

Monoterapia con lopinavir/ritonavir como estrategia de simplificación en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1

Federico Pulido Ortega y Jara Llenas-García

Unidad VIH. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La simplificación de un tratamiento antirretroviral triple a lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia en pacientes con viremia controlada por períodos prolongados (más de 6 meses), y que no han fracasado previamente con un inhibidor de la proteasa, se ha postulado como una estrategia que podría disminuir la toxicidad y los costes del tratamiento antirretroviral a largo plazo, a la vez que mantiene intactas otras opciones terapéuticas. En la actualidad, disponemos de los resultados de varios estudios, algunos con un número elevado de pacientes y seguimientos de hasta 4 años, que nos permiten afirmar que la estrategia es eficaz y segura, lo que permite su utilización clínica cuando haya circunstancias que lo aconsejen. Esta estrategia puede ser especialmente útil para disminuir los costes de tratamiento en países con recursos económicos bajos. Queda por definir el papel de esta estrategia en la prevención y el tratamiento de la lipodistrofia, y mejorar la capacidad de selección de los pacientes con un equilibrio de la relación riesgo-beneficio óptimo.

Palabras clave: Lopinavir/ritonavir. Monoterapia. Tratamiento de simplificación. VIH-1. Inhibidores de la proteasa.

Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in the treatment of HIV-1 infection

Simplification of triple antiretroviral therapy to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy in patients with well-controlled viremia for prolonged periods (more than 6 months) without prior failure with a protease inhibitor has been proposed as a strategy that could reduce the toxicity and costs of antiretroviral therapy in the long term while also preserving other therapeutic options. The results of several studies are currently available, some of which had a large number of patients and follow-up of up to 4 years.

These studies indicate that this strategy is safe and efficacious, thus allowing its clinical use when indicated. This strategy may be especially useful in reducing the costs of treatment in countries with scarce economic resources. The role of LPV/r monotherapy in the prevention and management of lipodystrophy and in improving the selection of patients with an optimal risk-benefit ratio remains to be defined.

Key words: Lopinavir/ritonavir. Monotherapy. Simplification therapy. HIV-1. Protease inhibitors.

Introducción

Actualmente, el tratamiento antirretroviral (TAR) estándar de la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 (VIH-1) se basa en combinaciones de 3 fármacos que incluyen 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) o un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir^{1,2}. El objetivo del TAR es la supresión de la cinética viral hasta un valor tal que éste ya no ejerza su actividad patogénica, manteniendo además una presión en el virus lo suficientemente intensa como para evitar el desarrollo de variantes mutantes que escapen a la actividad de los fármacos. Con esta estrategia, en un porcentaje muy elevado de pacientes, se logra una reconstitución inmunitaria hasta valores de seguridad, con la disminución consiguiente en la mortalidad y en la morbilidad asociadas a la infección por el VIH³.

No obstante, la ausencia de erradicación del VIH con los fármacos disponibles en la actualidad, hace que los TAR sean de por vida, con lo que el tratamiento de la toxicidad farmacológica a largo plazo se ha convertido en uno de los principales focos de atención en el tratamiento de estos pacientes. Los regímenes con 3 fármacos, incluidos los nucleósidos, llevan con frecuencia efectos adversos graves, como lipodistrofia⁴, dislipemia y acidosis láctica^{5,6}. La redistribución de la grasa condiciona una alteración de la imagen corporal del individuo con TAR, que en muchas ocasiones supone un deterioro significativo de la calidad de vida y que genera un rechazo al tratamiento, con la disminución consiguiente de la adherencia. Aunque inicialmente la mayoría de los efectos adversos metabólicos se atribuyeron a los IP, en los últimos años se han acumulado múltiples evidencias que apuntan a los ITIAN como

Correspondencia: Dr. F. Pulido Ortega.
Unidad VIH. Pabellón Medicina Comunitaria Hospital Universitario 12 de Octubre.
Av Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: federicopulido@med.ucm.es

principales factores relacionados con la aparición de lipoatrofia, además de otras manifestaciones de toxicidad mitocondrial^{4,7,8}.

La generalización del uso de tenofovir o abacavir como nucleósidos de inicio llevó a algunos a pensar que la toxicidad relacionada con los nucleósidos podía darse por eliminada. Pero la comunicación de efectos adversos potencialmente graves, incluso con estos nucleósidos (neurotoxicidad con tenofovir, infarto de miocardio con abacavir), han vuelto a poner de relieve la necesidad de buscar alternativas de tratamiento que eviten el uso sistemático de análogos de los nucleósidos.

Finalmente, otro aspecto a considerar es el coste del TAR actual, difícilmente asumible por muchos de los países más afectados por el VIH. El alto y creciente número de pacientes en países subdesarrollados hace que sean necesarias estrategias de coste reducido, porque de otra forma los programas de tratamiento a gran escala implantados pueden no ser sostenibles desde un punto de vista logístico, ni financierables a largo plazo en lugares de recursos limitados. La reducción del coste de los tratamientos en estos países se podría ver facilitada por estrategias de reducción del número de fármacos.

Entre estas posibles estrategias diseñadas para disminuir la toxicidad, preservar opciones de tratamiento y disminuir los costes, se incluyeron las interrupciones estructuradas de tratamiento, pero conllevaban un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad y, por tanto, se abandonaron.

La aparición de los IP potenciados con ritonavir, de los que lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) es el fármaco de referencia, con potencia y barrera genética elevadas, hace plantear la hipótesis de que la monoterapia con este fármaco pudiera ser suficiente para mantener el control de la replicación viral de forma eficaz y segura.

Desde un punto de vista teórico, son varias las propiedades farmacológicas necesarias en un fármaco antirretroviral para poder utilizarlo en monoterapia:

a) Gran potencia. La potencia se podría definir como la disminución de la carga viral (CV) en la unidad de tiempo atribuible a la acción de este fármaco.

b) Barrera genética alta. Se entiende por barrera genética de un fármaco a la cantidad de mutaciones en el virus que son necesarias para conferirle una modificación relevante de la sensibilidad fenotípica o clínica frente a ese fármaco⁹. La lamivudina (3TC) y los ITINAN son fármacos con una barrera genética baja, porque basta una única mutación para que se produzca un grado alto de resistencia.

c) Barrera farmacocinética alta. Expresa la dificultad o facilidad que por razones farmacocinéticas este fármaco presenta al desarrollo de resistencias¹⁰. Es necesario tanto que el cociente $C_{\min}/\text{concentración inhibitoria (IC}_{50}\text{)}$ (IQ) sea lo más elevado posible, lo cual facilita el control virológico, como que la zona de alta presión selectiva (en la que la replicación del virus salvaje está inhibida en más de un 50%, pero la del virus mutado, en menos del 50%) sea lo más estrecha posible para evitar el desarrollo de resistencias, en caso de que la replicación viral no esté suprimida.

d) La existencia de un margen de tiempo entre el fracaso virológico y el desarrollo de resistencias suficientemente amplio para poder reorientar el tratamiento. Están condicionado tanto por la potencia como, fundamentalmente, por las barreras farmacológica y genética. Este intervalo, el intervalo de reacción, es fundamental en el desarrollo de una estrategia de simplificación con monoterapia, porque en ese momento la intensificación del tratamiento, o incluso una optimización del cumplimiento terapéutico, pueden abortar el desarrollo de resistencias.

Finalmente, a la hora de elegir el fármaco a utilizar en monoterapia, es fundamental considerar la historia de los fármacos empleados, los fracasos virológicos, si los hubo, y el genotipo durante éstos, en caso de que se disponga de él.

De entre todos los antirretrovirales, sólo los IP potenciados con ritonavir poseen estas características. De ellos, el fármaco con mayor experiencia es LPV/r, y por tanto, el mejor situado para probar de forma experimental la estrategia de monoterapia. LPV/r es un fármaco con alta potencia antirretroviral, tanto en pacientes *naïve*¹¹, como en pretratados¹², tal como se demuestra en el estudio 720¹³. En este estudio se utilizó LPV/r a dosis de 400 mg/100 mg 2 veces al día en combinación con estavudina (d4T) y 3TC, pero, durante las primeras 4 semanas de TAR, un grupo de pacientes recibió exclusivamente LPV/r, mientras que el resto de pacientes lo recibió en combinación con d4T y 3TC; la caída de la carga viral plasmática (CVP) durante este período inicial fue importante y similar en ambos grupos. El uso combinado con ritonavir eleva significativamente la barrera farmacológica de LPV ante las resistencias, de manera que la concentración valle de LPV/r, una vez alcanzada la fase estacionaria, supera entre 50 y 100 veces a la IC₅₀ para el virus sin mutaciones^{11,13,14}. Por otro lado, la barrera genética del LPV/r a las resistencias es elevada¹⁵; con menos de 4 mutaciones apenas se aprecian cambios en la IC₅₀; cuando hay 4-5 mutaciones, la IC₅₀ aumenta 3 veces; cuando hay 6 o 7, ésta se sitúa en aproximadamente 14 veces respecto a la del virus sin mutaciones y, finalmente, cuando hay más de 7, se incrementa hasta 44 veces. El estudio M98-863 comparó 2 regímenes de TAR: en uno de ellos, el IP era LPV/r y en el otro, nelfinavir (NFV). En un subestudio de este trabajo¹⁶, se valoraron de forma genotípica y fenotípica las muestras de pacientes en que se había producido un rebote de más de 400 copias/ μl . En ninguno de los aislados de los pacientes con LPV/r se demostraron mutaciones primarias al gen de la proteasa viral frente al 45% de los que recibieron NFV como IP. En las muestras de los pacientes con LPV/r tampoco se comprobaron cambios fenotípicos en el patrón de sensibilidad al LPV. El análisis de este trabajo permite concluir que la zona de alta presión selectiva de LPV/r debe ser bastante estrecha. El hecho de que LPV/r disponga de una zona de alta presión selectiva estrecha es una ventaja farmacocinética fundamental de este fármaco, y que le dota de ese margen cronológico de seguridad, margen de reacción, entre que ocurre el rebote viral y se produce una mutación.

La monoterapia con LPV/r es una estrategia de simplificación atractiva, ya que es menos tóxica, más barata y, en ocasiones, más fácil de realizar que el tratamiento triple (TT).

Vamos a revisar los estudios que han evaluado el uso de LPV/r como tratamiento de simplificación, en pacientes

que tienen una CVP indetectable, en tratamiento estándar con TT, y que, en esa situación, se simplifican a monoterapia con LPV/r. Entendiendo como simplificación no un número menor de pastillas (ya que en este caso el número de pastillas puede ser mayor que con algunas TT), sino un número menor de fármacos y, por tanto, un menor coste económico, de toxicidad y de resistencias.

Resultados de los principales estudios (tabla 1)

OK (estudio piloto)¹⁷

Se trata de un estudio piloto multicéntrico, aleatorizado, abierto, que se llevó a cabo en 4 centros españoles. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, que estuviesen recibiendo tratamiento con 2 ITIAN (o tenofovir y un ITIAN) y LPV/r (400/100 mg cada 12 h) durante al menos 4 semanas, cuya CVP hubiese sido < 50 copias/ml de ácido ribonucleico (ARN) viral durante al menos los últimos 6 meses y que nunca hubiesen tenido un fracaso virológico mientras tomaban tratamiento con un IP. Se incluyó a 42 pacientes aleatorizados a razón 1:1 en 2 grupos: 21 pacientes tratados con monoterapia con LPV/r (400/100 mg cada 12 h) y 21 pacientes que continuaron tratamiento con 2 ITIAN (o tenofovir y un ITIAN) y LPV/r (400/100 mg cada 12 h). Las características basales de ambos grupos, como la mediana de células CD4 (aproximadamente 600 CD4/ μ l), la viremia previa al inicio del TAR (5 log₁₀ copias/ μ l) o el tiempo de indetectabilidad de la viremia, no fueron estadísticamente diferentes. Las combinaciones de ITIAN más frecuentes fueron zidovudina (AZT)-3TC y 3TC-d4T. En el análisis realizado por intención de tratar (IT), el 81% de los pacientes en el brazo de monoterapia y el 95% de los del brazo de TT alcanzaron el objetivo primario de tener una CVP < 500 copias/ml de ARN viral en la semana 48 ($p = 0,34$), datos que eran del

81 y el 90,5% respectivamente, en la semana 72. En total, 3 pacientes del brazo de monoterapia tuvieron una pérdida de la supresión virológica (2 determinaciones de CVP > 500 copias/ml ARN viral separadas al menos 2 semanas). De ellos, todos evolucionaron bien con la reintroducción de los 2 ITIAN que usaban previamente a la aleatorización, con lo que se consiguió de nuevo la supresión de la CVP. En los 3 casos, se hizo un análisis genotípico de resistencias que no reveló resistencias primarias en el gen de la proteasa. En todos, menos uno, el fracaso virológico puede explicarse por la baja adherencia que, de forma paradójica, fue peor en el grupo de monoterapia que en el de TT (el 33 frente al 57%, usando el cuestionario GEMA, y el 86 frente al 96%, a partir del registro de medicación). Además, aquéllos con fracaso virológico habían permanecido menos semanas con CVP < 50 copias/ml previamente a la aleatorización. Durante el seguimiento, se comprobaron 4 rebotes transitorios de CVP (CVP de entre 61 y 202 copias/mm) en el grupo de la monoterapia y uno en el del TT (1.020 copias/ml). No se observaron diferencias significativas en la variación de las cifras de células CD4, ni en el perfil lipídico en ambos grupos.

Actualmente, disponemos ya de los datos de estos pacientes incluidos en el estudio OK piloto a 4 años (96 semanas en el estudio y otras 96 semanas dentro de las visitas clínicas usuales)¹⁸. Por IT, considerando las pérdidas de seguimiento como fracaso, 14 (el 66,7%) de los 21 pacientes aleatorizados al brazo de monoterapia mantenían CVP < 50 copias/ml de ARN. De los 7 pacientes que no la mantenían, uno había fallecido por causas no relacionadas con la infección por el VIH ni con el tratamiento, y otro un paciente que abandonó el tratamiento y se perdió en el seguimiento (ambos con CVP indetectable en ese momento); los otros 5 eran fracasos virológicos. De estos 5 pacientes con fracaso virológico, en 4 (el 80%) se pudieron demostrar fallos de adherencia. En todos ellos, se reintrodujeron los 2

TABLA 1. Estudios de simplificación a lopinavir/ritonavir en monoterapia.

Autor (año)	Diseño	Brazos	Nº de pacientes	Criterios de inclusión					Umbral de detectabilidad de CV	Porcentaje de CVS (IT)					FV en monoterapia	Porcentaje de FV rescatado con ITIAN basales	Mutaciones mayores en MT	Cambios en la dislipemia	
				Asintomático	CVS en los 6 meses previos	CD4 > 200	TAR previo con LPV/r	FV previo		Semana 24	Semana 48	Semana 72	Semana 96	Semana 144					
Arribas et al ¹⁷ (2005), Pulido et al ¹⁸ (2008)	Aleatorizado, abierto, piloto	LPV/r frente a TT	42 (1:1)	No	Sí	No	Sí (4 semanas)	No a IP	No	< 50	81 frente a 100%	81 frente a 95%	81 frente a 90,5%		66,7%	24% semana 192	100%	No	No
Pulido et al ¹⁸ (2008)	Aleatorizado, abierto, no-inferioridad	LPV/r frente a TT	205 (1:1)	No	Sí (aunque permiten blips)	No	Sí (4 semanas)	No a IP	No	< 50	91 frente a 95,9%	85 frente a 89,8%	77 frente a 77,8%	71%	17% semana 144	83,3%	0,51 x 100 pacientes/año (10F, 46L, 82A y 54V, 71I, 82A)		No
Nunes et al ¹⁶ (2006)	Aleatorizado, abierto	LPV/r frente a TT	60 (1:1)	NE	Sí	Sí	No	No	NE	< 80	86 frente a 83%				3% semana 48	100%	No	No	
Pierone et al ¹⁹ (2006)	Abierto, grupo único, piloto	LPV/r	18	Sí	Sí	NE	No (ITIAN basales)	No	NE	< 75		66%			17%	100%	No		
Singh et al ²⁰ (2007)	Aleatorizado, abierto	LPV/r frente a TT	52 (1:1)	NE	Sí	Sí	No	NE	≤ 4	< 50	73,1 frente a 82,1%				3,84%	NE	No	No	
Sprinz et al ²¹ (2008)	Abierto, grupo único, piloto	LPV/r	27	Sí	Sí	No	Sí	Sí*	≤ 3 menores	< 40		63%			37%	80%	3,7% (14TA)		
Ruane et al ²² (2004)	Abierto, grupo único, piloto	LPV/r	19	NE	Sí (9 meses)	No	Sí (2 semanas)	No a IP	No	< 75	73%				5%	NE	NE		

CVS: carga viral suprimida; FV: fracaso virológico; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; IT: intención de tratar; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MT: monoterapia; NA: no analizado; NE: no especificado; TAR: tratamiento antirretroviral; TT: tratamiento triple.

*El estudio de Sprinz et al²¹ incluyó a pacientes con fracaso virológico previo con IP, pese a considerarse como criterio de exclusión en el protocolo.

ITIAN que tomaban previamente a la aleatorización, y de nuevo se consiguió la supresión virológica en 4 de ellos, que la mantienen tras un seguimiento de 168, 165, 160 y 51 semanas tras la reintroducción; el quinto paciente se perdió en el seguimiento. No se detectaron mutaciones mayores en el gen de la proteasa en los análisis de resistencia genotípicos realizados en estos pacientes. Esto es importante, ya que aunque haya un fracaso virológico con esta estrategia, no se pierde ninguna opción terapéutica para el tratamiento futuro. Ningún paciente interrumpió el tratamiento por efectos adversos y sólo uno tuvo un efecto de grado 3 (hipercolesterolemia).

Del estudio OK, resulta muy interesante el análisis de los fracasos virológicos. Todos ellos aparecieron más tarde de la semana 12. No se observaron mutaciones de sitios activos del gen de la proteasa viral mediante las técnicas habituales de genotipado en ninguno de los fracasos virológicos. Pero lo más trascendente quizás sea que en todos los casos, tras la reintroducción de los nucleósidos, se volvió a conseguir rápidamente la supresión de la cinética viral. En todos los casos, excepto en uno, el fracaso puede atribuirse a un mal cumplimiento terapéutico. No obstante, uno de los fracasos virológicos tuvo lugar pese a constatarse una buena adherencia (por recogida de medicación en la farmacia y por entrevista con el paciente) y de unos valores valle de LPV claramente por encima de la IC₅₀. Son varias las posibles explicaciones a este fracaso virológico. En primer lugar, es posible que el fracaso fuera secundario al desarrollo de especies minoritarias del VIH no detectables con las técnicas estándar de genotipado. Sin embargo, en el caso del LPV/r, esta hipótesis, dada la alta barrera genética del LPV, y ante la ausencia de fracasos virológicos previos a IP (la genotipificación del ácido desoxirribonucleico [ADN] proviral previo a la aleatorización y de una muestra de plasma previa al inicio del TAR no mostraban mutaciones primarias para el gen de la proteasa), parece menos verosímil dado que es bastante improbable que durante el tiempo en monoterapia hubiera alguna especie viral que acumulara tantas mutaciones como para conferir resistencia al LPV. El hecho de que este paciente haya mantenido una CVP indetectable durante más de un año tras reintroducir los nucleósidos previos (AZT y 3TC), también argumenta en contra de la existencia de mutaciones no detectadas de resistencia a LPV/r. Otra posible explicación para este fracaso es la que se basa en las limitaciones en la distribución del LPV debido a su alto grado de unión a las proteínas plasmáticas. Es posible que, a pesar de alcanzar concentraciones plasmáticas por encima de sus IC₅₀ e IC₉₀, los valores de LPV en el sistema nervioso central, o en algunas localizaciones del tracto genital masculino, no sean suficientes para suprimir la replicación viral en estos compartimentos anatómicos, convirtiéndolos en santuarios del VIH frente al LPV/r. La recuperación de la supresión de la cinética viral tras la reintroducción de los ITIAN, que sí que alcanzan estos santuarios de forma más favorable, apoya esta hipótesis también defendida en el trabajo de Gathe et al¹⁹ y en el de Pierone et al²⁰. Otra posible explicación a este fracaso, y en la misma línea que la anterior, es la de la compartmentalización, aunque en este caso celular. La glucoproteína P (gp-P) bombea los IP al compartimento extracelular²¹ y es posible que pacientes con una gran ex-

presión de gp-P alcancen, en el ámbito intracelular, valores bajos de IP, lo cual explicaría la ineficacia de intensificación de la monoterapia con otro IP.

OK04²²

A partir de los resultados del estudio OK, se diseñó este estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de no-inferioridad, que se llevó a cabo en 28 centros españoles. Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos que en el OK piloto, añadiendo además que los pacientes que habían tenido un *blip* (definido como CVP > 50 copias/ml en una determinación precedida y seguida de una CVP < 50 copias/ml sin cambios en el tratamiento) en los 6 meses previos a la inclusión pudieran incluirse en el estudio. Se aleatorizó a 205 pacientes a razón 1:1 en 2 grupos: 103 a monoterapia con LPV/r y 102 a continuar con TT, estratificados por número de CD4 y meses con CVP < 50 copias/ml antes de la aleatorización. El fracaso terapéutico se definió como cualquiera de los siguientes: a) 2 CVP > 500 copias/ml separadas al menos 2 semanas (los pacientes con monoterapia que fracasaban virológicamente, pero no tenían evidencia de resistencia genotípica a LPV/r y con la reintroducción de los 2 ITIAN conseguían CVP < 50 copias/ml no se consideraban fracaso terapéutico); b) cambios en el tratamiento diferentes de la reintroducción de los ITIAN en los de monoterapia; c) abandono del tratamiento; d) pérdida de seguimiento, y e) para los pacientes con monoterapia en los que se reintroduce el tratamiento con ITIAN, no alcanzar CVP < 50 copias/ml a las 16 semanas de la reintroducción o no lograr una reducción > 1 log₁₀ en la semana 4. El estudio se diseñó con un poder estadístico del 80% para demostrar no inferioridad, asumiendo un 10% de fracaso terapéutico en las 2 ramas a las 48 semanas y definiendo como criterio de no-inferioridad un límite superior del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% < 12%. Los resultados a las 48 semanas fueron que el 94% de los pacientes en monoterapia y el 90% de los del TT no desarrollaron fracaso terapéutico, con un IC del 95% para la diferencia entre los 2 grupos de -11,8 a 3,4% (p = 0,28), cumpliendo los criterios pre establecidos de no-inferioridad. En el grupo de monoterapia, hubo 6 fracasos terapéuticos: 3 pérdidas de seguimiento, un cambio de tratamiento sin fracaso virológico, un fracaso virológico que desarrolló resistencia a IP, y un fracaso virológico que no consiguió el control virológico tras la reintroducción de los 2 ITIAN que tomaba previamente. En el grupo que mantuvieron TT, hubo 10 fracasos terapéuticos: 4 pérdidas de seguimiento, 3 fracasos virológicos y 3 interrupciones de tratamiento por efectos adversos. En la semana 48, en el grupo de monoterapia había habido 6 fracasos virológicos (6%): de ellos, 4 mantenían de nuevo CVP < 50 copias/ml con la reintroducción de los 2 ITIAN basales, uno había desarrollado resistencia a LPV/r y otro no consiguió la supresión después de la reintroducción de los 2 ITIAN. Al realizar el análisis por IT, en la semana 48, el 89% de los pacientes con monoterapia mantenía CVP < 500 copias/ml, mientras que en el brazo de TT lo hacían el 90% (p = 0,85; IC del 95%, -7,8 a 9,4); el 85% en el brazo de monoterapia mantenía CVP < 50 copias/ml frente a un 90% en el brazo de TT (p = 0,31; IC del 95%, -4,4 a 14%). No hubo diferencias en cuanto a los cambios en los valores de triglicéridos y colesterol en ambos grupos. En el grupo de TT hubo 3 pacientes con efectos adversos de grado al me-

nos moderado, mientras que en el grupo de monoterapia no hubo ninguno. No hubo diferencias significativas entre los 2 brazos en las variaciones en el perfil lipídico. La adherencia según el cuestionario GEEMA se consiguió en el 44% de los pacientes en monoterapia y en el 43% de los de TT, lo que no confirma el resultado paradójico del estudio piloto de que la adherencia podría ser peor en monoterapia. En resumen, se demuestra que, en pacientes con CVP suprimida durante más de 6 meses, simplificar a monoterapia con LPV/r y reintroducir los ITIAN, si es necesario, es una estrategia tan eficaz como continuar con TT, cumpliendo el criterio de no-inferioridad. Y, además, sin un seguimiento especialmente exhaustivo de los pacientes (visitas trimestrales). En este estudio, se pone de manifiesto que los episodios intermitentes de replicación viral de bajo nivel son algo más frecuentes en el grupo de monoterapia. Esto, probablemente, no se deba a una potencia antiviral insuficiente de LPV/r, ya que se ha demostrado que, si se usan técnicas de PCR ultrasensibles (con un umbral de detección de 3 copias/ml), el valor de CVP residual por debajo de las 50 copias/ml no difiere del encontrado en los pacientes que continúan con TT, y tampoco aumenta después de simplificar a LPV/r²³. Probablemente, la incidencia mayor de viremia de bajo nivel en el grupo de monoterapia se deba a un impacto mayor de los problemas de adherencia en la supresión viral de estos pacientes. Dado que la vida media terminal de LPV/r es corta, el fallo en una toma de medicación en pacientes en monoterapia lleva más riesgo de repunte viral que en TT, ya que los ITIAN sí tienen una vida media larga. Por eso, seguramente la adherencia deberá ser mayor en pacientes con monoterapia para evitar fracasos virológicos. En un futuro, sería interesante diseñar estrategias de monoterapia que faciliten una adherencia mayor, como el uso de LPV/r en una dosis única, utilizando su nueva formulación o el uso de otros IP potenciados que se puedan administrar en dosis única diaria.

Recientemente²⁴, se han comunicado los resultados de este estudio a 96 semanas. Después de los resultados del primer año, se hizo una modificación del protocolo, que permitió la reintroducción del tratamiento con 2 ITIAN no sólo a los pacientes con fracaso virológico (CVP > 500 copias/ml en 2 determinaciones separadas al menos 2 semanas), sino también a aquéllos que tenían una CVP persistentemente elevada > 50 copias/ml, pero < 500 copias/ml, confirmada con otras 3 determinaciones en las siguientes 8 semanas. Entre la semana 48 y la 96, hubo 6 pacientes adicionales en los que se reintrodujeron los ITIAN, en todos ellos por tener CVP entre 50 y 500 copias/ml. Del total de 12 pacientes en los que se reintroducen los ITIAN, 10 mantienen una CVP < 50 copias/ml y 2 han tenido rebotes virológicos. En la semana 96, el 87% de los pacientes en monoterapia y el 78% de los de TT no habían tenido un fracaso terapéutico ($p = 0,09$, límite superior del IC del 95%, 1,4%), por lo que se confirma el resultado de no-inferioridad ya conseguido a las 48 semanas. En el análisis por IT (datos perdidos = fracaso), un 77,6% de los pacientes que reciben TT mantienen CVP < 50 copias/ml a la semana 96, comparado con el 77% de los pacientes con monoterapia ($p = 0,865$). Los episodios de viremia baja (entre 50 y 500 copias/ml) fueron más frecuentes en el grupo de monoterapia. En cuanto a la aparición de resistencias mayores en el gen de la proteasa, entre las 48 y las 96 sema-

nas, sólo se detectaron en un paciente del brazo de TT. En el total del período de estudio, sólo un 2% de los pacientes en cada brazo desarrolla mutaciones mayores a IP. En la semana 96, 8 pacientes habían interrumpido el tratamiento por efectos adversos, todos en el brazo de la TT ($p = 0,003$). Seguía sin haber diferencias significativas en cuanto a los cambios en los valores de triglicéridos y colesterol en ambos grupos, ni en cuanto al porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia de grado 3-4. Por tanto, se confirma la durabilidad de la monoterapia con LPV/r, que probablemente se deba a que no hay una mayor replicación residual (< 50 copias/ml) en estos pacientes²³. Sigue habiendo más episodios de CVP de nivel bajo en el grupo de monoterapia, probablemente debido al mayor impacto de una adherencia subóptima. Tanto en los 2 estudios OK, como en el M03-613, la mala adherencia era un factor de riesgo para la pérdida de la supresión virológica en pacientes en monoterapia. Sigue confirmándose que la estrategia es segura y que la reintroducción de los ITIAN que el paciente tomaba antes de la simplificación a monoterapia consigue de nuevo la supresión virológica en la práctica totalidad de los pacientes. También es importante el hecho de que hubo más abandonos por efectos secundarios en el grupo de TT; si bien los ITIAN usados no son los de primera elección actualmente, siguen siendo necesarios para ciertos pacientes con resistencias en la transcriptasa inversa. Una limitación importante es que no hay una medida objetiva de lipoatrofia.

Tras finalizar los primeros 2 años de seguimiento (semana 96), todos los pacientes cambiaron las cápsulas de Kaletra (cápsulas de gel blando [SGC, del inglés *soft gel capsules*]) por los nuevos comprimidos. A partir de ese momento, todos los pacientes en la rama de TT que quisieron pasar a monoterapia pudieron hacerlo, por lo que no es posible hacer comparaciones entre ramas. Los resultados a 144 semanas (3 años) de los 100 pacientes inicialmente asignados a monoterapia²⁵ muestran el mantenimiento de la supresión virológica (< 50 copias) en el 71% de los pacientes en monoterapia, con 17% de fracasos virológicos (17 pacientes) de los que en 15 se reintrodujeron los ITIAN basales. Los motivos para no reintroducir los nucleósidos en los otros 2 pacientes fueron la presencia de mutaciones en el gen de la proteasa en uno de ellos, y la pérdida de seguimiento en el otro. En los que se reintrodujeron los ITIAN basales, 14 consiguieron la supresión virológica, pero 3 de ellos presentaron un nuevo repunte de la CVP durante el seguimiento (uno desarrolló mutaciones a IP), y uno nunca alcanzó supresión (sin mutaciones a IP). De la semana 48 a la 144, no aparecieron nuevas mutaciones mayores a IP. La incidencia de resistencia a IP en el total de seguimiento de los 188 pacientes tratados con monoterapia en los 2 estudios OK (incluidos los pacientes del estudio OK04 que cambian a monoterapia tras la semana 96) fue de 0,51 por 100 pacientes-año de seguimiento.

Estudio KalMo²⁶

Se trata de un estudio llevado a cabo en 2 centros de Brasil, aleatorizado y abierto. Los criterios de inclusión eran una CVP < 80 copias/ml durante > 6 meses, sin historia de fracaso virológico, CD4 > 200 células/ μ l y nadir de CD4 > 100 células/ μ l. Se aleatorizó a 60 pacientes a razón 1:1 en 2 brazos: cambiar a monoterapia con LPV/r 400/100 mg/12 h o permanecer en el tratamiento previo.

Se definió el fracaso virológico como una CVP > 1.000 copias/ml confirmada. A las 48 semanas, los resultados por IT fueron: un 86% con CVP < 80 copias/ml (objetivo primario) en el brazo de monoterapia frente a un 83% en el de TT. La tasa de fracasos virológicos a las 48 semanas fue del 3% en ambos brazos (1 paciente en cada brazo) y en ninguno se detectaron resistencias. En el caso del paciente en monoterapia se añadieron 2 ITIAN y se consiguió de nuevo la supresión virológica. También un paciente (3%) en cada brazo tuvo una CVP de grado bajo, volviendo a alcanzar la supresión virológica sin modificaciones en el tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los 2 brazos en cuanto a valores plasmáticos de triglicéridos o colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad o colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, ni en las medidas antropométricas. En el brazo de monoterapia, los efectos secundarios gastrointestinales fueron más frecuentes (el 66,7 frente al 16,7%), especialmente la diarrea, que afectó al 63,3% de los pacientes, aunque se definieron como leves o moderados en el 99% de los casos, y sólo en un paciente motivó la interrupción del tratamiento. En el brazo de TT hubo 5 modificaciones del tratamiento por toxicidad farmacológica.

Estudio de Pierone et al²⁰

Se trata de un estudio piloto, no comparativo, llevado a cabo en 2 clínicas estadounidenses, en 18 pacientes, con un diseño un poco diferente a los previos: los pacientes tenían un régimen basal de ITIAN e ITINAN y tras la inclusión en el estudio se cambiaba el ITINAN por LPV/r, manteniendo los ITIAN 2 semanas más y luego retirándolos y manteniendo monoterapia con LPV/r el resto del tiempo del estudio. Los criterios de inclusión eran: > 18 años, con un régimen basado en ITINAN estables > 6 meses con 2 CVP consecutivas < 75 copias/ml y sin fracaso virológico a regímenes previos. Se definió el fracaso virológico como CVP > 400 copias/ml en 2 determinaciones separadas al menos 1 semana. El 66% de los pacientes alcanzó el objetivo primario de CVP < 75 copias/ml a las 48 semanas (IC del 95%, 41-86,7%). El 72% completó la monoterapia con LPV/r durante las 48 semanas y de esos el 92% mantuvo CVP < 75 copias/ml a las 48 semanas. Un paciente experimentó un fracaso virológico durante un período de mala adherencia que se resolvió sin cambios de tratamiento tras el refuerzo de la adherencia. Otros 2 pacientes tuvieron fracasos virológicos: uno se perdió en el seguimiento y al otro se le reintrodujo su pauta previa y consiguió supresión virológica. Tres pacientes (17%) discontinuaron el estudio a causa de la diarrea, todos con supresión virológica. Dos pacientes mostraron CVP de bajo nivel: uno presentó un *blip* y en otro la CVP estuvo intermitentemente elevada durante las semanas 8-48. En ninguno de los casos de fracaso virológico se demostraron mutaciones mayores a IP. Tres de los 4 pacientes con adherencia < 80% experimentaron repuntes de la CV. En 2 pacientes con glucemia elevada en ayunas, se alcanzaron valores de glucemia diagnósticos de diabetes mellitus tras el inicio de LPV/r, uno de los cuales se controló al volver al régimen basal y se pudieron suspender los fármacos antidiabéticos que se habían iniciado. El 54% de los pacientes necesitó iniciar o aumentar un tratamiento hipolípemiantre.

Estudio de Singh et al²⁷

Se trata de un estudio aleatorizado y abierto, a 48 semanas, llevado a cabo en un solo centro en el Reino Unido. Los pacientes tenían que haber estado con TT y tener CVP < 50 copias/ml y CD4 > 200 células/ μ l durante al menos 6 meses antes de ser aleatorizados a continuar tratamiento con 3 fármacos o cambiar a monoterapia con LPV/r. Se incluyó a 26 pacientes en cada brazo. Cabe destacar que, en este estudio, a diferencia de los anteriores, se permitió la inclusión de pacientes con virus portadores de hasta 4 mutaciones de resistencia a IP. De hecho 10 de los 26 pacientes tenían mutaciones de resistencia (que en 8 casos eran mutaciones mayores). Actualmente, disponemos de los resultados a 24 semanas que indican que no hay diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supresión viral sostenida por IT (81% en el brazo de TT y 73,1% en monoterapia; $p = 0,64$). Un paciente abandonó el estudio por intolerancia a LPV/r (diarrea grado 2). En 7 pacientes, la CVP era de 50-200 copias/ml (3 de TT y 4 de monoterapia) y en un paciente > 100.000 copias/ml (este último tras haber alcanzado supresión viral y sin mutaciones de resistencia en el test genotípico). No hubo diferencias significativas en el cambio del recuento de linfocitos CD4, ni en los valores de colesterol total o triglicéridos.

Estudio de Sprinz et al²⁸

Es un estudio piloto, no aleatorizado, realizado en un centro de Brasil. Veintisiete pacientes mayores de 18 años, asintomáticos, en tratamiento con TT que incluye LPV/r, con CVP < 40 copias/ml al menos durante 6 meses, entran en el estudio y discontinúan los ITIAN manteniendo monoterapia con LPV/r durante 96 semanas. Se consideran criterios de exclusión: los fracasos terapéuticos a TAR, una mutación primaria o más de 3 mutaciones secundarias en la proteasa, embarazo, coinfección por el virus de la hepatitis B, enfermedad mental o abuso de sustancias. Se considera fracaso virológico CVP > 40 copias/ml en 2 determinaciones consecutivas. Los resultados demuestran un 63% de pacientes con supresión virológica a los 2 años. En los pacientes con fracaso virológico, la mediana de tiempo hasta el fracaso fue de 10,5 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fracasaban y los que no, aunque en los que fracasaban había una tendencia no significativa a tener un tiempo menor con CVP indetectable previo a la inclusión (25,5 frente a 48 meses; $p = 0,08$). De los 10 pacientes con fracaso virológico, 8 alcanzaron de nuevo la supresión con la reintroducción de su TAR previo, otro había desarrollado resistencia a LPV/r y se cambió el TAR a un régimen basado en atazanavir/ritonavir, con lo que se consiguió el control virológico, y otro, con CVP entre 60 y 200 copias/ml, mantuvo la monoterapia por decisión propia. El paciente con resistencia a LPV/r no tenía test genotípico previo, porque nunca había experimentado fracaso virológico: en el test realizado durante el estudio, se observaron mutaciones en el gen de la proteasa: L10I, M36I, I47A, L63P y I93L. En el estudio, se describe además a una paciente que, en tratamiento con monoterapia y situación de fracaso virológico, desarrolla deterioro cognitivo que mejora después de introducir el TAR, que los autores ponen en relación con una posible menor eficacia de la monoterapia en el sistema nervioso central. Sin embargo, esta afirmación no se ha

visto refrendada por otros estudios más grandes y con más seguimiento, como los OK^{18,22}, en los que ningún paciente en fracaso presentó sintomatología neurológica, ni en un subestudio del estudio IMANI, llevado a cabo en pacientes *naïve*, en los que se confirma el control virológico en líquido cefalorraquídeo (LCR) utilizando monoterapia²⁹. Este estudio incluye, además, un parámetro novedoso: la determinación del polimorfismo de CYP3A4; si bien no consigue demostrar una relación entre este polimorfismo y el fracaso virológico, esto puede deberse a un tamaño muestral bajo, ya que los polimorfismos de CYP3A4 pueden afectar a la farmacocinética de LPV/r y, por tanto, estar implicados en el desarrollo de fracaso virológico.

La alta tasa de fracasos en este pequeño estudio puede tener que ver con 2 factores: *a)* una definición de fracaso más estricta, con salida del paciente del estudio tras 2 cargas virales detectables por encima de 40, lo que lleva a considerar como fracaso a pacientes con viremia transitoria de grado bajo, que volverían a quedarse indetectables sin modificar el tratamiento, y *b)* la inclusión de pacientes con fracaso previo a IP, pese a lo establecido en el protocolo (3 de los 10 pacientes que fracasan ya habían tenido algún fracaso previo con IP).

Estudio de Ruane et al³⁰

Se trata de otro estudio pequeño (19 pacientes), prospectivo, observacional, abierto, realizado en un único centro, que evaluó la eficacia y la seguridad del LPV/r en monoterapia como TAR de mantenimiento en pacientes con CVP indetectable, durante al menos los 9 meses previos a la simplificación y sin evidencia de resistencias previas a IP (por historia de tratamiento o test de resistencias). En los pacientes que ya estaban recibiendo LPV/r, éste se mantuvo, y en los que no, se añadió durante 2 semanas. Tras comprobar en cada paciente que la C_{\min} de LPV era $> 3 \mu\text{g/ml}$ (2 desviaciones estándar por encima de la mediana de las C_{\min} descritas en los estudios con LPV/r), el resto de fármacos se suspendió y se continuó con LPV/r en monoterapia. Las variables principales a estudiar fueron: el tiempo hasta el desarrollo de fracaso virológico (definido como la presencia de 2 CVP consecutivas superiores a 400 copias/ μl), la proporción de pacientes que mantuvieron CVP indetectable ($< 75 \text{ copias}/\mu\text{l}$) y el cambio en la cifra de CD4. De los 19 pacientes, todos varones, 4 recibían LPV/r previamente al inicio del estudio. Sólo un paciente presentó fallo virológico, y presentó un virus sensible a LPV/r, tanto en el genotipo, como en el fenotipo.

Discusión

Como se puede apreciar en los estudios mostrados y, sobre todo, en el OK04, que es el más importante tanto en número de pacientes, como en el tiempo de seguimiento, la estrategia de simplificación a LPV/r consigue mantener la CVP suprimida en un gran número de pacientes y durante un período largo. Sin embargo, la mayor incidencia de viremia de bajo grado (50-500 copias/ml) hace que esta estrategia se reserve como una alternativa para los casos con toxicidad o intolerancia a los fármacos acompañantes³¹. Todos los estudios muestran que el aumento de CD4 no es menor en pacientes en monoterapia que en los que mantienen la TT, por lo que, en cualquier caso, esta baja

viremia no parece afectar a la recuperación inmunológica de estos pacientes. Y, además, en la mayoría de los casos, la baja viremia no conllevó la aparición de mutaciones de resistencia. Ya hemos comentado que probablemente no se deba a una potencia antiviral insuficiente de LPV/r. El origen de esta viremia de bajo nivel no está del todo aclarado, pero parece que la adherencia inadecuada podría desempeñar un papel importante, más del que desempeña en pacientes en tratamiento con TT, ya que la corta vida media de LPV/r hace que el fallo en una toma de medicación en pacientes en monoterapia conlleve más riesgo de rebote viral.

Además, un modelo matemático publicado recientemente indica que esta viremia de bajo nivel puede estar facilitada por la penetración diferente de los fármacos antirretrovirales en los lugares santuario. Es preciso conocer más sobre la penetración de LPV/r en lugares santuario cuando se usa en monoterapia, aunque ya hay algunas experiencias, como la del estudio MONARK³², en el que se describió una CV indetectable en semen en 5 de los 5 pacientes analizados con monoterapia con LPV/r, a pesar de que las concentraciones de LPV y ritonavir en semen fueron indetectables. En otro estudio³³, se analizó la CV en fluidos cervicovaginales de 7 mujeres en tratamiento con monoterapia con LPV/r y fue también indetectable en todas ellas. En cuanto a los resultados en LCR, cabe destacar el estudio IMANI-2, un estudio de monoterapia con LPV/r como tratamiento de inicio, en el que la CV en LCR era indetectable en 10 de los 11 pacientes estudiados a la semana 24²⁹, y se alcanzaron concentraciones medias de LPV/r en LCR que sobrepasan ampliamente la IC₅₀ media del virus salvaje.

Por otro lado, Pieronne et al³⁴ analizaron 8 casos de fracaso virológico (CVP > 400 copias/ μl en 2 determinaciones consecutivas) de pacientes en tratamiento con LPV/r en monoterapia. Cuatro de estos pacientes pertenecían a una cohorte retrospectiva de 15 pacientes y los otros 4, del estudio antes presentado²⁰. El análisis genotípico y fenotípico se realizó en 5 de los 8 pacientes. Tres de ellos pertenecían a la cohorte retrospectiva, con una duración media de tratamiento en monoterapia de 131 semanas. Los otros 2 provenían del estudio prospectivo, con una duración media de tratamiento en monoterapia de 22 semanas. No se observaron cambios relevantes en la sensibilidad fenotípica al LPV/r, salvo en un paciente de la cohorte retrospectiva. En este caso, en el que ya había 4 mutaciones del gen de la proteasa previas al inicio de la monoterapia (L19V, R41K, L63C, I93L), se demostraron nuevas mutaciones del gen de la proteasa (A71V, L76V, I54V) tras 67 semanas de fracaso virológico al tratamiento en monoterapia con LPV/r. Los autores opinan que la mayoría de los fracasos se debieron a falta de adherencia, pero creen que variaciones en la distribución del LPV pudieron influir en algunos casos. Una de las conclusiones derivadas de este trabajo es que el desarrollo de resistencias al LPV relevantes no aparece, aparentemente, de forma temprana, sino que hay un intervalo que mantiene la CVP persistentemente detectable, que en este caso es superior al año. También es relevante el hecho de que, en el único caso en que las mutaciones confirmaron una disminución de la sensibilidad fenotípica al LPV/r, la susceptibilidad para el resto de IP se mantuvo intacta. Tanto en el estudio de Sprinz et al²⁸, como en el OK04, se han descrito también la aparición de mutaciones

en la proteasa que confieren resistencia a LPV/r, pero en todos los pacientes se han podido rescatar utilizando otros IP. No obstante, la aparición de resistencias a LPV/r tras una simplificación a monoterapia sigue siendo un suceso infrecuente, que en los estudios OK, con un seguimiento de 395 pacientes-año, supuso una incidencia de 0,51 por 100 pacientes-año, y con escasa repercusión en las opciones terapéuticas de los pacientes, ya que en todos los casos descritos ha sido posible el rescate utilizando otro IP potenciado. La baja incidencia y la rescatabilidad con fármacos de la misma familia sitúan a esta estrategia de simplificación por encima de lo descrito para las simplificaciones clásicas (a abacavir, nevirapina o efavirenz).

Hasta la fecha, no hay datos de los posibles beneficios de esta estrategia de simplificación en la calidad de vida de los pacientes, puesto que aunque algunos de estos estudios han aplicado cuestionarios específicos a los pacientes, estos análisis aún no se han publicado. Tampoco aportan datos relevantes sobre el impacto en la distribución de grasa corporal, algo que sí se ha hecho en un ensayo clínico de inducción-mantenimiento⁸, en el que la monoterapia con LPV/r se asoció con una incidencia de lipoatrofia significativamente menor. Dos estudios españoles que se encuentran actualmente en marcha intentarán cubrir este aspecto. Tampoco ninguno de los estudios ha conseguido demostrar una mejoría en el perfil lipídico de los pacientes con la monoterapia, algo explicable tanto por el uso mantenido de LPV/r, como por el hecho de que se trate en muchos casos de pacientes que toleraban previamente el fármaco, lo que excluye a los pacientes con hiperlipemia importante secundaria al uso de IP. En varios de estos estudios, la frecuencia de diarrea es alta, aunque rara vez lleva al abandono del tratamiento en los pacientes. Este hallazgo se produce fundamentalmente en los estudios en los que los pacientes no tomaban LPV/r previamente a la monoterapia. Además, todos se hicieron con la presentación de LPV/r en cápsulas, por lo que la importancia de este hallazgo podría verse limitada en el contexto actual en el que LPV/r se administra de forma sistemática utilizando la nueva formulación en comprimidos.

De las estrategias de monoterapia con LPV/r, la de simplificación es la que ha obtenido mejores resultados y más consistentes. Esto se debe probablemente a que se produce el cambio a monoterapia tras períodos largos con CV suprimida. En el trabajo de Curlin et al³⁵, se describe un modelo matemático de simulación de la replicación viral con TAR. Si se usa este modelo, se demuestra que la monoterapia es factible y consigue supresión viral a largo plazo, pero este éxito depende del tiempo que haya estado previamente el paciente con CVP suprimida con TT, por lo que son necesarios períodos de al menos 6 meses. Sin embargo, la importancia del tiempo de indetectabilidad se ve afectada por el hecho que los pacientes con mala adherencia tendrán siempre un tiempo menor con CV indetectable, y es difícil delimitar el peso independiente de cada uno de estos factores en el paciente que fracasa.

Los buenos resultados de la estrategia de simplificación con LPV/r han favorecido que la estrategia se esté probando con otros IP potenciados, como atazanavir o darunavir, aunque de momento no se dispone de experiencia suficiente con estos fármacos.

En conclusión, la estrategia de simplificación a LPV/r en monoterapia de pacientes con viremia controlada por pe-

ríodos prolongados (más de 6 meses), y que no han fracasado previamente con un IP, es eficaz y segura, lo que permite su utilización clínica cuando haya circunstancias que lo aconsejen. Esta estrategia puede ser útil para disminuir los costes de tratamiento, algo especialmente relevante en situaciones de crisis económica, como la actual, y también en países con recursos económicos bajos. Queda por definir el papel de esta estrategia en la prevención y el tratamiento de la lipodistrofia, y mejorar la capacidad de selección de los pacientes con un balance de la relación riesgo-beneficio óptimo.

Agradecimientos

Esta revisión se realizó durante el programa de formación en investigación de la Dra. Jara Llenas García, en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, gracias al patrocinio de la Fundación de Investigación Biomédica del Hospital 12 de Octubre.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Pulido Ortega ha recibido honorarios de Abbott como consultor y conferencante.

El Dr. Llenas-García ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida/PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización Enero de 2007). *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2007;25:32-53.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. (Acceso 15-10-2008) Disponible en: www.AIDSInfo.nih.gov
- Palella FJ, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, 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.
- Van der Valk M, Gisolf E, Reiss P, Wit F, Japour A, Weverling G, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS.* 2001;15:847-55.
- Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró J, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838-46.
- Chêne G, Angelini E, Cotte L, Lang J, Morlat P, Rancinan C, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:649-57.
- Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS.* 2000;14:1309-16.
- Cameron W, Da Silva B, Arribas J, Pulido F, Katner HP, Wikstrom K, et al. A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naïve subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613). XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada: 2006. [Abstract THLB0201.]
- Clavel F, Hance A. HIV drug resistance. *N Engl J Med.* 2004;350:1023-35.
- Montaner J, Hill A, Acosta E. Practical implications for the interpretation of minimum plasma concentration/inhibitory concentration ratios. *Lancet.* 2001;357:1438-40.
- 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.
- Benson C, Deeks S, Brun S, Gulick R, Eron J, Kessler H, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. *J Infect Dis.* 2002;185:599-607.

13. Murphy R, Brun S, Hicks C, Eron J, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS*. 2001;15:F1-9.
14. Cvetkovic R, Goa K. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63:769-802.
15. Kempf D, Isaacson J, King M, Brun S, Xu Y, Real K, et al. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. *J Virol*. 2001;75:7462-9.
16. Kempf D, King M, Bernstein B, Cernohous P, Bauer E, Moseley J, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir/ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*. 2004;189:51-60.
17. Arribas JR, 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.
18. Pulido F, Delgado R, Perez-Valero I, Gonzalez-Garcia J, Miralles P, Arranz A, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1359-61.
19. Gathe Jr JC, Washington MY, Mayberry C, Piot D. IMANI-1 Single drug HAART-proof of concept study. Pilot study of the safety and efficacy of Kaletra (LPV/r) as single drug HAART in HIV + ARV-naïve patients: interim analysis of subjects completing final 48 week data. Program and abstracts of the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand. [Abstract MoOrB1057.]
20. Pierone GJ, Mieras J, Bulgin-Coleman D, Kantor C, Shearer J, Fontaine L, et al. A pilot study of switch to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy. *HIV Clin Trials*. 2006;7:237-45.
21. Fellay J, Marzolini C, Meaden E, Back D, Buclin T, Chave J, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-6.
22. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.
23. McKinnon JE, Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Mellors JW. The level of persistent HIV viremia does not increase after successful simplification of maintenance therapy to lopinavir/ritonavir alone. *AIDS*. 2006;20:2331-5.
24. Arribas J, Pulido F, Delgado R, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias M, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy vs lopinavir/ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. Ninety-nine weeks results of a randomized, controlled, open-label clinical trial (OK04 Study). 11th European AIDS Conference (EACS) - Madrid, Spain - October 24-27, 2007. [Abstract PS3/1.]
25. Pulido F, Delgado R, Arranz A, Rubio R, Pasquau J, Ocampo A, et al. Three-year efficacy of Lopinavir/ritonavir monotherapy in the OK04 trial. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington; 2008. [Abstract H1240.]
26. Nunes E, Oliveira M, Almeida M, Pilotto J, Ribeiro J, Faulhaber J, et al. 48-Week Efficacy and Safety Results of Simplification to Single Agent Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Regimen in Patients Suppressed Below 80 copies/mL on HAART - The KalMo Study. Sixteenth International AIDS Conference. Toronto, Canada; 2006. [Abstract TuAb0103.]
27. Singh K, Teague A, Jackson A, Mgundi S, Higgs C, Mandalia S, et al. Single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) is as effective at maintaining viral suppression as continuation of standard ART at 24 weeks in patients who already have HIV RNA < 50 copies/mL. 11th European AIDS Conference (EACS), Madrid, Spain, October 24-27, 2007. [Abstract P 7.5/06.]
28. Sprinz E, Bay M, Lazzaretti R, Jeffman M, Mattevi V. Lopinavir/ritonavir monotherapy as maintenance treatment in HIV-infected individuals with virological suppression: results from a pilot study in Brazil. *HIV Med*. 2008;9:270-6.
29. Yeh R, Letendre S, Novak I, Lipman B, Hermes A, Mayberry C, et al. Single Agent Therapy with Lopinavir/ritonavir Controls HIV-1 Replication in the Central Nervous System. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 25-28, 2007. Los Angeles. [Abstract 381.]
30. Ruane P, Luber A, Gaultier C, Stryker R, Peloquin C, Rothbard J, et al. Maintenance therapy using Lopinavir/ritonavir (LPV/r) alone with well-controlled HIV Infection. The XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand; 2004. [Abstract TuPeB4638.]
31. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Acceso 15-10-2008). Disponible en: <http://www.Gesida.seimc.org/>
32. Delfraissy J, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:385-93.
33. Yeh R, Hammill H, Fiscus S, Rezk NL, Miguel B, Kashuba ADM, et al. Single agent therapy with lopinavir/ritonavir controls HIV-1 viral replication in the female genital tract. 11th European AIDS Conference (EACS), Madrid, Spain, October 24-27, 2007. [Abstract 7.7/02.]
34. Pieronne G, Mieras J, Kantor C, Bulgin-Coleman D, Shearer J, Fontaine L, et al. Genotypic and Phenotypic Resistance Observations among Patients with Viremia while on Lopinavir/Ritonavir Monotherapy. 44 th Annual ICAAC. Washington DC; 2004. [Abstract H-183.]
35. Curlin M, Iyer S, Mittler J. Optimal timing and duration of induction therapy for HIV-1 infection. *PLoS Comput Biol*. 2007;3:e133.