



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Nuevas estrategias en la optimización posológica de lopinavir/ritonavir en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Elena López Aspiroz ^{a,b}, Salvador Enrique Cabrera Figueroa ^{a,c,*}, Alfonso Domínguez-Gil Hurié ^{a,b} y María José García Sánchez ^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^c Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2011

Aceptado el 28 de noviembre de 2011

On-line el 26 de enero de 2012

Palabras clave:

Lopinavir/ritonavir

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida

Monitorización de niveles de fármacos

Farmacogenética

Monoterapia

RESUMEN

El lopinavir/ritonavir (LPV/r) ha demostrado eficacia virológica e inmunológica en el tratamiento antirretroviral (TAR) combinado, tanto en pacientes naïve como pretratados. Además presenta una alta barrera genética al desarrollo de resistencias y su perfil de tolerancia es aceptable, aunque son frecuentes alteraciones gastrointestinales y del perfil lipídico.

Se revisan diferentes estrategias utilizadas en la optimización del TAR con este fármaco en la práctica clínica diaria, haciendo especial incidencia en la monitorización de concentraciones plasmáticas de LPV/r y la caracterización farmacogenética de las principales isoenzimas responsables de su metabolismo y transporte. En este sentido, la correlación del genotipo con el fenotipo establecida en la monitorización de niveles de LPV/r facilitaría la individualización posológica de los tratamientos con este fármaco. Así mismo, se revisa la estrategia de simplificación del tratamiento a monoterapia, lo que permitiría incrementar la seguridad y disminuir los costes.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New strategies in the optimisation of lopinavir/ritonavir doses in human immunodeficiency virus-infected patients

ABSTRACT

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) has demonstrated virological and immunological efficacy in the combined antiretroviral treatment (cART), in both naïve and experienced patients. Furthermore, LPV/r showed a high barrier to the development of resistance. Although generally well tolerated, adverse gastrointestinal side effects and metabolic disorders are frequent.

The different tools used to optimise the cART with this drug combination in the daily clinical practice, emphasising the therapeutic drug monitoring (TDM) of LPV/r and the genetic analysis of the main enzymes responsible for the metabolism and transport, are reviewed. The relationship between phenotype and genotype, established through TDM, could be useful for the physician to improve the clinical management of the HIV infection, due to the possibility of individualising the dose with this drug. Monotherapy is also reviewed as a new strategy used in the simplification of the treatment with this drug, which could increase safety and reduce costs.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lopinavir/ritonavir

Human Immunodeficiency virus (HIV)/AIDS

Therapeutic drug monitoring

Pharmacogenetics

Monotherapy

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida continúa siendo una prioridad sanitaria mundial, ya que es una de las primeras

causas de muerte en los países en vías de desarrollo¹. Aunque los efectos beneficiosos del tratamiento antirretroviral (TAR) combinado son indiscutibles, con frecuencia los acontecimientos adversos asociados a la terapia farmacológica pueden comprometer la calidad de vida y afectar la adherencia.

La introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) a mediados de la década de los noventa como tercer componente del TAR mejoró radicalmente los resultados del tratamiento de la infección

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scabrera@uach.cl (S.E. Cabrera Figueroa).

por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La aparición del lopinavir (LPV) como el primer IP coformulado con el potenciador ritonavir (RTV) en el año 2001 constituyó uno de los grandes avances en la historia del TAR^{2,3}, lo que ha contribuido de manera importante a que el LPV potenciado con RTV (LPV/r) desplazara al resto de IP de primera generación⁴.

En el momento actual, aunque se continúa trabajando en el diseño y el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a otras dianas del VIH, también existen investigaciones paralelas enfocadas hacia la optimización de la terapia con el arsenal terapéutico actualmente disponible. La farmacocinética (PK) y la farmacogenética (PG) son disciplinas que paulatinamente están demostrando su utilidad en la optimización del TAR, especialmente en los centros hospitalarios que cuentan con la tecnología necesaria para su aplicación en la práctica clínica habitual. De hecho, existen documentos de consenso y publicaciones científicas que avalan la utilidad de la monitorización de niveles de fármacos (*therapeutic drug monitoring, TDM*) antirretrovirales (ART) en ciertos escenarios terapéuticos⁵⁻¹¹ y de algunas determinaciones genéticas, como por ejemplo el HLA B*5701, CYP2B6*6 y SLC01B1*4, para el tratamiento con abacavir⁵⁻⁹, efavirenz¹⁰⁻¹⁴ y LPV/r¹⁵, respectivamente. En este documento se pretende revisar la información disponible sobre la utilización de estas herramientas PK y PG aplicadas a LPV/r, así como las nuevas estrategias en los esquemas de tratamiento enfocados hacia la utilización de LPV/r en monoterapia¹⁶ y a la administración de una única dosis diaria¹⁷.

Propiedades farmacodinámicas

La proteasa del VIH es una proteína compuesta por 99 aminoácidos y es responsable de la maduración de las partículas del virus. En el VIH se originan tres grandes precursores codificados por los genes: *env*, *gag* y *pol*. Las poliproteínas resultantes *gag* y *pol* son procesadas por la proteasa del VIH, que cataliza la escisión de estos precursores polipeptídicos en subunidades funcionales para la formación de la cápside viral y de las enzimas virales, necesarias para dar un virión infeccioso¹⁸. Los IP actúan como inhibidores competitivos que se unen directamente a la proteasa del VIH-1 y VIH-2, bloqueando así la escisión de las poliproteínas *gag* y *pol*, previniendo la ruptura posterior de los polipeptídicos y por tanto la maduración del virus, y dando lugar a viriones no infecciosos¹⁸. Aunque todos los IP tienen este mecanismo de acción, presentan entre ellos importantes diferencias en la eficacia y en el perfil de eventos o acontecimientos adversos^{5,7}.

Propiedades farmacocinéticas

El comportamiento PK de LPV/r condiciona las concentraciones que alcanza este fármaco en los diferentes órganos y tejidos, así como su permanencia en el organismo. Considerando que las concentraciones de fármaco constituyen una variable subrogada de la respuesta, resulta de gran interés conocer sus características PK.

La absorción de LPV/r tras su administración en forma de cápsulas blandas o solución, formulaciones inicialmente comercializadas (Kaletra®, Laboratorios Abbott), estaba claramente influida por la presencia de alimentos. Así, tras la administración de una dosis única de 400/100 mg en cápsulas blandas con una dieta de moderado contenido graso, la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (ABC) de LPV se incrementaron un 23 y un 48%, respectivamente, y un 54 y un 80% para la solución oral², con respecto a la administración en ayuno. Por ello se aconseja su administración con las comidas con el fin de mejorar su biodisponibilidad, que presenta una elevada variabilidad intra e interindividual. Con objeto de evitar estos problemas, en 2006 se aprobó una nueva formulación en comprimidos con la tecnología de *melt-extrusion*, que ha mostrado

una exposición a ambos fármacos similar, independientemente de la presencia o no de alimentos, y una absorción más rápida^{2,19}. Con esta formulación a la dosis de 400/100 mg dos veces al día en régimen de dosis múltiple se alcanza, aproximadamente a las 4 h de la administración, una concentración máxima media en el estado de equilibrio ($C_{ss, max}$) de $12,3 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ ².

El LPV se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la α_1 -glucoproteína ácida y a la albúmina, en aproximadamente un 98-99%², presentando a pesar de ello un elevado volumen aparente de distribución, con valores entre 70 y 130 l^{15,20,21}, que pone de manifiesto su elevado grado de acceso a órganos y tejidos. Así, esta fracción de LPV no unido a proteínas plasmáticas (1-2%) es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y la concentración mínima media en el estado de equilibrio ($C_{ss, min}$) de LPV en el fluido cerebroespinal es superior al cociente inhibitorio 50% para el VIH, con una relación concentración líquido cefalorraquídeo/plasma de 0,23²². Sin embargo, su acceso al aparato reproductor masculino y femenino, así como a la leche materna, es limitado²³⁻²⁶ y apenas atraviesa la barrera placentaria, por lo que la exposición del feto al fármaco es mínima²⁷.

El mecanismo fundamental de eliminación de LPV es la biotransformación a nivel hepático y, en menor grado, intestinal, lo que podría condicionar su baja biodisponibilidad por un marcado efecto de primer paso. Así, el LPV experimenta una rápida e intensa oxidación vía citocromo P450 (CYP), principalmente por el CYP3A (CYP3A4 y CYP3A5), sin que existan evidencias de que presente reacciones de conjugación en fase II^{2,28}. Se han identificado unos 13 metabolitos que se eliminan por la orina y las heces^{2,28}.

El LPV se asocia con el RTV, conocido inhibidor enzimático de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5, con el objetivo de reducir su metabolismo y mantener concentraciones terapéuticas con menores dosis, efecto conocido como «potenciación»^{29,30}. No obstante, el RTV también es capaz de inducir su propio metabolismo, así como otras enzimas metabólicas minoritarias responsables de la biotransformación de LPV^{29,30}. Aproximadamente un 20% y menos del 3% de la dosis de LPV en forma inalterada se excreta por vía fecal y renal, respectivamente².

Cuando el LPV/r se administra en régimen de dosis múltiples (400/100 mg) dos veces al día (BID) se alcanzan $C_{ss, min}$ de LPV de $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ ². Su grado medio de exposición evaluado mediante el ABC en un intervalo de 12 h resultó ser de $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ². En esta situación de equilibrio se han estimado valores medios para la semivida de eliminación y el aclaramiento oral del LPV de 5-6 h y 6-7 l/h, respectivamente².

El perfil PK del LPV, coadministrado con RTV, ha demostrado ser similar entre voluntarios sanos y pacientes infectados por el VIH, así como entre pacientes naïve y pretratados a dosis estándar de 400/100 mg (LPV/r) BID vía oral^{2,31,32}. También se ha demostrado que la exposición sistémica al LPV en el estado de equilibrio es similar con la dosis de 800/200 mg administrada en una dosis única (QD) o BID en pacientes naïve^{2,32}. Además, no se han apreciado diferencias importantes en la exposición al fármaco ligadas a las diferentes formulaciones: cápsulas blandas, solución oral (ambas en presencia de alimentos) y comprimidos^{2,19,21,33}.

Situación actual del LPV/r en la terapéutica

El LPV sigue siendo el único IP coformulado con bajas dosis de RTV (IP/r) disponible. Además, la formulación pediátrica y la solución oral facilitan su utilización en niños y en pacientes con dificultades de deglución y permiten la individualización de las dosis.

En las guías americanas más recientes, el LPV/r ha sido desplazado por el darunavir/r y el atazanavir/r como tercer componente en el inicio del TAR en el paciente naïve^{6,7}. La asociación británica

de VIH (BHIVA) tampoco lo recomienda en esta situación, propone el efavirenz como tercer componente y reserva los IP para los casos de resistencias a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) y/o no análogos (ITINN), pacientes con patología neuropsiquiátrica o mujeres gestantes. Sin embargo, en el último Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el TAR del adulto, el LPV/r se sigue recomendando como IP de primera elección en pacientes naïve, al igual que el darunavir/r y el atazanavir/r.

La experiencia en el uso del LPV/r en terapia de rescate se ha obtenido de los ensayos clínicos realizados en el resto de IP/r, que utilizan el LPV/r como IP de referencia. Tanto el tipranavir/r como el darunavir/r han demostrado superioridad respecto al LPV/r en el rescate⁵⁻⁷.

En la actualidad, el LPV/r combinado con otros ART continúa siendo una alternativa coste-efectiva tanto en algunos pacientes naïve como en pretratados. Además, ha demostrado un uso seguro en poblaciones especiales, como niños y embarazadas. A pesar de la disponibilidad de nuevos fármacos, la amplia experiencia clínica obtenida hasta la fecha con LPV/r es de gran valor en terapéutica y garantiza, al menos en un futuro próximo, su continuidad como uno de los IP de elección en determinadas circunstancias.

Estrategias para optimizar la terapia

Monitorización de niveles de fármacos

Hasta la fecha, aunque la TDM ha demostrado ser útil en la optimización de la terapia ART en determinados pacientes, existe cierta controversia sobre su uso generalizado en la práctica clínica diaria^{5-9,34}. De hecho, existen guías de consenso en las que se recomienda la TDM en situaciones concretas en las que se prevé una alteración en la PK del LPV/r⁵⁻⁹.

La base fundamental que justifica la TDM es la existencia de una correlación aceptable entre concentraciones plasmáticas y respuesta. No obstante, en ocasiones esta correlación no es fácil de establecer, en especial cuando se trata de terapias combinadas como en el caso del TAR, donde el IP/r normalmente se asocia con dos ITIAN. Este hecho condiciona que los resultados de correlación concentración-respuesta terapéutica varíen según el esquema de TAR y del tipo de paciente³⁵⁻³⁸. En cuanto a toxicidad, aunque no existe una C_{max} consensuada para este fármaco, sí parece demostrada una relación entre niveles plasmáticos elevados de LPV y algunos efectos secundarios³⁹⁻⁴¹, aunque también se verá influida por los factores antes mencionados y la presencia de otros fármacos no ART asociados al tratamiento.

A continuación se describen las situaciones en las que actualmente está justificada la TDM de LPV/r.

Durante el inicio y control del tratamiento

Habitualmente se inicia el tratamiento con LPV/r a dosis estándar de 400/100 mg BID², la cual puede no ser adecuada para los pacientes cuyo comportamiento PK se aleje de la media de la población. La determinación de las concentraciones alcanzadas en el paciente al menos una semana después de iniciado el tratamiento, para garantizar el estado de equilibrio, permitirá conocer si son superiores a los límites recomendados de 1 o 4-5,7 μ g/ml en pacientes naïve y pretratados, respectivamente^{35,40,42-46}. El resultado obtenido permitirá la detección precoz de concentraciones inadecuadas que pueden dar lugar a la ineficacia del tratamiento, al desarrollo de resistencias o a la presencia de efectos adversos que suelen conducir a una disminución de la satisfacción del paciente con el tratamiento y, en consecuencia, a un mayor riesgo de discontinuación de la terapia⁴⁷. Además, la estimación individualizada de los parámetros PK del LPV/r permitirá establecer, junto con la evolución clínica, la dosis más adecuada para alcanzar una respuesta

óptima en el paciente. Controles sistemáticos periódicos de la respuesta clínica y de las concentraciones plasmáticas de LPV/r serán necesarios para asegurar la correcta instauración de la dosis de este fármaco^{45,48,49}. De este modo, la TDM ayudaría a verificar si el tratamiento con LPV/r es o no adecuado para el paciente, evitando cambiar precozmente a otras combinaciones de fármacos y así preservar intactas futuras posibilidades de tratamiento.

En el control de la adherencia al tratamiento

Está ampliamente documentado que la eficacia del TAR está condicionada por la correcta adherencia al tratamiento⁵⁰, la cual es difícil de conseguir en un tratamiento crónico complejo que a menudo provoca importantes efectos adversos⁵¹. Concentraciones plasmáticas de LPV anormalmente bajas y –cuando se dispone de varias concentraciones por paciente– un coeficiente de variación del índice nivel/dosis superior al 100% podrían alertar de la existencia de un problema de adherencia⁵². Aunque la TDM se considera una medida directa de la adherencia, no está exenta de problemas en su detección ya que, debido a la corta semivida de eliminación del LPV/r, un cumplimiento adecuado en los días previos al control de la TDM falsearía los resultados de la adherencia, al observarse las concentraciones de equilibrio que realmente alcanzaría el paciente adherente, fenómeno conocido como «adherencia de bata blanca»^{53,54}. Por ello, los resultados de la TDM no deben interpretarse aisladamente para evaluar la adherencia, sino junto con otras medidas indirectas, tales como los registros de dispensación o de apertura del envase, cuestionarios SMAQ o entrevistas con el paciente^{54,55}.

La TDM, al individualizar las dosis, evitaría concentraciones tóxicas y contribuiría a mejorar el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento e indirectamente también la adherencia al mismo⁵⁶.

En la identificación de interacciones con otros fármacos

El paciente infectado por el VIH frecuentemente está tratado con otros fármacos utilizados para la prevención o tratamiento de infecciones oportunistas, tratamiento sintomático y/o preventivo de los efectos adversos de los ART, etc., algunos de los cuales son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas responsables de las mismas vías metabólicas que el LPV/r. Así, cuando se asocia al TAR un nuevo fármaco con potencial riesgo de interacción, la TDM proporciona información sobre los niveles de LPV/r antes y después de la asociación, es decir, identifica el sentido e intensidad de la interacción y, de acuerdo con ella, permite establecer la dosis más adecuada para obtener concentraciones terapéuticas de este fármaco^{45,49,53,57,58}. Por otra parte, el LPV/r puede también inhibir el metabolismo de otros fármacos en cuya eliminación esté implicado el CYP3A. En algunos casos este efecto da lugar a un aumento en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos asociados que causan efectos graves que incluso pueden amenazar la vida del paciente, contraindicándose su administración conjunta. Esta situación se presenta en fármacos tales como el astemizol, la terfenadina, el midazolam, el triazolam, la cisaprida, la pimozida, la amiodarona, los alcaloides ergotamínicos, la lovastatina, la simvastatina, el vardenafilo y otros medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)².

En la detección y prevención de la toxicidad

Aunque en general el tratamiento con LPV/r es bien tolerado, con frecuencia aparecen problemas gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos) y algunas complicaciones metabólicas como la dislipemia, resistencia a la insulina y lipodistrofia^{39-41,59}. También se ha descrito una prolongación del intervalo PR y QT, y el aumento del riesgo de hemorragias en pacientes hemofílicos². Considerando que algunos estudios han encontrado una cierta relación entre niveles elevados de LPV/r y presencia de efectos adversos^{39-41,49,60}, la TDM permitiría detectar situaciones de

sobredosificación que podrían resolverse reduciendo adecuadamente la dosis de este medicamento y así evitar un cambio de tratamiento por intolerancia⁵³. No obstante, algunos investigadores también sugieren la utilidad de la TDM en pacientes sin manifestaciones aparentes de toxicidad pero que presentan niveles elevados⁴⁵. Ello es debido a que algunos efectos adversos provocados por el TAR, como las alteraciones metabólicas, suelen aparecer de forma más tardía y en consecuencia podrían ser prevenibles mediante la TDM. En cualquier caso, independientemente de los argumentos que sugieren una reducción de dosis, es importante considerar la concentración diana óptima a alcanzar, la cual varía en pacientes naïve respecto a los pretratados, con valores de $C_{ss\ min}$ de 1 o de 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, lo que contribuye a minimizar los riesgos de ineficacia clínica y posible desarrollo de resistencias^{35,40,42-46}.

En poblaciones especiales

Durante el embarazo se pueden modificar los procesos de absorción-distribución-metabolismo-excreción (ADME)⁴⁵, dando lugar a cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de LPV/r. Existe evidencia de que la exposición sistémica a este medicamento se reduce durante el tercer trimestre de gestación²⁷. Por ello en mujeres clínicamente controladas antes del embarazo, se recomienda obtener niveles de LPV/r previos al segundo trimestre de gestación como referencia, los cuales deberán mantenerse durante el resto del embarazo mediante los ajustes posológicos necesarios⁵³.

La población pediátrica es un grupo muy heterogéneo en el que el comportamiento PK del LPV/r difiere de la población adulta. A pesar de las recomendaciones posológicas para niños y adolescentes teniendo en cuenta la edad, el peso y la superficie corporal, no se puede asegurar la misma exposición al fármaco que en adultos^{45,53}. Aunque la información disponible acerca de la PK de ART en pacientes pediátricos se está incrementando paulatinamente, los datos PK y de eficacia y seguridad del LPV/r en niños menores de 2 años aún son limitados, por lo que su utilización no está recomendada². En este sentido, la TDM cada vez más utilizada en niños y recomendada en las guías PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS) puede ayudar a conseguir un grado de exposición adecuado en este sector de la población.

En pacientes con pesos extremos también está recomendada la TDM, debido a los potenciales riesgos de toxicidad e ineficacia clínica que puede presentar esta población¹⁵. Aunque el género por sí mismo no parece afectar el comportamiento PK del LPV/r, el hecho de que con frecuencia las mujeres presenten menor peso corporal puede dar lugar a mayores niveles de estos fármacos cuando reciben la dosis estándar, recomendándose también en ellas la monitorización⁴⁵.

Los pacientes con daño hepático son otros candidatos que pueden beneficiarse de la TDM del LPV/r debido al alto grado de metabolismo hepático que experimenta este medicamento^{28,45}. En estos pacientes puede incrementarse la exposición sistémica a la fracción libre de LPV/r, debido a una reducción en el metabolismo y en el grado de unión a proteínas plasmáticas⁶¹. No obstante, ya que habitualmente se determinan las concentraciones plasmáticas de fármaco total, su interpretación puede ser errónea en situaciones en las que la fracción de fármaco libre esté alterada⁶¹. Aunque hay algoritmos predictivos de las concentraciones de estos fármacos en función del daño hepático, presentan un alto grado de incertidumbre⁴⁵. Además, no se ha establecido la eficacia y la seguridad del LPV/r en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos².

Entre los pacientes infectados por el VIH existen casos de coinfecções con el virus de la hepatitis B o C, con un mayor riesgo de desarrollar fallo hepático secundario al tratamiento con LPV/r^{39,62}. En esta situación, la dosis estándar administrada podría resultar

potencialmente tóxica, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de este IP^{47,48,56}.

En pacientes con insuficiencia renal, debido a la baja contribución del riñón a la eliminación del LPV/r, no se esperan modificaciones significativas en sus concentraciones plasmáticas².

En regímenes de dosificación fuera de indicación

En esquemas de tratamiento con LPV/r diferentes a los recomendados en las condiciones de autorización, como es la monoterapia, la TDM puede ser una herramienta que asegure concentraciones de LPV/r adecuadas a cada paciente^{17,48}.

A pesar de la evidencia actual sobre el beneficio de la TDM como herramienta de ayuda en la optimización de la terapia con LPV/r, son necesarias futuras investigaciones que evalúen las prestaciones de esta estrategia. Así, sería importante disponer de mayor información sobre márgenes terapéuticos de LPV/r que tomen en consideración el tipo de TAR, así como el genotipo del virus y sus parámetros PK en poblaciones específicas de VIH para mejorar la capacidad predictiva de los algoritmos bayesianos. La identificación de polimorfismos genéticos (*single nucleotide polymorphism, SNP*) que afecten la PK del LPV/r, revisados en el siguiente apartado, también resultan de interés para su incorporación, como factores de disposición, en el análisis PK³⁴.

La tabla 1 recoge las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales de consenso sobre el uso de la TDM del LPV/r.

Información farmacogenética

La administración de una misma dosis de un fármaco ART a un grupo de pacientes generalmente da lugar a una elevada variabilidad interindividual en la eficacia y la toxicidad del TAR, que puede atribuirse en parte a sus diferencias demográficas y clínicas. Además, entre las causas responsables de esta variabilidad, las variaciones genéticas pueden constituir un factor significativo⁶³. Así, se ha demostrado que la presencia de variaciones genéticas en genes codificantes de ciertas proteínas implicadas en el metabolismo del LPV/r (CYP3A4, CYP3A5, etc.) y en su transporte (MRP-2, SLCO) pueden influir en su comportamiento PK^{15,64-66}. Por otra parte, la presencia de SNP en los genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo lipídico (APOA5, APOC3, TNF, SREBP1, etc.) afectará en mayor o menor medida al grado en el que se puede manifestar el síndrome metabólico atribuido a IP/r⁶⁷⁻⁷⁰.

Para que la información genética pueda aplicarse en clínica, los genes analizados deben ejercer un efecto dominante, la influencia del genotipo sobre los efectos del tratamiento prescrito debe ser significativa y el coste-efectividad de su aplicación debe estar demostrado⁹. Para el caso del LPV/r aún es preciso establecer claramente la relación entre estos SNP y su comportamiento PK, ya que la mayoría de los estudios se han centrado en el efecto de SNP de un solo gen, mientras que en estos procesos de ADME están involucrados múltiples genes relacionados entre ellos junto con otros factores no genéticos.

Debido al gran interés que está despertando la PG y al número creciente de casos clínicos publicados en los que se demuestra su utilidad en la práctica clínica^{10,71}, se están realizando diversas investigaciones con los diferentes ART para buscar variaciones genéticas que muestren relación significativa con su eficacia y/o toxicidad. Sin embargo, en el caso de los IP, existen actualmente pocos estudios que evidencien de manera consistente relaciones de este tipo.

En la tabla 2 se muestran los resultados de las variaciones genéticas con posible influencia sobre la PK del LPV/r de los estudios realizados hasta la fecha, indicando el rs cuando está disponible y el SNP. Aunque existen indicios, la relación entre los SNP de CYP3A4, CYP3A5 y SLCO y la PK del LPV/r todavía no está suficientemente documentada, por lo que se precisan más estudios de

Tabla 1

Indicaciones en las principales guías nacionales e internacionales sobre las estrategias de optimización posológica de lopinavir/ritonavir evaluadas en el estudio

	GESIDA-PNS ⁵	DHHS ⁶	IAS-UP ⁷	EACS ⁸	BHIVA ⁹
<i>TDM en</i>					
→ Práctica clínica diaria	NR	NR	NR	NR	NR
→ Determinadas situaciones ^a	R	R	R	R	R
<i>Farmacogenética</i>	–	–	–	–	–
<i>Monoterapia</i>	C ^b	NR	C	C ^b	–
<i>Régimen QD</i>	C	C	C	C	C

GESIDA-PNS: Grupo de estudio del SIDA-SEIMC - Plan Nacional sobre el Sida; DHHS: Department of Health and Human Services; IAS-UP: International AIDS Society-USA Panel; EACS: European AIDS Clinical Society; BHIVA: British HIV Association; TDM: monitorización terapéutica de fármacos; R: recomendado; C: considerar; NR: no recomendado; -: Sin información; QD: administración una vez al día.

^a Situaciones clínicas que pueden afectar la farmacocinética de lopinavir/ritonavir.

^b Solo en pacientes sin fracaso previo a inhibidores de la proteasa, carga viral indetectable al menos durante los 6 meses previos y con historia de toxicidad a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido.

investigación clínica que la confirmen. Estos hallazgos resultarían de gran utilidad para la prescripción a priori de las dosis más adecuadas a las características genéticas del paciente y se integrarían con la información PK en los modelos de población^{15,72-75}.

Regímenes en monoterapia

Actualmente se intenta conseguir tratamientos con la misma eficacia obtenida hasta ahora pero con menor toxicidad y menor

Tabla 2

Influencia de polimorfismos genéticos de enzimas y transportadores sobre la farmacocinética del lopinavir/ritonavir

GEN	SNP	refSNP	Consecuencia fenotípica	Referencia bibliográfica
CYP3A4, 3A5, 3A7	ND	rs 6945984	↓ CL _{LPV}	15
CYP3A4	ND	rs 4646437	↔ C _{LPV}	64
CYP3A5	14690A>G (CYP3A5*6)	rs 10264272	↔ C _{LPV}	64,72
	6986A>G (CYP3A5*3)	rs 776746	↔ C _{LPV} ↓ C _{LPV} (C _{min})	64,7273
CYP3A7	(promotor alelo 1)	ND	↑ C _{LPV} intracelular	64
CYP2B6	516T>G (CYP2B6*6)	rs 3745274	↔ PK	73
ABCB1 (MDR1)	3435C>T	rs 1045642	↔ C _{LPV} (C _{min}) ↔ C _{LPV} ↔ PK	74,756473
	2677G>T/A	rs 2032582	↔ C _{LPV} (C _{min}) ↔ C _{LPV} ↔ PK	746473
	1199G>A	rs 2229109	↔ C _{LPV}	64
	1236C>T	rs 1128503	↔ C _{LPV}	64
ABCC2 (MRP2)	-24C>T	rs 717620	↓ CL _{LPV} ↔ C _{LPV}	1564
	4544G>A	rs 8187710	Mayor acumulación de LPV en PBMC	64
SLCO1B1 (OATP1B1)	463C>A (SLCO1B1*4)	rs 11045819	↑ CL _{LPV} ↔ C _{LPV}	1566
	521T>C (SLCO1B1*5)	rs 4149056	↓ CL _{LPV} y ↑ C _{LPV} (C _{min}) ↑ C _{LPV} (C _{min}) ↔ C _{LPV}	1565,6664
	g.14076765C>T	rs 4149032	↓ C _{LPV} (C _{min}) ↔ PK	6515
	ND	rs 11045891	↔ PK	15
	ND	rs 17328763	↔ PK	15
SLCO1A2 (OATP1A2)	388A>G	rs 2306283	↔ C _{LPV}	64-6664
	11187G>A	rs 4149015	↔ C _{LPV}	
	516A>C	rs 11568563	↔ C _{LPV} (C _{min})	65
	38T>C	rs 10841795	↔ C _{LPV} (C _{min}) ↔ PK	6515
SLCO1B3 (OATP1B3)	334T>G	rs 4149117	↔ C _{LPV} (C _{min})	65
SLCO2B1 (OATP2B1)	ND	rs 1077858	↔ PK	15

SNP: single nucleotide polymorphism; LPV: lopinavir; PBMC: células de sangre periférica mononucleadas; ND: no disponible; ↓: disminución de; ↑: incremento de; ↔: sin influencia en; CL_{LPV}: aclaramiento de lopinavir; PK: farmacocinética; C_{LPV}: concentración de lopinavir; C_{min}: concentración mínima.

coste. Los IP/r presentan un favorable perfil PK, una alta barrera genética al desarrollo de resistencias y un elevado cociente inhibitorio, lo que los convierte en excelentes candidatos para su uso en monoterapia⁷⁶⁻⁷⁹. Esta estrategia permite a su vez mantener intactas otras opciones terapéuticas¹⁶ y puede estar asociada con una menor toxicidad a largo plazo, como la lipodistrofia, al retirarse los otros componentes del TAR⁸⁰.

La simplificación del tratamiento con dos ITIAN más LPV/r a la monoterapia con este último ha mostrado seguridad y eficacia en un alto porcentaje de pacientes en varios estudios realizados en la última década⁸¹⁻⁸⁵. En caso de fracaso virológico, asociado con frecuencia a problemas puntuales de adherencia y excepcionalmente al desarrollo de resistencias al LPV/r⁸³, la estrategia de rescate normalmente cursa con el restablecimiento de los ITIAN que el paciente tomaba previamente⁸¹⁻⁸⁴.

Con el IP darunavir/r también se han llevado a cabo estudios aleatorizados, tanto en régimen BID como QD^{86,87}, y por primera vez se ha demostrado la no inferioridad de monoterapia con un IP/r en régimen QD (darunavir/r) frente a su uso con dos ITIAN⁸⁶. Los datos con atazanavir/r son insuficientes, al igual que con LPV/r en régimen QD⁸⁸. Cabe destacar que España ha sido pionera, junto con otros países, en el estudio de esta nueva estrategia de simplificación del TAR a monoterapia con LPV/r, donde se han llevado a cabo algunas de las primeras y más importantes investigaciones hasta el momento^{81,83,89}.

A pesar de que no existe consenso en las recomendaciones de la monoterapia con IP/r en las diferentes guías internacionales sobre el TAR, está demostrado que una gran proporción de pacientes pueden mantener la supresión viral con LPV/r o darunavir/r en monoterapia. La sociedad europea del sida⁸ considera la posibilidad de la monoterapia con LPV/r o darunavir/r como estrategia de simplificación en pacientes en los que exista intolerancia a los ITIAN, que no presenten resistencias a IP y que hayan tenido la carga viral suprimida al menos en los 6 meses anteriores. La sociedad internacional del sida⁷ la recomienda en situaciones muy concretas en las que otros fármacos ART no pueden utilizarse debido a problemas de toxicidad; sin embargo, el departamento de salud y servicios humanos estadounidense (DHHS) no recomienda la monoterapia en ninguna situación⁶. En la actualidad se están desarrollando otros importantes estudios sobre monoterapia de IP/r frente a triterapia, y sus resultados podrían ayudar a los expertos a definir la utilización óptima de esta estrategia^{90,91}.

Administración en régimen QD

En la práctica clínica diaria hay constancia de la administración de algunos IP en régimen QD en pacientes naïve que iniciaban TAR para facilitar la adherencia, aunque la recomendación autorizada fuera el régimen BID⁹. En el caso del LPV/r, la dosificación QD (800/200 mg) ya ha sido autorizada por la EMA y la FDA. Aunque la dosis total diaria de LPV/r es la misma para los dos regímenes, se producen cambios sustanciales en la evolución de las concentraciones de LPV/r, incrementándose significativamente las fluctuaciones entre las C_{ss}^{max} y C_{ss}^{min} . Esta situación puede ser clínicamente relevante, ya que incrementos en las C_{ss}^{max} se relacionan directamente con alteraciones gastrointestinales^{17,92} y descensos de las C_{ss}^{min} por debajo de la concentración mínima eficaz pueden comprometer la eficacia del TAR⁹³, favoreciendo la aparición de resistencias al fármaco^{17,92}. No obstante, estudios recientes han mostrado similar eficacia, perfil de tolerancia y desarrollo de resistencias en ambos regímenes de dosificación, tanto en pacientes naïve para el TAR como pretratados^{94,95}. Como era de esperar, se ha observado un incremento en la adherencia de los pacientes que toman el régimen QD frente al BID⁹³⁻⁹⁵.

Conclusiones

Algunas guías de consenso siguen recomendando el LPV/r como tercer componente del TAR en el paciente naïve; sin embargo, en pacientes con cierto grado de resistencias a IP no está indicado como fármaco de elección. Para optimizar la utilización del LPV/r en terapéutica, existen diferentes estrategias en la práctica clínica, como la TDM. Esta podría ser una herramienta útil para realizar ajustes posológicos de LPV/r en determinadas situaciones donde se modifica su PK, para garantizar concentraciones adecuadas del fármaco. Así mismo, el análisis de la influencia de SNP de enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras de LPV/r sobre su cinética de disposición, podría ayudar a esclarecer la alta variabilidad interindividual de las concentraciones observadas cuando se administra el fármaco a dosis estándar. Finalmente, el nuevo esquema posológico que utiliza este fármaco en monoterapia está demostrando una favorable relación riesgo-beneficio, aunque no existe consenso entre las guías internacionales sobre esta indicación para LPV/r.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Global report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [consultado Junio 2011]. Disponible en: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_en.pdf
2. European Medicine Agency. Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules, tablets and oral solution. Summary of Products Characteristics [on line] [consultado Junio 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf
3. Youle M. Overview of boosted protease inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1195-205.
4. 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.
5. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2011). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011;29:209.e1-103.
6. Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. January 10, 2011;1-166 [consultado Junio 2011]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
7. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304:321-33.
8. European AIDS Clinical Society Guidelines. Clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. París; 2011.
9. Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, et al. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*. 2008;9:563-608.
10. González del Valle E, Moreno Gómez AM. Caso clínico: Individualización del tratamiento antirretroviral: a propósito de un caso. III Curso - Taller de Casos Clínicos para farmacéuticos de hospital. Actualización en la farmacoterapia de las enfermedades víricas: VIH, VHB y VHC. Sevilla: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital; 2010.
11. López Aspiroz E, Mateos Diego A. Caso clínico: Individualización del tratamiento antirretroviral en paciente VIH+ de raza negra aplicando criterios farmacocinéticos y farmacogenéticos. IV Curso - Taller de Casos Clínicos para farmacéuticos de hospital. Actualización en la farmacoterapia de las enfermedades víricas: VIH, VHB y VHC. Sevilla: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital; 2011.
12. Cabrera SE, Santos D, Valverde MP, Domínguez-Gil A, González F, Luna G, et al. Influence of the cytochrome P450 2B6 genotype on population pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:2791-8.
13. Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z. The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:287-300.
14. Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, et al. Successful Efavirenz Dose Reduction in HIV Type 1-Infected Individuals with Cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1230-7.
15. Lubomirov R, Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the

- antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:217-30.
16. Pulido F, Llenas-García J. Monoterapia con lopinavir/ritonavir como estrategia de simplificación en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 16:12-20.
 17. La Porte CJ, Schippers EF, van der Ende ME, Koopmans PP, Blok WL, Kauffmann RH, et al. Pharmacokinetics of once-daily lopinavir/ritonavir and the influence of dose modifications. *AIDS*. 2005;19:1105-7.
 18. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med*. 1998;338:1281-92.
 19. Klein CE, Chiu YL, Awni W, Zhu T, Heuser RS, Doan T, et al. The tablet formulation of lopinavir/ritonavir provides similar bioavailability to the soft-gelatin capsule formulation with less pharmacokinetic variability and diminished food effect. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:401-10.
 20. Moltó J, Barbanjo MJ, Miranda C, Blanco A, Santos JR, Negredo E, et al. Simultaneous population pharmacokinetic model for lopinavir and ritonavir in HIV-infected adults. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:681-92.
 21. Aspiroz EL, Buelga DS, Figueiroa SC, López Galera RM, Pascuet ER, Hurlé AD, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (Kaletra®) in HIV-infected patients. *Ther Drug Monit*. 2011;33:573-82.
 22. 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.
 23. Sankatsing SU, Drost J, Burger D, Van Praag RM, Jurriaans S, Lange JM, et al. Limited penetration of lopinavir into seminal plasma of HIV-1-infected men [letter]. *AIDS*. 2002;16:1698-700.
 24. Vergara TRC, Estrela RCE, Suarez-Kurtz G, Schechter M, Cebriño-Neto J, Barroso PF. Limited penetration of lopinavir and ritonavir in the genital tract of men infected with HIV-1 in Brazil. *Ther Drug Monit*. 2006;28:175-9.
 25. Dumond JB, Yeh RF, Patterson KB, Corbett AH, Jung BH, Rezk NL, et al. Antiretroviral drug exposure in the female genital tract: Implications for oral pre- and post-exposure prophylaxis. *AIDS*. 2007;21:1899-907.
 26. Corbett A, Martinson F, Rezk N. Lopinavir/ritonavir concentrations in breast milk and breast-feeding infants [abstract no. 947]. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009 Feb 8-11; Montreal, Canadá.
 27. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *AIDS*. 2006;20:1931-9.
 28. Kumar GN, Jayanti V, Lee RD, Whittern DN, Uchic J, Thomas S, et al. In vitro metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ABT-378: Species comparison and metabolite identification. *Drug Metab Dispos*. 1999;27:86-91.
 29. Hsu A, Granneman GR, Witt G, Locke C, Denissen J, Molla A, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of ritonavir in human immunodeficiency virus infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:898-905.
 30. Kappelhoff BS, Huitema AD, Crommentuyn KM, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, et al. Development and validation of a population pharmacokinetic model for ritonavir used as a booster or as an antiviral agent in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:174-82.
 31. Crommentuyn KM, Mulder JW, Mairuhi AT, van Gorp EC, Meenhorst PL, Huitema AD, et al. The plasma and intracellular steady-state pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther*. 2004;9:779-85.
 32. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: A 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004;189:265-72.
 33. Hull MW, Harris M, Lima V, Guillemi S, Harrigan PR, Montaner JS. Lopinavir/ritonavir pharmacokinetics in a substitution of high-dose soft-gelatin capsule to tablet formulation. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:155-61.
 34. Demeter LM, Jiang H, Mukherjee AL, Morse GD, DiFrancesco R, DiCenzo R, et al. A randomized trial of therapeutic drug monitoring of protease inhibitors in antiretroviral-experienced, HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2009;23:357-68.
 35. Breilh D, Pellegrin I, Rouzé A, Berthoin K, Xuereb F, Budzinski H, et al. Virological, intracellular and plasmapharmacological parameters predicting response to lopinavir/ritonavir (KALEPHAR study). *AIDS*. 2004;18:1305-10.
 36. Hoetelmans RM, Reijers MH, Weverling GJ, Ten Kate RW, Wit FW, Mulder JW, et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS*. 1998;12:1111-5.
 37. Casado JL, Moreno S, Hertogs K, Dronda F, Antela A, Dehertogh P, et al. Plasma drug levels, genotypic resistance, and virological response to a nelfinavir plus saquinavir-containing regimen. *AIDS*. 2002;16:47-52.
 38. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Fransen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis*. 1998;177:1514-20.
 39. González-Requena D, Núñez M, Jiménez Nácher I, González Lahoz J, Soriano V. Short communication: Liver toxicity of lopinavir containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:698-700.
 40. Gutiérrez F, Padilla S, Navarro A, Masia M, Hernández I, Ramos J, et al. Lopinavir plasma concentrations and changes in lipid levels during salvage therapy with lopinavir/ritonavir-containing regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:594-600.
 41. González de Requena D, Blanco F, García-Benayas T, Jiménez-Nácher I, González-Lahoz J, Soriano V. Correlation between lopinavir plasma levels and lipid abnormalities in patients taking lopinavir/ritonavir. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17:443-5.
 42. Masquelier B, Breilh D, Neau D, Lawson-Ayayi S, Lavignolle V, Ragnaud JM, et al. Human immunodeficiency virus type 1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir/ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2926-32.
 43. González de Requena D, Gallego O, Valer L, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Prediction of virological response to lopinavir/ritonavir using the genotypic inhibitory quotient. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:275-8.
 44. Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, Bonora S, Sinicco A, Di Garbo A, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *AIDS*. 2002;16:2081-3.
 45. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garrafo R, Haubrich R, Hoetelmans R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: Currents status and future directions. *AIDS*. 2002;16 Suppl 1:S5-37.
 46. Kappelhoff BS, Crommentuyn KM, de Maat MM, Mulder JW, Huitema AD, Beijnen JH, et al. Practical guidelines to interpret plasma concentrations of antiretroviral drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:845-53.
 47. Slish JC, Catanzaro LM, Ma Q, Okusanya OO, Demeter L, Albrecht M, et al. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1129-45.
 48. Back D, Gibbons S, Khoo S. An update on therapeutic drug monitoring for antiretroviral drugs. *Ther Drug Monit*. 2006;28:468-73.
 49. Justesen US. Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:20-31.
 50. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133:21-30.
 51. Boffito M, Maitland D, Samarasinghe Y, Pozniak A. The pharmacokinetics of HIV protease inhibitor combinations. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:1-7.
 52. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Décosterd LA, Feilla J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:20-30.
 53. Gerber JG, Acosta EP. Therapeutic drug monitoring in the treatment of HIV-infection. *J Clin Virol*. 2003;27:117-28.
 54. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. White coat compliance limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. 2008;9:238-46.
 55. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16:605-13.
 56. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:17-22.
 57. Clevenbergh P, Mouly S, Sellier P, Badsi E, Cervoni J, Vincent V, et al. Improving HIV infection management using antiretroviral plasma drug levels monitoring: A clinician's point of view. *Curr HIV Res*. 2004;2:309-21.
 58. Boffito M, Acosta E, Burger D, Fletcher CV, Flexner C, Garrafo R, et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*. 2005;10:469-77.
 59. Schiller DS. Identification, management, and prevention of adverse effects associated with highly active antiretroviral therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:2507-22.
 60. Haas DW. Can responses to antiretroviral therapy be improved by therapeutic drug monitoring? *Clin Infect Dis*. 2006;42:1197-9.
 61. Peng JZ, Pulido F, Causemaker SJ, Li J, Lorenzo A, Cepeda C, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir in HIV/hepatitis C virus-coinfected subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:265-74.
 62. Palacios R, Vergara S, Rivera A, Aguilar I, Macias J, Camacho A, et al. Low incidence of severe liver events in HIV patients with and without hepatitis C or B coinfection receiving lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials*. 2006;7:319-23.
 63. Fox J, Boffito M, Winston A. The clinical implications of antiretroviral pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2006;7:587-96.
 64. Elens L, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between ABC2 polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2009;10:1589-97.
 65. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLC1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20:112-20.
 66. Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of SLC1B1 polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:95-8.
 67. Miserez AR, Muller PY, Barella L, Schwietert M, Erb P, Vernazza PL, et al. A single-nucleotide polymorphism in the sterol-regulatory element-binding protein 1c gene is predictive of HIV-related hyperlipoproteinemia. *AIDS*. 2001;15:2045-9.
 68. Foulkes AS, Wohl DA, Frank I, Puleo E, Restine S, Wolfe ML, et al. Associations among race/ethnicity, ApoC-III genotypes, and lipids in HIV-1-infected individuals on antiretroviral therapy. *PLoS Med*. 2006;3:e52.
 69. Arnedo M, Taffé P, Sahli R, Furrer H, Hirscher B, Elzi L, et al. Contribution of 20 single nucleotide polymorphisms of 13 genes to dyslipidemia associated with antiretroviral therapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17:755-64.
 70. Gutiérrez MM, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Toxicogenética del tratamiento antirretroviral (I): Lipodistrofia, alteraciones metabólicas y arteriosclerosis. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2008;26 Suppl 6:18-23.
 71. Gorny M, Röhm S, Läer S, Morali N, Niehues T. Pharmacogenomic adaptation of antiretroviral therapy: Overcoming the failure of lopinavir in an African infant with CYP2D6 ultrarapid metabolism. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:107-8.

72. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. CYP3A5 genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:205-7.
73. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, Koletar SL, Szczecz LA, Amorosa V, et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS.* 2008;22:1919-27.
74. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Grifshov BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics.* 2007;8:227-35.
75. Winzer R, Langmann P, Zilly M, Tollmann F, Schubert J, Klinker H, et al. No influence of the P-glycoprotein genotype (MDR1 C3435T) on plasma levels of lopinavir and efavirenz during antiretroviral treatment. *Eur J Med Res.* 2003;8:531-4.
76. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, Marsh KC, Kumar GN, Chen CM, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:3218-24.
77. Conradie F, Sanne I, Venter W, Eron J. Failure of lopinavir-ritonavir (kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naïve patient. *AIDS.* 2004;18:1084-5.
78. Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin J, Deeks S. Isolated lopinavir resistance after virologic rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS.* 2004;18:1965-6.
79. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, 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.
80. Cameron DW, Da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis.* 2008;198:234-40.
81. 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.
82. Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, González-García 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.
83. 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:F1-9.
84. 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.
85. 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 [abstract TuPeB4638]. The XV International AIDS Conference; 2004 Jul 11-16; Bangkok, Tailandia.
86. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: Darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS.* 2010;24:223-30.
87. Kattlama C, Valentín MA, Algarte-Genin G, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: A randomized open-label, non-inferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS.* 2010;24:2365-74.
88. Pérez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:7-11.
89. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, et al. Monotherapy with Lopinavir/Ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: Results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KalMo study). *HIV Clin Trials.* 2009;10:368-74.
90. A randomised controlled trial of a strategy of switching to boosted protease inhibitor monotherapy versus continuing combination antiretroviral therapy for the long-term management of HIV-1 infected patients who have achieved sustained virological suppression on highly-active antiretroviral therapy. ISRCTN04857074 [consultado Nov 2010]. Disponible en: <http://controlled-trials.com/ISRCTN04857074/pivot>
91. A randomised controlled trial to evaluate options for second-line therapy in patients failing a first-line 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2NRTI) and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) regimen in Africa. ISRCTN37737787 [consultado Nov 2010]. Disponible en: <http://controlled-trials.com/ISRCTN37737787/earnest>
92. Johnson MA, Gathe JC, Podzamczer D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides non-inferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:153-60.
93. Flexner C, Tierney C, Gross R, Andrade A, Lalama C, Eshleman SH, et al. Comparison of once-daily versus twice-daily combination antiretroviral therapy in treatment-naïve patients: Results of AIDS clinical trials group (ACTG) A5073, a 48-week randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1041-52.
94. González-García J, Cohen D, Johnson M, Sloan L, Fredrick L, Naylor C, et al. Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:841-5.
95. Zajdenverg R, Podsadecki TJ, Badal-Faesen S, Andrade-Villanueva J, Gathe J, Mingrone H, et al. Similar safety and efficacy of once- and twice-daily lopinavir/ritonavir tablets in treatment-experienced HIV-1-infected subjects at 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54:143-51.