamientos más sencillos, menos tóxicos y menos caros, e incluso se ha planteado poner en cuestión el viejo axioma del tratamiento triple: ¿y si alguno de los nuevos fármacos tuviera, por sí solo, potencia y una barrera genética alta suficientes para conseguir y mantener la indetectabilidad durante largo tiempo?

En este sentido, el reanálisis de las propiedades farmacocinéticas, de la eficacia y de la barrera genética de los IP, cuando se asocian a dosis bajas de ritonavir, está siendo muy prometedor.

De todos ellos, la coformulación de lopinavir (LPV) potenciado con ritonavir (LPV/r) ha sido la más estudiada. Esta combinación permite una farmacocinética favorable que da lugar a concentraciones sanguíneas elevadas y sostenidas de LPV y a un cociente inhibitorio óptimo, lo que concuerda con su alta eficacia clínica<sup>6,7</sup>. Otra característica de LPV/r es su alta barrera genética, es decir, son necesarias múltiples mutaciones en el gen de la proteasa para que se produzcan valores de resistencia clínicamente significativos<sup>6,8,9</sup>. De hecho, es muy poco frecuente la selección de mutaciones de resistencia a LPV/r en pacientes *naïve*<sup>8</sup>. Sólo en el caso de pacientes que han fracasado previamente con otros IP hay un riesgo relevante de aparición de mutaciones<sup>9</sup>.

Otra importante ventaja del uso de LPV/r como monoterapia es que los pacientes no pueden realizar un tratamiento incompleto al olvidar uno de los componentes, lo que podría ocurrir con otros IP en los que ritonavir no se encuentra coformulado con el IP activo.

Por todo ello, LPV/r es un candidato excelente para investigar la posibilidad de tratar la infección por el VIH con un solo fármaco. Las cápsulas de gel blando y la preparación líquida, originalmente aprobadas para uso clínico, actualmente se han sustituido por una formulación en comprimidos que ofrecen varias ventajas, como su termoestabilidad, su mejor tolerancia y su menor toxicidad gastrointestinal.

Se han planteado 3 maneras posibles de utilizar la monoterapia con LPV/r en la infección por el VIH: *a*) simplificación del tratamiento en los pacientes que están tomando un tratamiento triple que incluya LPV/r y que han conseguido una carga viral (CV) indetectable por un período variable, eliminado los 2 AN y continuando sólo con LPV/r; *b*) en una secuencia de inducción-mantenimiento que se inicia con una combinación habitual de 3 fármacos, que incluye LPV/r hasta conseguir la indetectabilidad du-

rante un período predeterminado y, posteriormente, pasar a la fase de mantenimiento con LPV/r como único fármaco, y *c*) tratamiento de primera línea, es decir, realizar el tratamiento antrirretroviral sólo con LPV/r desde el principio.

Las opciones *a* y *b* se tratan en otros capítulos de esta monografía. El presente artículo se centrará en el análisis de los estudios disponibles que han investigado la monoterapia con LPV/r como tratamiento antirretroviral en pacientes que no lo han recibido previamente (pacientes *naïve*).

## Estudio Monark

El estudio MONARK (MONotherapy AntiRetroviral Kalletra) es el único estudio comparativo publicado que ha investigado la utilidad de LPV/r en monoterapia como tratamiento inicial de la infección por el VIH<sup>10</sup>.

En este estudio, se incluyó a 136 pacientes que se asignaron de forma aleatorizada a recibir, bien LPV/r en monoterapia, bien en una combinación triple en la que se utilizó zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC). Se asignaron 83 pacientes al brazo de monoterapia y 53 pacientes al brazo de tratamiento triple. Los criterios de inclusión fueron relativamente conservadores, ya que sólo se permitió la participación de pacientes con CV < 100.000 copias/ml y linfocitos CD4 > 100 células/ml. El objetivo primario era determinar la proporción de pacientes con CV < 400 copias/ml en la semana 24 y con CV < 50 copias/ml en la semana 48. En la semana 24 no hubo diferencias significativas. En la semana 48, el análisis por intención de tratar tampoco encontró diferencias significativas; 53 de 83 pacientes (64%) en el brazo de monoterapia y 40 de 53 pacientes (75%) en el brazo de tratamiento triple, consiguieron el objetivo primario ( $p = 0,19$ ). Sin embargo, en el análisis de pacientes en tratamiento, la diferencia entre ambos grupos sí alcanzó significación estadística, con un 80 y un 98% de pacientes que alcanzan el objetivo virológico compuesto, respectivamente ( $p = 0,02$ ) (tabla 1). La respuesta de CD4 fue similar, como lo fueron también la adherencia y los valores de fármaco en sangre en los 2 brazos del estudio. Por el contrario, la incidencia de efectos adversos y los abandonos fueron algo mayores con el tratamiento triple.

Los autores del estudio concluyen que LPV/r en monoterapia tiene una tasa de supresión virológica menor que LPV/r en combinación con ZDV y 3TC, y que no debe utilizarse como opción de tratamiento de uso generalizado en pacientes *naïve*.

Sin embargo, un análisis pormenorizado de los datos de este estudio proporciona información añadida que merece la pena tener en cuenta. La mayor tasa de fracasos se debió, en su mayoría, a pacientes que tenían replicación de nivel bajo (< 400 copias/ml). Además, de los pacientes con rebrote viral o supresión incompleta en la rama de monoterapia, en 3 de ellos se realizó intensificación del tratamiento añadiendo ZDV y 3TC y los 3 pacientes consiguieron CV < 50 copias/ml. En otros estudios, en los que se ha utilizado LPV/r en monoterapia en una pauta de inducción-mantenimiento, se comprobó también este mismo hecho<sup>11-13</sup>. ¿Qué hubiera ocurrido si se hubiera realizado intensificación en el resto de pacientes de características

TABLA 1. Eficacia a las 24 y 48 semanas en el estudio MONARK

	LPV/r	ZDV/3TC/LPV/r	Valor de p
<b>Análisis por intención de tratar (pérdida = fracaso)</b>			
N.º de pacientes aleatorizados	83	53	
1. CV < 400 copias/ml, 24 semanas	65/83 (78%, 68-87%)	41/53 (77%, 64-88%)	1,00
2. CV < 50 copias/ml, 48 semanas	56/83 (67%, 56-77%)	40/53 (75%, 62-86%)	0,34
1 y 2	53/83 (64%, 53-74%)	40/53 (75%, 62-86%)	0,19
<b>Análisis de pacientes en tratamiento (CV disponible)</b>			
Pacientes aleatorizados	83	53	
1. CV < 400 copias/ml, 24 semanas	65/73 (89%, 80-95%)	41/42 (98%, 87-100%)	0,15
2. CV < 50 copias/ml, 48 semanas	56/67 (84%, 73-92%)	40/41 (98%, 87-100%)	0,03
1 y 2	53/66 (80%, 69-89%)	40/41 (98%, 87-100%)	0,02

3TC: lamivudina; CV: carga viral; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ZDV: zidovudina.  
Datos expresados como n/n (porcentaje, intervalo de confianza del 95%).

similares? Por otro lado, estos pacientes pueden analizarse bien como fracasos (análisis tipo «cambio = fracaso») o como éxito una vez conseguida la indetectabilidad tras la intensificación (análisis tipo «cambio = incluido»)<sup>14</sup>. En el estudio MONARK, los 3 pacientes en los que se realizó intensificación y consiguieron carga viral indetectable se los clasificó como fracasos. Si se realiza un análisis tipo «cambio = incluido», se podría haber clasificado a estos pacientes como éxito y la eficacia del brazo de monoterapia aumentaría del 64 al 67% en el análisis por intención de tratar, y del 80 al 84% en el análisis de pacientes en tratamiento, lo que disminuye la diferencia respecto a la rama de tratamiento triple. En otros estudios que han utilizado LPV/r en monoterapia, si bien en una pauta de inducción-mantenimiento, se han aplicado ambos métodos para el análisis<sup>11-14</sup>.

De un modo llamativo, de los 21 pacientes del estudio MONARK a los que se realizó análisis genotípico de resistencia en el momento del fracaso virológico, en el brazo de monoterapia, sólo 3 mostraron mutaciones de resistencia al fármaco y éstas aparecieron tras un período largo en el que mantuvieron replicación viral de intensidad baja. Además, el impacto de estas mutaciones en la susceptibilidad del virus fue modesto. Por otro lado, 2 de estos pacientes ya presentaban estas mutaciones en el momento basal antes del inicio del tratamiento (K20 y YM36Y), las cuales dan lugar a una pérdida de sensibilidad a LPV en los algoritmos de resistencia recientes<sup>15</sup>. En el análisis del tercer paciente, se encontró la mutación L63P y la V77Y, en el momento basal, las cuales tienen un efecto menor en la sensibilidad del virus a LPV.

Estos hallazgos son muy interesantes por 2 motivos: *a)* el primero es que se hace evidente que, en el estudio MONARK, unos criterios más estrictos de selección, en términos de mutaciones en el momento basal, también podrían haber disminuido la diferencia de eficacia entre ambos brazos, y *b)* el segundo, y más importante, es que indican que la monoterapia con LPV/r no afecta a opciones futuras, ya que es infrecuente la aparición de mutaciones de resistencia.

Otro hallazgo interesante del estudio MONARK es que los pacientes con carga viral por debajo de 400 copias, después de 4 semanas de tratamiento, tuvieron un 90% de probabilidad de conseguir supresión de la replicación viral

por debajo de 50 copias en la semana 48 (tabla 2). Esto indica que controlar la CV a las 4 semanas de iniciar una monoterapia con LPV/r puede ser una estrategia útil para detectar a los pocos pacientes que no van a conseguir la supresión completa de la replicación viral con esta modalidad de tratamiento y, en tal caso, intensificarlo añadiendo otros fármacos. Parece razonable diseñar nuevos estudios con esta estrategia, ya que si se confirma su utilidad, su aplicación minimizaría aún más los riesgos hipotéticos de una monoterapia con LPV/r.

En la 17.<sup>a</sup> Conferencia Internacional sobre el Sida, celebrada en México en agosto de 2008<sup>16</sup>, se presentaron los datos de seguimiento a 96 semanas de los pacientes aleatorizados al brazo de monoterapia con LPV/r en el estudio MONARK, con los resultados siguientes.

De los 56 pacientes (incluidas las 3 reinducciones) que en la semana 48 permanecían en tratamiento y con CV indetectable, 10 habían interrumpido la monoterapia con LPV/r en la semana 96 por las causas siguientes: episodios adversos (n = 3), pérdida de seguimiento (n = 1), respuesta subóptima (n = 1) u otros motivos (n = 5). Los 46 pacientes restantes permanecieron en monoterapia y, de ellos, 38 (el 83%) mantenían una CV de VIH < 50 copias/ml. Cinco (11%) pacientes tenían replicación de intensidad baja (entre 50 y 400 copias/ml) y en 2 de ellos se detectaron mutaciones de resistencia a IP (en uno se cambió el tratamien-

TABLA 2. Factores predictivos para alcanzar una carga viral &lt; 50 copias/ml a las 48 semanas en el estudio MONARK

	Odds ratio no ajustada (IC del 95%)	Odds ratio ajustada (IC del 95%)
CV basal ( $\log_{10}$ copias/ml)	6,15 (0,92-41,2)	
Descenso de CV en la semana 1	3,5 (0,84-14,7)	
CV < 400 copias/ml en la semana 2	0,19 (0,04-0,94)	
CV < 400 copias/ml en la semana 4	0,19 (0,04-0,94)	0,20 (0,05-0,74)

CV: carga viral; IC: intervalo de confianza.

to a ZDV, 3TC y nevirapina, mientras que el otro permaneció en monoterapia). Asimismo, a las 96 semanas, 3/83 pacientes tenían CV de VIH > 400 copias/ml y 7/83 habían cambiado el tratamiento asignado. La tasa de abandonos fue del 35% (29/83 pacientes).

Una vez más, los pacientes que tenían una CV por debajo de 400 copias/ml en fases tempranas del tratamiento (en la segunda semana en esta ocasión) tenían una probabilidad alta de mantener una CV indetectable en la semana 96. El análisis por intención de tratar es todavía más llamativo: sólo 39 de los 83 pacientes que iniciaron monoterapia con LPV/r al inicio del estudio permanecía con CV indetectable en la semana 96.

Estos datos parecen concordar, pero magnificados en el tiempo, con los datos publicados del estudio a 48 semanas: una tasa alta de abandonos por razones diferentes al fracaso virológico; aparición de nuevos casos de replicación de intensidad baja que empeora los resultados en un análisis cambio = fracaso; aparición escasa de resistencias, a pesar del mayor tiempo de seguimiento, y un valor predictivo alto de supresión viral a largo plazo de una CV < 400 copias/ml a las pocas semanas de iniciar el tratamiento.

## Estudios IMANI

Los estudios IMANI 1 y 2, llevados a cabo por Gathe et al<sup>17,18</sup>, son estudios no comparativos en los que se exploró también la utilidad de la monoterapia con LPV/r como tratamiento inicial de la infección por el VIH.

En el estudio IMANI-1<sup>17</sup>, se incluyó a 30 pacientes con CV superior o igual a 2.000 copias/ml y sin restricciones en el número de CD4. Aunque hubo un número alto de discontinuaciones por razones diferentes al fracaso virológico (particularmente falta de adherencia y pérdida de seguimiento), hubo 18 pacientes con CV por debajo de 50 copias a la semana 48, lo que suponía una eficacia del 54% en el análisis por intención de tratar y del 90% en el análisis de los pacientes en tratamiento. De los pacientes que siguieron el tratamiento de forma adecuada, sólo en 2 casos se produjo fallo virológico y, en ambos, el análisis genotípico no encontró mutaciones de resistencia; asimismo, en ambos casos la intensificación del tratamiento, añadiendo tenofovir y 3TC, permitió conseguir una CV indetectable.

El estudio IMANI 2<sup>18</sup> continúa en marcha en el momento de escribir este artículo, con un seguimiento previsto de 96 semanas, aunque los resultados a 48 semanas se dieron a conocer en la conferencia de la International AIDS Society de 2007 en Sydney (Australia). Se incluyó a 39 pacientes con CV > 2.000 copias/ml (mediana de 4,5 log<sub>10</sub>) y CD4 < 400 células/ml (mediana de 258 células/ml). En esta ocasión, se exigió también que en el momento basal no hubiera mutaciones de resistencia en el gen de la

proteasa que confirieran resistencia a LPV. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con CV < 75 copias/ml a las 48 semanas y la proporción de pacientes con CV < 400 copias/ml a las 24 y 48 semanas. Se planificó también un análisis interino a las 24 semanas que demostraría que la proporción de pacientes con CV indetectable no estaba siendo inferior (diferencia no superior al 5%) a la obtenida por el brazo de tratamiento triple con LPV/r en el estudio M98-863<sup>19</sup> (en ese estudio se comparaba LPV/r con nelfinavir). En la semana 48 de seguimiento, en el análisis por intención de tratar, se observó que el 85% de los pacientes tenía una CV < 400 copias/ml y el 79%, una CV < 75 copias/ml (fig. 1). Estos datos eran independientes de la CV y los CD4 en el momento de la selección (tabla 3). El incremento medio de CD4 fue de 234 células/ml.

El fallo virológico se observó en 6 pacientes y tuvo una correlación clara con la falta de adherencia al tratamiento. Un análisis de los pacientes que participaron en los estudios OK y OK 2004<sup>20</sup> encontró también que una adherencia deficiente al tratamiento es el factor de riesgo más importante para tener una CV detectable.

Tanto en el estudio IMANI 1 como en el IMANI 2 se obtienen resultados muy favorables, con cifras de indetectabilidad similares a las obtenidas en otros estudios con tratamiento triple, ya sea con 2 AN + IP, como con 2 AN + NAN. Una nota de interés en el estudio IMANI 2 es la modalidad de intensificación del tratamiento aumentando la dosis de LPV/r a 600/150 mg (manteniendo el número de 2 tomas al día), en lugar de añadir fármacos al tratamiento. Es de notar también que casi todos los pacientes con CV < 75 copias/ml a las 48 semanas tenían CV por debajo de 400 copias/ml entre la 4.<sup>a</sup> y la 8.<sup>a</sup> semanas, de manera similar a lo que ocurría en el estudio MONARK.

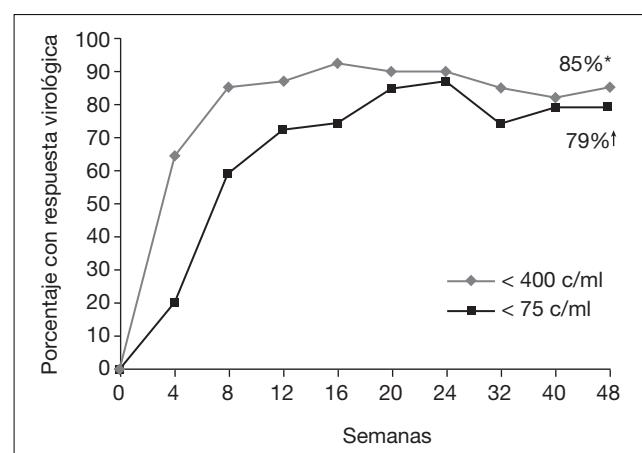


Figura 1. Evolución de la carga viral de los pacientes del estudio IMANI 2 en un análisis por intención de tratar (cambio = fracaso).

TABLA 3. Porcentaje de pacientes con carga viral (CV) indetectable a las 48 semanas en el estudio IMANI 2

	Todos los pacientes (n = 39)	Pacientes con CV basal > 100.000 copias/ml (n = 10)	Pacientes con CD4 basales < 100 células/ml (n = 7)
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml a las 48 semanas	85	80	71
ARN del VIH-1 < 75 copias/ml a las 48 semanas	79	80	71

ARN: ácido ribonucleico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Una de las razones en contra de la monoterapia con IP es su penetración pobre en determinados compartimentos del organismo («santuarios»), como el sistema nervioso central o el tracto genital<sup>21</sup>, lo que podría implicar una replicación viral no controlada y un riesgo mayor de aparición de mutaciones de resistencia. De hecho, en algunos estudios se ha observado una supresión viral incompleta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes tratados con IP<sup>22,23</sup>. Sin embargo, en otros trabajos se ha demostrado que, en el caso de LPV/r, aunque las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son menores que en plasma, son suficientes para suprimir la replicación de cepas del VIH no sometidas a tratamientos previos<sup>24,25</sup>.

En este sentido son muy interesantes los resultados obtenidos en un subgrupo de 11 pacientes del estudio IMANI 2, que habían alcanzado una CV indetectable en plasma y en los que se investigó las concentraciones de LPV/r y la replicación viral en LCR<sup>26</sup>. Las concentraciones de LPV en LCR fueron, en todos ellos, incluso mayores de las publicadas previamente, y sólo en un caso se detectó replicación viral de nivel bajo. Curiosamente, este paciente era el que tenía concentraciones mayores de LPV en LCR, por lo que los autores propusieron otras razones que la falta de actividad de LPV para explicar la detección de genoma viral.

También son interesantes los resultados del mismo tipo de investigación que se llevó a cabo en fluidos del tracto genital. En un subgrupo de 7 mujeres del estudio IMANI 2<sup>27</sup>, que habían alcanzado una CV indetectable en plasma, en ninguna de las muestras de fluido vaginal se detectó genoma del VIH, a pesar de que las concentraciones de LPV fueron mucho menores que las encontradas en plasma. En el análisis realizado en el fluido seminal de 5 varones que habían participado en el estudio MONARK se obtienen resultados iguales<sup>28</sup>.

Estos datos sustentan la hipótesis de que la monoterapia con LPV/r es también segura en estos compartimentos del organismo.

## Otros estudios con LPV/r en monoterapia de inicio

El estudio MOST, realizado en Suiza y que está actualmente en marcha, reevalúa la monoterapia con LPV/r con un enfoque especial en los efectos en el sistema nervioso central. En este estudio, además, se está utilizando su nueva formulación en comprimidos<sup>14</sup>.

## Consideraciones finales

Las potenciales ventajas de la monoterapia de inicio con IP asociado a ritonavir incluyen un número menor de pastillas, un coste menor del tratamiento, la prevención de toxicidad mitocondrial a largo plazo y el ahorro de otros fármacos para opciones futuras. Sus desventajas potenciales son la posible acumulación de mutaciones de resistencia, en el caso de replicación mantenida, y la penetración menor del fármaco en algunos compartimentos del organismo. Una estrategia de monoterapia con IP asociada a ritonavir para la mayoría de los pacientes parece atractiva tanto para los médicos, como para los pacien-

tes, teniendo siempre presente que probablemente exige una adherencia óptima y que algunos pacientes van a precisar intensificación. Para los gobiernos también es una opción interesante, teniendo en cuenta el ahorro económico que supone. Esto último es especialmente importante para conseguir que el acceso a los fármacos se extienda también a los países en vías de desarrollo, donde la infección por el VIH es un problema sanitario de primera magnitud.

Aún hay pocos estudios que exploren la utilidad de esta modalidad de tratamiento de inicio, la mayoría de ellos con LPV/r, pero los resultados son alentadores y permiten aventurar las impresiones siguientes:

— La monoterapia con LPV/r consigue indetectabilidad en una proporción importante de pacientes que no han recibido tratamiento previo,

— En los pacientes en que no se consigue una CV indetectable, la frecuencia de aparición de mutaciones de resistencia es mínima y de escaso impacto en la sensibilidad al fármaco, por lo que no se afectan opciones futuras de tratamiento. La mejora en la adherencia y la intensificación del tratamiento permiten alcanzar la supresión de la replicación viral en la mayoría de estos casos.

— Probablemente, se puedan plantear estrategias de detección temprana de los pacientes en los que la monoterapia con LPV/r no va a ser completamente supresora, como puede ser la determinación de carga viral a las 4 u 8 semanas de iniciar el tratamiento.

Evidentemente, todas estas impresiones requieren la confirmación en estudios más amplios y con seguimiento más largo, con una atención particular a la replicación viral en lugares donde la penetración de los IP es menor. Por el momento, la información disponible parece indicar que la monoterapia con LPV/r en pautas de inducción-mantenimiento consiguen una tasa mayor de indetectabilidad que el tratamiento de primera línea con este fármaco, sin un aumento apreciable de los costes, ni del riesgo de toxicidad.

## Agradecimientos

A los doctores Federico Pulido y José Ramón Arribas por la revisión del manuscrito.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. (Acceso Septiembre de 2008). Disponible en: [athtp://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf)
2. Panel de expertos de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento anti-retroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). Enferm Infect Microbiol Clin. 2007;25:32-53.
3. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338:853-60.

4. Panel de expertos de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documentos de Consenso de GESIDA: Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH, 2000-2002. p. 157-71.
5. Escobar I, Pulido F, Pérez E, Arribas JR, García MP, Hernando A. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2006;24:490-4.
6. Qazi NA, Morlese JF, Pozniak AL. Lopinavir/ritonavir (ABT-378/r). *Expert Opin Pharmacother.* 2002; 3:315-27.
7. Murphy R, Da Silva B, McMillan F, Hicks C, Eron J, Wolfe P, et al. Seven year follow-up of a lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimen in antiretroviral (ARV)-naïve subjects. 10th European AIDS Conference, Dublin, Ireland (17 – 20 November 2005):PE7.9/3 [Abstract].
8. Hicks C, Da Silvam B, Benson C, Wolfe P, Gulick R, Glesby M. Extensive resistance testing during 5 years of lopinavir/ritonavir treatment in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: results from study 720. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand (11-16 July 2004):WeOrB1291 [Abstract].
9. Voigt E, Wasmuth JC, Vogel M, Mauss S, Schmutz G, Kaiser R, et al. Safety, efficacy and development of resistance under the new protease inhibitor lopinavir/ritonavir: 48-week results. *Infection.* 2004;32:82-8.
10. Delfraissy JF, Flandreb P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22:385-93.
11. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48- week results of a randomized, controlled, open label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280-7.
12. 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-F9.
13. Cameron DW, Da Silva B, Arribas JR, Myers R, Bellos N, King B, et al. A 96-Week Comparison of Lopinavir-Ritonavir Combination Therapy Followed by Lopinavir-Ritonavir Monotherapy versus Efavirenz Combination Therapy. *JID.* 2008;198:1-7.
14. Hill A, Hirschel B, Katlama C. The Monark trial: where now for boosted protease inhibitor monotherapy? *AIDS.* 2008;22:777-9.
15. King M, Rode R, Cohen-Codar I, Calvez V, Marcelin A, Hanna G, et al. Predictive genotypic algorithm for virologic response to lopinavir-ritonavir in protease inhibitor experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3067-74.
16. Ghosn J, Flandre P, Delaugerre C, Chaix ML, Dellamonica P, Rode RA, et al. Week-96 end of trial analysis of antiretroviral-naïve patients randomized to the lopinavir/ritonavir single drug arm in the Monark trial. XVII International AIDS Conference. Poster TUPE0113.
17. Gathe Jr JC, Washington M, Mayberry C, Piot D, Nemecek J. IMANI I Pilot Study of the Safety and Efficacy of Kaletra (LPV/r) as single drug HAART in HIV + 1 ARV Naïve Patients. Interim analysis of subjects completing final 48 Week data. *Int Conf AIDS.* 2004. Abstract n° MoOrB1057.
18. Gathe Jr JC, Yeh RF, Mayberry C, Nemecek J, Miguel B, Lipman B, et al. Single-agent Therapy with Lopinavir/ritonavir Suppresses Plasma HIV-1 Viral Replication in HIV-1 Naïve Subjects: IMANI-2 48-Week Results. 4th IAS Conference, 22-25 July 2007 Poster # WEPEB034.
19. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002;346:2039-46.
20. Pulido F, Arribas J, González-García J, López-Aldeguer J, Domingo P, Estrada V, et al; OK/OK04 Study Groups. Risk Factors for Loss of Virological Suppression at 48 Weeks in Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir Monotherapy in two Clinical Trials Comparing LPV/r Monotherapy vs Triple Therapy with LPV/r (OK and OK04 Trials). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Poster 513.
21. Solas C, Lafeuillade A, Halfon P, Chadapaud S, Hittinger G, Lacarelle B. Discrepancies between protease inhibitor concentrations and viral load in reservoirs and sanctuary sites in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003;47:238-243.
22. Gisolf EH, Enting RH, Jurriaans S, De Wolf F, Van der Ende ME, Hoetelmans RM, et al. Cerebrospinal fluid HIV-RNA during treatment with ritonavir/saquinavir or ritonavir/saquinavir/stavudine. *AIDS.* 2000;14:1583-9.
23. Karlström O, Josephson F, Sönerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:417-22.
24. 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.
25. Yilmaz A, Stahle L, Hagberg L. Cerebrospinal fluid and plasma HIV-1 RNA levels and lopinavir concentrations following lopinavir/ritonavir regimen. *Scan J Infect Disease.* 2004;36:823-8.
26. Yeh RF, Letendre S, Novak IS, Lipman BA, Hermes A, Mayberry C, et al. Single Agent Therapy with opinavir/ritonavir Controls HIV-1 Replication in the Central Nervous System. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles, California. February 25-28, 2007. Poster 381.
27. Yeh RF, Hammill HA, Fiscus SA, Rezk NL, Miguel B, Kashuba ADM, et al. Single Agent Therapy (SAT) with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Controls HIV-1 Viral Replication in the Female Genital Tract. 11th European AIDS Conference (EACS) - Madrid, Spain - October 24-27, 2007. Poster 7.7/02.
28. Ghosn J, Peytavin G, Galimand J, Girard PM, Raffi F, Delfraissy JF, et al. Absence of HIV-1 shedding in the male genital tract after one-year of lopinavir/ritonavir alone or in combination with Combivir: a substudy of Monark trial. 15th International Drug Resistance Workshop; Sitges, Spain. June 13-17, 2006. [Abstract 76.]