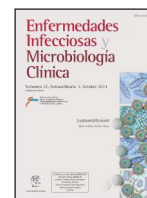




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral

María de Lagarde Sebastián, Otilia Bisbal Pardo y Federico Pulido Ortega*

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

RESUMEN

Palabras clave:

Monoterapia
Terapia dual
Lopinavir/ritonavir
VIH
Simplificación

El interés por la simplificación surge de la necesidad de prescindir de los análogos de nucleósidos, por su toxicidad a largo plazo. Desde hace más de 10 años, en que surgieron los primeros estudios para analizar la seguridad y eficacia de esta estrategia con lopinavir/ritonavir, sigue despertando interés científico, clínico y económico. En el presente no hay un consenso en las recomendaciones; la interpretación de los resultados es discordante, y mientras algunos enfatizan el mayor riesgo de pérdida de la supresión viral, otros destacan que el posible repunte virológico con esta estrategia no se asocia con una pérdida de opciones terapéuticas ni emergencia de resistencias al inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir. Este panorama determina las recomendaciones que se pueden hacer en la práctica clínica; casi todos los grupos están de acuerdo en que deben seleccionarse los pacientes candidatos a una simplificación con menos fármacos.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lopinavir/ritonavir in new simplification strategies in antiretroviral therapy

ABSTRACT

Keywords:

Monotherapy
Dual therapy
Lopinavir/ritonavir
HIV
Simplification

Interest in simplification arises from the need to dispense with nucleoside analogs due to their long-term toxicity. Since the first trials analyzing the safety and effectiveness of the strategy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) emerged more than 10 years ago, simplification continues to arouse scientific, clinical and economic interest. At present, there is no consensus on recommendations; interpretations of results are discordant: while some emphasize the greater risk of loss of virologic control, others indicate that the possible virological rebound with this strategy is unrelated to a loss of therapeutic options or to the emergence of resistance to ritonavir-boosted protease inhibitors. This scenario governs the recommendations that can be made in clinical practice; almost all groups agree that candidates should be selected for a simplification strategy with fewer drugs.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La terapia combinada con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) o un inhibidor de la proteasa (IP) se mantiene desde hace más de 10 años, basada en evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados y de datos epidemiológicos^{1,2}. Entre los temas sin resolver destacan la toxicidad causada por los ITIAN, particularmente los análogos timidínicos, y la resistencia cruzada entre los ITIAN causadas por la emergencia de las

mutaciones asociadas a timidina cuando se utiliza esta familia de fármacos³.

La implementación de la triple terapia (TT) antirretroviral de gran actividad (TARGA) supuso un punto de inflexión en la historia natural y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ese momento, la monoterapia (MT) y la biterapia (BT) con fármacos antirretrovirales desarrollados en los años noventa no habían conseguido impedir la replicación del virus a medio-largo plazo, por lo que los clínicos dedicados a tratar pacientes con VIH adoptaron la TT como un principio primordial para el manejo de esta enfermedad.

Con el tiempo se fueron estableciendo las pautas preferentes, y se llegó al consenso de que la TT idealmente debe incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pulidof@gmail.com (F. Pulido Ortega).

y un tercer fármaco de una familia diferente, como la de los nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) o inhibidores de la integrasa¹⁻⁴.

Sin embargo, teniendo en cuenta que el tratamiento de la infección por VIH es crónico, con una esperanza de vida cada vez más cercana a la de un sujeto sin infección por VIH, comenzaron a surgir inquietudes en cuanto a toxicidad acumulada de los fármacos, posibles interacciones con otros medicamentos, preservación de antirretrovirales para potenciales terapias de rescate y costes elevados de las terapias. Es cierto que el desarrollo de múltiples fármacos con toxicidad reducida en los últimos años ha permitido minimizar algunas de estas cuestiones, pero siguen siendo inciertas las consecuencias a largo plazo del tratamiento antirretroviral (TAR).

En este escenario, la posibilidad de utilizar tratamientos con un menor número de fármacos se ha venido estudiando como una opción para optimizar el uso del TAR, intentando evitar la sobreexposición a fármacos manteniendo el control virológico. El factor determinante para tener un éxito hipotético recae en la elección del fármaco o fármacos que mantengan una barrera genética suficiente para evitar el escape viral mediante la selección de virus con resistencia al tratamiento. La generalización del uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) como primer IP potenciado, con una barrera genética similar o superior a la conseguida con las triples terapias previas, permitió el inicio de múltiples estudios orientados a confirmar la posibilidad de utilizar estrategias de TAR con un menor número de fármacos.

Proponemos una revisión de los ensayos que, a lo largo de la última década, han proporcionado datos de eficacia y seguridad de la MT y BT con LPV/r, como estrategia de reducción en el número de fármacos.

Monoterapia con lopinavir/ritonavir

Los primeros ensayos de simplificación multicéntricos con LPV/r abordaron directamente la MT; hay que tener en cuenta que la toxicidad de los análogos utilizados en ese momento (zidovudina [AZT], didanosina [ddI], zalcitabina [ddC], estavudina [d4T]) era una preocupación mayor (lipodistrofia, acidosis láctica, neuropatía, anemia, etc.) y prescindir de ellos se convertía en una necesidad. Conceptualmente constituye la base de lo que hoy se conoce como terapias ahorradoras de nucleósidos (*nucleoside-sparing regimens*).

Los estudios OK (Only Kaletra) aportaron los primeros datos de seguridad y eficacia de la MT con LPV/r en un amplio grupo de pacientes⁵⁻⁷. La aleatorización de los pacientes a mantener su TT previa con 2 ITIAN y LPV/r, o bien a simplificar a una MT con LPV/r, es el denominador común de estos ensayos clínicos. Hay que destacar que la gran mayoría de los pacientes recibía AZT/lamivudina (3TC) o d4T/3TC. El primer estudio *piloto* con 42 pacientes (21 en la rama de MT) permitió establecer que una mayoría de pacientes simplificados a MT (81%) mantenía indetectable la carga viral (CV) tras 1 año y que el fracaso virológico no se asociaba a una rápida selección de resistencias, permitiendo volver a suprimir la replicación viral con la reintroducción de los nucleósidos⁵. También permitió confirmar que las características elegidas para la selección de candidatos (CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses sin historia de fracaso previo con IP) parecían aceptablemente seguras para desarrollar un estudio con potencia para valorar la no inferioridad de esta estrategia terapéutica.

El segundo estudio, OK04⁶, aleatorizado, multicéntrico y abierto, incluyó 205 pacientes seleccionados con los mismos criterios que el estudio *piloto*, pero además, como punto clave, el diseño del estudio contemplaba la reinducción programada con 2 ITIAN en caso de repunte virológico confirmado en la rama de MT en ausencia de mutaciones de resistencia a IP. Si bien inicialmente se permitía esta intensificación con CV > 500 copias/ml una vez descartado el desarrollo de resistencias a IP, tras el primer año el protocolo se enmendó para permitir la intensificación en pacientes con CV 50-500 copias/ml de forma mantenida (3 determinaciones en 2 meses), en ausencia de estudio de resistencias. En el análisis principal (proporción de pa-

cientes con CV < 50 copias/ml a las 48 semanas, por intención de tratar: cambios de tratamiento y pérdidas = fracaso, sin considerar fracaso la reintroducción de los nucleósidos si la CV volvía a suprimirse), la MT demostró la no inferioridad sobre mantener la TT: el 94% en MT y el 90% en TT (límite superior del intervalo de confianza [IC] del 95% de la diferencia, 3,4; p = 0,28); el 89% de los aleatorizados en la rama de MT con LPV/r permanecía en ese esquema.

A las 96 semanas⁷, con ese mismo análisis, se confirmó la no inferioridad (el 87% en MT frente al 78% en TT; límite superior del IC del 95%, 1,2; p = 0,09).

En el análisis convencional, según el algoritmo de tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR) de la Food and Drug Administration, en el que además se consideran fracaso las pérdidas de seguimiento y los cambios de tratamiento (la presencia de 2 CV > 50 copias/ml se consideró siempre como fracaso independientemente de la respuesta a la reintroducción de los nucleósidos), no se apreciaron diferencias significativas: el 85% en MT frente al 90% en TT a las 48 semanas (p = 0,31) y el 77 frente al 77,6% a las 96 semanas (p = 0,86). Por último, en el análisis de datos observados, considerando fracaso solo los repuntes virológicos confirmados (independientemente de la respuesta a la reinducción con nucleósidos), se mostró una tendencia hacia menor control virológico en los pacientes en MT, que a las 48 semanas resulta significativa (el 89 frente al 97%; IC del 95%, 0,8-15,5; p = 0,049), aunque no a las 96 semanas (el 86,4% en MT frente al 94,4% en TT; p = 0,06).

Como conclusión de estos estudios podemos resumir que, en sujetos seleccionados —pacientes previamente bien controlados durante al menos 6 meses y sin fracaso previo a IP—, la simplificación a MT con LPV/r (permitiendo la reintroducción de ITIAN si es preciso) es tan eficaz como mantener una TT y la mayor parte de los pacientes puede mantener la supresión virológica con este esquema simplificado. Si bien, en líneas generales, no hay diferencias significativas, la MT tiene un peor rendimiento en el análisis por tratamiento observado, ya que los pacientes presentan mayores tasas de replicación viral de bajo nivel. El principal factor pronóstico de fracaso virológico en pacientes en MT fue la adherencia insuficiente, lo que podría relacionarse con una menor permisividad al retraso u omisión de dosis (*forgiveness*) respecto a la TT, probablemente por la mayor vida media intracelular de los ITIAN. Como enseñanza podemos deducir que las consecuencias a corto plazo de una mala adherencia tienen mayor impacto negativo con un régimen de MT con IP/r y solo debería plantearse como estrategia en sujetos cumplidores. La oportunidad de reintroducir los mismos ITIAN aporta seguridad a la MT con LPV/r, en cuanto que no implica pérdida de opciones terapéuticas (un 83% de los repuntes virales en MT se controla de nuevo), hecho importante en la práctica clínica habitual. La aparición de resistencias fue muy infrecuente (el 0,5% por 100 pacientes-año), similar a la observada en pacientes que mantenían la TT. Por otra parte, no debemos pasar por alto el hecho de que hay más abandonos en la rama de TT por efectos adversos.

Posteriormente se han realizado otros estudios con parecidas características y resultados⁸⁻⁹. Son los estudios KaMo (n = 60, 96 semanas de seguimiento) y KALESOLO (n = 186, 48 semanas), con tasas de mantenimiento de supresión virológica (CV < 50 copias/ml) en el 83-91% de pacientes en MT frente al 86-88% en TT si aceptamos la reintroducción de nucleósidos por protocolo, y el 80-84% en MT frente al 87-88% en TT si consideramos cualquier cambio del tratamiento asignado en la aleatorización como fracaso.

Todos los estudios mencionados utilizaron la dosificación de LPV/r 2 veces al día (bid). La MT con LPV/r administrado 1 vez al día (qd) se probó en un pequeño estudio no controlado (IMANI-III)¹⁰, en el que pacientes que recibían LPV/r en MT bid como primer tratamiento y mantenían CV indetectable se simplificaron a LPV/r en MT en régimen qd. La aparición de resistencias en el fracaso de 3 de estos pacientes, un hallazgo inusual en estudios de MT en pacientes con viremia previamente controlada, motivó el abandono de esa línea de

investigación, por lo que la evidencia disponible para el uso clínico de LPV/r en MT solo permite su utilización en regímenes bid.

En 2011 se publicó un metaanálisis¹¹ para analizar de forma conjunta los resultados de los diversos estudios que se fueron desarrollando con MT con IP/r como simplificación de pacientes con CV previamente controlada. Mediante una búsqueda sistemática se incluyeron 10 ensayos clínicos, entre ellos los explicados en esta monografía (ninguno de estos ensayos era ciego), con una población de estudio sumatoria de 1.189 pacientes (con escasas pérdidas, < 10%). En 7 de estos ensayos el IP/r de referencia era LPV/r, aunque no se encontraron diferencias en los principales objetivos virológicos con el otro IP/r analizado, darunavir/ritonavir (DRV/r). Se determinaron datos de fracaso virológico (con puntos de corte en CV > 50 y 500 copias/ml), progresión a síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) o muerte y aparición de resistencias genotípicas. En este metaanálisis se utilizó un criterio de respuesta conservador, considerando la resupresión con ITIAN como un fracaso terapéutico permanente, y se procedió a análisis únicamente por intención de tratar y tratamiento observado. Se extrajeron datos a 48 semanas o a 72-96 semanas, según extensión de los ensayos analizados. Comenzando con el primer objetivo, se confirmó que la MT se asocia a mayor pérdida de supresión viral; la diferencia máxima en el riesgo absoluto de fracaso virológico a 48 semanas se estimó en un 10-13% más de fracaso con MT (peor escenario); las diferencias estimadas entre MT y TT se sitúan en el límite de la significación estadística. No obstante, los autores aportan datos de supresión virológica al reintroducir los ITIAN en los pacientes considerados como fracasos en MT, y la estrategia resultó efectiva en un 93% de los casos. Como segundo objetivo, el número de episodios sida o muerte fue muy bajo y no permitió extraer conclusiones. Respecto al tercer punto, no se observó mayor riesgo de desarrollo de resistencias en MT. Se confirma la tendencia a presentar mayor tasa de abandonos por efectos adversos en la rama de TT.

En 2013 (14th EACS) se presentó otro metaanálisis¹² sobre eficacia de la MT con IP/r (446 pacientes con LPV/r y 511 con DRV/r); de estos 6 ensayos recogidos se obtuvieron datos pormenorizados para 2 tipos de análisis:

- Considerando cualquier CV > 50 copias/ml como fracaso (cambio = fracaso); la diferencia global fue de -5,6% (IC del 95%, -0,4 a -10,7; p = 0,04) a favor de la TT.

- Aceptando el cambio de TAR como éxito si se alcanza la resupresión al final del estudio (cambio aceptado); la diferencia se estableció en +3,2% (IC del 95%, -1,4 a +7,7), lo que supone una tendencia, sin significación estadística, a favor de la MT.

En los casos de fracaso virológico no se detectaron diferencias en las mutaciones de resistencia a IP y las cifras fueron globalmente muy bajas. En conclusión, este metaanálisis sigue evidenciando que los pacientes en MT con IP/r muestran una mayor probabilidad de perder la supresión viral, pero que esta diferencia, aunque estadísticamente significativa, es de pequeña magnitud y la situación es reversible al reinstaurar la TT inicial y en ningún caso a expensas del desarrollo de resistencias.

La extrapolación de estos datos a gran escala en la práctica clínica habitual ha llevado a muchos clínicos a publicar sus experiencias. La gran mayoría son estudios retrospectivos, sin grupo control (estudian el comportamiento de una cohorte en MT) y con criterios de inclusión menos estrictos, pero en general muestran resultados equiparables a los presentados en los ensayos clínicos. El grupo PIMOCS¹³ analizó 664 pacientes que habían recibido IP/r en MT (el 34,4% con LPV/r), con un 88% que mantenía la supresión virológica a los 12 meses. En esta cohorte se describen como factores pronósticos independientes el nadir de CD4 y el tiempo de supresión virológica anterior a la simplificación. Otro grupo de trabajo¹⁴, además, encontró relevante tener LPV/r pautado en su TT previa. La cohorte andaluza¹⁵ (estudio multicéntrico en hospitales andaluces; n = 986) presentó datos

a 2 años de pacientes en MT con IP/r, de los cuales el 42,4% estaba con LPV/r, incluyendo pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C (VHC); se mantiene la supresión viral en > 90% (eficacia estimada de fracaso virológico del 94,8% [IC del 95%, 93,3-96,6]; considerando todas las causas de fracaso, por intención de tratar el 78,8% [IC del 95%, 76-81,5]). Los resultados son consistentes con los ensayos clínicos, con un 81,5% de pacientes que continúa en MT y sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la simplificación a LPV/r o DRV/r (p = 0,17). Además, los autores concluyeron que la mayoría de pacientes que desarrollan un fracaso virológico o los que presentan viremia detectable sin criterios de fracaso mantienen el virus salvaje en cuanto al gen de la proteasa, con mutaciones mayores a IP en un 6,6%, sin comprometer en estos casos la actividad de los IP/r.

Con todos estos estudios y metaanálisis se han obtenido muchos datos que confirman que es aceptable la seguridad virológica de esta estrategia terapéutica, requisito esencial para proseguir en esta línea de investigación. Ningún estudio demostró diferencias en el recuento de CD4. Las posibles ventajas de la MT en cuanto a evitar efectos adversos dependen mucho de los nucleósidos que se estuvieran utilizando. Así, en el estudio OK04, en el que un número importante de pacientes utilizaba nucleósidos relacionados con mayor toxicidad (AZT, ddl, d4T), las tasas de discontinuación por toxicidad fueron superiores en los pacientes que recibieron TT. Por lo general, no se han encontrado diferencias importantes en los parámetros analíticos de seguridad, aunque en los pacientes que suspenden tenofovir (TDF) es habitual apreciar un discreto incremento en las determinaciones de colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad en relación con la eliminación del leve efecto hipolipemiante asociado a TDF. En la práctica clínica, sin embargo, es la presencia de toxicidad a los nucleósidos la principal motivación para establecer una MT con IP/r.

Se han diseñado estudios que, de forma específica, analizan el impacto de la MT sobre diversas comorbilidades: la lipodistrofia (estudio KRETA, KALIPO)^{16,17}, la coinfección por hepatitis C (PEKARI)¹⁸ y la función neurocognitiva (estudio PICASSO)¹⁹. Las conclusiones a las que llegaron fueron que la MT con LPV/r no contribuye al desarrollo de lipodistrofia, pero tampoco la revierte cuando está plenamente establecida, que no se ha confirmado una posible relación entre la MT y el deterioro neurocognitivo y que la MT con LPV/r es una alternativa de tratamiento antirretroviral segura y eficaz en pacientes que reciben interferón y ribavirina como tratamiento de su coinfección por VHC.

Con el fin de despejar dudas en cuanto a la eficacia y seguridad de mantener la MT con IP/r a muy largo plazo en un amplio grupo de pacientes (n = 587), en Reino Unido se diseñó el estudio PIVOT (Protease Inhibitor monotherapy Versus Ongoing Triple-therapy Trial)²⁰, un importante ensayo clínico aleatorizado cuyo esquema es un buen reflejo de la práctica clínica habitual; los resultados a 3 y 5 años se han comunicado recientemente. Se aplicaron, entre otros, los siguientes criterios de selección: período de indetectabilidad de al menos 6 meses; TT con IP o ITINN (efavirenz o nevirapina) previo a la aleatorización —no necesariamente IP—; pareja de ITIAN de uso preferente en la actualidad (TDF/emtricitabina o abacavir/3TC en la gran mayoría); CD4 > 100/μl; sin cambios de TAR por fracaso virológico; ausencia de mutaciones a IP conocidas, y ausencia de comorbilidades importantes como parámetros de seguridad (coinfección por el virus de la hepatitis B [VHB], coinfección VHC subsidiaria de tratamiento, diabetes mal controlada, riesgo cardiovascular elevado). Una vez aleatorizado un paciente a recibir MT, el IP/r fue elegido por el clínico responsable del paciente, y en un 14% fue LPV/r. El seguimiento se asemejaba al de un paciente en la práctica clínica habitual, permitiendo el flujo de pacientes a TT en caso de repunte virológico (CV > 50 copias/ml comprobado en 3 determinaciones, incluyendo una en la misma muestra de sangre preservada), embarazo, toxicidad o deseo del paciente. El objetivo primario propuesto es la pérdida de opciones terapéuticas. Los resultados del PIVOT confirman que la pérdida de supresión viral es más frecuente en pacientes que simplifican

Tabla 1

Resultados del ensayo clínico PIVOT²⁰, que compara la simplificación a monoterapia (MT) con IP/r (inhibidor de la proteasa/ritonavir) frente al mantenimiento de una triple terapia (TT)

	TT (n = 291)	MT (n = 296)	Diferencia TT – MT (IC del 95%)	p
CV > 50 confirmada, n (%)	8 (3,2)	93 (35)	31,8% (24,6-39)	< 0,001
Pérdida de opciones terapéuticas (3 años), n (%)	2 (0,7)	6 (2,1)	1,4% (–0,4 a 3,4)	0,15
Pérdida de opciones terapéuticas (5 años), n (%)	4 (1,8)	6 (2,1)	0,2 (–2,5 a 2,6)	0,85
Cambio en CD4, media (DE)	+91 (9)	+108 (9)	+17 (–10 a 43)	0,21
Episodios serios, n (%)	8 (2,8)	15 (5,1)	2,3 (–0,8 a 5,4)	0,15
Efectos adversos grados 3-4, n (%)	159 (55)	137 (46)	–8,4 (–16,4 a 0,3)	0,043
Cambio en función neurocognitiva [NP5], media (DE)	+0,51 (0,04)	+0,50 (0,04)	–0,01 (–0,11 a +0,09)	0,86
Coste de TAR (en libras), media (DE)	30.230 (880)	21.260 (700)	–8.970 (–6.790 a –11.760)	–

CV: carga viral; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; TAR: tratamiento antirretroviral.

a MT respecto a los que siguen en TT (el 35 frente al 3,2%; $p < 0,001$) (tabla 1). Sin embargo, no hay diferencias en cuanto al objetivo primario, la pérdida de opciones terapéuticas tras 3 años (el 2,1% en MT frente al 0,7% en TT; $p = 0,85$), ya que las viremias se controlan espontáneamente o con reinducción de ITIAN (32%). De forma interesante, los genotipos analizados en el seno de un fracaso mostraron con frecuencia mutaciones adquiridas antes de la simplificación, es decir, virus archivados con mutaciones que no afectan al rendimiento del IP/r. Si se tienen en cuenta solo las mutaciones de resistencia seleccionadas por los fármacos que el paciente está recibiendo durante el estudio, la probabilidad de perder opciones terapéuticas a los 5 años es igual en pacientes con TT (1,5%) o en MT (1%). Desde el punto de vista de la toxicidad, la rama de MT mostró de forma significativa un menor número de episodios grados 3-4 (el 46 frente al 55% en TT; $p = 0,043$); no se encontraron diferencias entre ambos esquemas terapéuticos al explorar de forma prospectiva la función neurocognitiva. En materia de costes, la MT resultó significativamente más económica. La conclusión de los autores es que la aplicación de una MT con IP/r como estrategia de simplificación en pacientes seleccionados en la práctica clínica habitual es una alternativa segura a largo plazo, ya que mantiene la no inferioridad con respecto a la TT en virtud de preservar las opciones terapéuticas.

Biterapia basada en lopinavir/ritonavir

El estudio de posibles combinaciones de 2 antirretrovirales, uno de los cuales es un IP/r potenciado, cronológicamente es posterior al

de la MT y surge desde 3 situaciones convergentes: la necesidad de retirar o evitar nucleósidos tóxicos o ineficaces de la terapia antiviral; la necesidad de ampliar el espectro de pacientes susceptibles de simplificar a MT y disminuir el riesgo de repunte virológico que se ha constatado con esa estrategia, y, por último, optimizar el TAR utilizando el número de fármacos estrictamente necesario para mantener el control virológico al menor coste económico posible.

En este escenario, la combinación más utilizada es la de asociar un IP potenciado con un segundo fármaco. El IP permite mantener un régimen con barrera genética suficientemente elevada para evitar la rápida selección de resistencias, pese a disminuir el número de fármacos. Como segundo fármaco se han utilizado raltegravir (RAL), maraviroc, un no nucleósido o bien un nucleósido activo poco tóxico, fundamentalmente 3TC, aunque hasta este momento la mayor parte de la evidencia del uso de BT en simplificación procede de pequeños estudios observacionales y un número reducido de ensayos clínicos.

En el ensayo KITE²¹ (Kaletra-Insentress Treatment Evaluation) se aleatorizaron 60 pacientes con tratamiento triple y CV < 50 copias/ml a recibir RAL más LPV/r o mantener la TT, en una proporción 2 a 1. No se encontraron diferencias en el control virológico (el 92% en BT frente al 88% en TT con CV < 50 copias/ml; $p = 0,7$) o en el perfil inmunitario entre ambos regímenes. La combinación de RAL/LPV/r se asoció con cifras más altas de triglicéridos en sangre (233 ± 30 frente a 133 ± 27 ; $p = 0,003$), sin diferencias evidentes en otras toxicidades asociadas a ITIAN (densidad mineral ósea, distribución grasa, aclaración de creatinina) a las 48 semanas.

En el análisis de una cohorte observacional de pacientes simplificados a BT con 3TC + IP/r en un hospital de Madrid ($n = 44$)²², tras un seguimiento de 101,5 pacientes-año, solo se observaron 2 fracasos, ambos relacionados con mala adherencia y sin selección de mutaciones de resistencia. La motivación para aplicar esta simplificación fue la toxicidad por ddl y TDF, fundamentalmente.

En 3 hospitales de Barcelona se analizaron datos de 131 pacientes (2005-2011)²³ que simplificaron fundamentalmente por razones de toxicidad. Entre los IP/r elegidos por los clínicos, LPV/r representó el 16,8%. Los fármacos complementarios para aplicar la BT fueron TDF, RAL o etravirina. En el análisis a 96 semanas se obtuvo una eficacia global del 87,4% (IC del 95%, 80,7-94,1).

El mayor ensayo clínico hasta la fecha con una BT basada en LPV/r como simplificación se ha realizado en España. Se trata del estudio OLE²⁴ (Only Lopinavir and Epivir), en el que los participantes ($n = 250$) con CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses se aleatorizaron a permanecer en una TT que incluía LPV/r o simplificar a una BT con 3TC + LPV/r. La utilización de 3TC como segundo fármaco tiene especial interés, ya que se trata de un fármaco muy bien tolerado y de precio muy reducido al estar disponible como fármaco genérico, lo que junto a la elevada eficacia de esta combinación que se ha comunicado en pacientes *naïve* (estudio Gardel) hace esta combinación especialmente interesante para su aplicación en la práctica clínica. Como valor añadido, esta combinación podría coformularse en comprimidos con LPV/r/3TC. Recientemente se han hecho públicos los resultados del estudio OLE en la Conferencia Internacional de 2014 en Melbourne. Como objetivo primario se analizó la proporción de pacientes libres de fracaso terapéutico a 48 semanas (la definición de fracaso incluye 2 determinaciones de CV > 50 copias/ml separadas al menos 2 semanas, progresión a sida o muerte, pérdida de seguimiento, cambio o interrupción permanente de TAR). Excluyendo a pacientes aleatorizados, que en realidad tenían criterios de exclusión, la proporción de pacientes libres de fracaso terapéutico ascendió al 91,5% en la rama de BT frente a un 90,9% en la de TT (diferencia de –0,6% [IC del 95%, –6,9 a +8,1]); el análisis por intención de tratar, que incluye a todos los aleatorizados, estima resultados similares, por lo tanto, sin diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia. Múltiples análisis de sensibilidad apoyan el objetivo primario: al analizar los subgrupos de fracaso terapéutico (el 8,47% en la

rama dual y el 9,09% en la triple), no se encuentran diferencias, excepto en la tasa de discontinuación por efectos adversos, del 3,31% en TT y del 0,85% en BT. Como objetivo secundario importante, la proporción de pacientes con fracaso virológico (esto es, censurando las pérdidas por episodios no virológicos, como toxicidad o pérdida de seguimiento) fue baja en ambos grupos, del 2,54% en BT y del 2,48% en TT (diferencia en la proporción de pacientes libres de fracaso virológico del -0,05% [IC del 95%, -5,3 a +5,1]). Además, se analizó la tasa de *blips* en ambas pautas, sin encontrar diferencias relevantes. Los pacientes libres de cualquier *blip* o fracaso virológico fueron el 87,3% en BT frente al 87,6% en TT (diferencia 0,3% [IC del 95%, -8,5 a +8,3]). Estos datos corroboran que en BT no se observa mayor incidencia de repuntes virológicos de bajo nivel. No se detectó emergencia de resistencias en el grupo de BT, y en el de TT solo se documentó un genotipo con resistencias adquiridas previamente (103N y 184V). En cuanto a toxicidad, la simplificación no se asoció a cambios en las fracciones lipídicas ni en el filtrado glomerular. Con estos resultados preliminares del estudio OLE podemos concluir que la terapia dual con LPV/r y 3TC es no inferior en términos de seguridad y eficacia, logra una supresión virológica equiparable a la de la terapia estándar con 2 nucleósidos y supera la tendencia a presentar repuntes virológicos, que ocurre con otras estrategias de simplificación. Como beneficios adicionales se podrían considerar la preservación de opciones terapéuticas y la reducción del coste de TAR.

Guías de práctica clínica: recomendaciones de aplicación en la práctica clínica habitual

Con la evidencia científica conocida en el presente, los paneles de expertos establecen recomendaciones para aplicar la MT con IP/r en casi todas las guías de práctica clínica que valoran la posibilidad de aplicación de la MT con IP/r (LPV/r o DRV/r) y coinciden en que no ha demostrado a largo plazo la no inferioridad por tratamiento observado (cambio de tratamiento aleatorizado = fracaso), aunque sí ha demostrado la no inferioridad por intención de tratar pura (ignorando reinducciones con los ITIAN retirados previamente), aunque esto lleva a establecer recomendaciones diferentes entre las principales guías. Algunas de ellas se explican a continuación.

– Guías de GESIDA 2014¹. Consideran que no hay razones para un cambio proactivo, pero es una opción razonable para evitar toxicidad de ITIAN si el paciente cumple los criterios: ausencia de hepatitis B crónica; CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses; ausencia de mutaciones en gen de proteasa o fracasos virológicos previos a IP; buena adherencia al TAR. Una vez instaurada se debe confirmar supresión virológica y otros parámetros de seguridad (analítica básica) a las 3-6 semanas y continuar con la evaluación periódica estándar, cada 4-6 meses.

– Guías EACS 2013². Consideran la MT con IP/r como una opción si hay intolerancia a ITIAN, en usuarios de drogas con interrupciones frecuentes de TARV o cuando se desea una simplificación. Enfatizan las condiciones básicas de indetectabilidad y ausencia de fracaso a IP, además de no presentar infección crónica por VHB.

– Guías DHHS 2014³. Ponderan las posibilidades de fracaso virológico, con posible escape viral al sistema nervioso central, y consideran que no hay evidencia científica suficiente para recomendar el uso de MT con IP/r; enuncian que, por lo general, no debería utilizarse.

– Guías IAS 2012⁴. Tampoco encuentran suficientes datos de seguridad para recomendar la simplificación como terapia de mantenimiento, por lo que no se recomienda si hay otras opciones de tratamiento disponibles.

Respecto a la terapia dual, los datos son más limitados, por lo que los paneles de expertos no pueden emitir ninguna recomendación.

En cualquier caso, en el campo de la simplificación resulta esencial disponer de un seguimiento de CV y genotipo de resistencias

para poder aplicar la estrategia con seguridad, por lo que no parece una opción abordable en países en vías de desarrollo, donde las limitaciones de estas pruebas pueden conllevar fracasos inadvertidos, con el consiguiente riesgo de selección de resistencias.

Conclusiones

El papel en simplificación de las pautas con reducción del número de fármacos sigue siendo controvertido, aunque se está generando gran cantidad de evidencia por medio de estudios que probablemente puedan aportar, en un futuro cercano, mayor información sobre sus condiciones de uso y modificar las recomendaciones actuales. En este escenario, la experiencia con LPV/r es cada vez más amplia y los resultados disponibles lo sitúan como uno de los IP/r preferentes en las pautas de reducción de fármacos.

Debemos recordar, por último, los requisitos imprescindibles para no comprometer la seguridad de esta estrategia, con los datos disponibles: buena adherencia a TAR, CV < 50 copias/ml mantenida en el tiempo, no ser portador de mutaciones de resistencia a IP y pacientes sin alteración neurocognitiva preexistente ni coinfección con VHB.

Conflicto de intereses

M. de Lagarde Sebastián ha recibido compensación económica por charlas de Janssen, Bristol-Myers Squibb y AbbVie. Ha recibido financiación para inscripción en máster por laboratorios AbbVie y Janssen.

O. Bisbal Pardo ha recibido financiación para inscripción en máster por Gilead-Sciences.

F. Pulido Ortega ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

Bibliografía

1. 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 2014. Disponible: www.gesida-seimc.org
2. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines version 7.0. October 2013. Disponible: www.eacsociety.org
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services [consultado 6-5-2014]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
4. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012. Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA. 2012;308:387-402.
5. 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.
6. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Eliás MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. AIDS. 2008;22:F1-9.
7. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. (2009) Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51:147-52.
8. Nunes EP, Santini de Oliveira M, Mercon 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.
9. Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, Bonnard P, Baillat V, Abie A, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: the KALESOLO trial. J Antimicrob Chemother. 2010;65:2436-44.
10. Gathe J Jr, Mayberry C, Miguel B, Norton M, Pasley M. Once-daily single-agent therapy with LPV(r) in subjects virologically suppressed on twice-daily LPV(r) single-agent therapy- IMANI III 48-week final results. Abstract PS4/5. 12th European AIDS Conference (EACS); Cologne, 11-14 November 2009. HIV Med. 2009;10 Suppl 2:9.
11. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. PLoS One. 2006;6:e22003.

12. Hill A, Arribas J, Van Delft Y, Moekinghoff. Efficacy of PI monotherapy in randomised trials: Differences between switch equals failure and switch included analysis. 14th European AIDS Clinical Society (EACS). Bruselas, 16-19 October 2013. #PE7/8.
13. Curran A, Monteiro P, Domingo P, Villar J, Imaz A, Martínez E, et al; the PIMOCs study group. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: same results as in clinical trials? *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:1390-6.
14. D'Arminio Monforte A, Gianotti N, Cozzi-Lepri A, Pinetti C, Andreoni M, Di Perri G, et al. Durability of lopinavir/ritonavir mono-therapy in individuals with viral load <50 copies/mL in the observational setting. *Antivir Ther.* 2014;19:319-24.
15. López Cortés LF, Mayorga MI, López Ruz MA, Ríos Villegas MJ, Hernández Quero J, Merino MD, et al. Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados. Eficacia en la práctica clínica. Resultados de un estudio multicéntrico en Hospitales andaluces (SAEI). *Avances en Enfermedades Infecciosas.* 2013;14 Supl 1:47.
16. Bernardino JI, Pulido F, Martínez E, Arizabalaga J, Domingo P, Portilla J, et al; on behalf of the GESIDA-6008-KRETA Study Group. Switching to lopinavir/ritonavir with or without abacavir/lamivudine in lipotrophic patients treated with zidovudine/abacavir/lamivudine. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1373-81.
17. Bustinduy MJ, Goenaga MA, Montes ML, Riera M, Pulido F, Antela A, et al. Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico para comparar ZDV+3TC+ABC coformulado (TZV), frente a lopinavir/ritonavir en MT (LPV/rMT), en prevención de aparición de lipoatrofia, en pacientes en tratamiento previo con ZDV+3TC+ABC (TZV). Ensayo clínico piloto KALIPO. Estudio GESIDA 6108. IV Congreso Nacional de Gesida, 27-30 noviembre 2012. P-066.
18. Ortega-González E, González J, Montes ML, Pulido F, Domingo P, Mínguez C, et al. Treatment of HCV with pegylated interferon+ribavirin (PegRB) in coinfecting patients receiving lopinavir/r as monotherapy (LPV/r-MT) or triple therapy (LPV/r-T); final analysis of the PEKARI Study (GESIDA 5506). 14th European AIDS Conference/ EACS. October 2013. PE13/33.
19. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez A, Montes-Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, et al. Neurocognitive impairment in patients treated with Protease Inhibitor monotherapy or triple drug antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2013;8: e69493.
20. Paton N, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Dunn D; for the PIVOT Trial Team. Randomised controlled trial of a PI monotherapy switch strategy for long-term HIV management (The PIVOT Trial). XXI Conference on retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, March 3-6, 2014. Poster 550LB.
21. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1196-206.
22. Casado JL, De la Calle C, Del Palacio M, Pérez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Lamivudine plus a boosted-protease inhibitor as simplification strategy in HIV-infected patients: proof of concept. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013;29:588-91.
23. Burgos J, Crespo M, Falcó V, Curran A, Navarro J, Imaz A, et al. Simplification to dual antiretroviral therapy including a ritonavir-boosted protease inhibitor in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67: 2479-86.
24. Gatell JM, Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, et al; OLE Study Group. Non-inferiority of dual-therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs. triple-therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides (NRTIs) for maintenance of HIV viral suppression: 48-week results of OLE study. 20th International AIDS Conference. Melbourne, July 20-25. Abstract LBPE17.