



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Desafíos de lopinavir/ritonavir en la cronicidad de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Koldo Aguirrebengoa

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

RESUMEN

Palabras clave:
Infección VIH
Envejecimiento
Comorbilidad
Lopinavir

El tratamiento antirretroviral combinado (TAR) ha logrado un aumento de la supervivencia de los pacientes, cuya expectativa de vida se perfila actualmente cercana a la de la población general de los países occidentales. Sin embargo, el TAR no es capaz de restaurar completamente la salud, dado que persiste un estado de inmunoactivación crónica. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha convertido en una enfermedad crónica y próximamente el 50% de los pacientes tendrá más de 50 años. En la actualidad existe un debate sobre la posibilidad de un envejecimiento acelerado en la población VIH. Se observa un solapamiento entre el estado de inflamación crónica, las comorbilidades propias de la edad y de los hábitos de vida y la toxicidad a largo plazo del TAR. La toxicidad del TAR puede potenciar las comorbilidades, sobre todo cardiovasculares y renales, y la propia toxicidad, sobre todo, de los análogos timidínicos puede también contribuir al estado inflamatorio y al envejecimiento. Se dispone de evidencia con pautas de simplificación con monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados, por toxicidad presente o potencial. En la actualidad, por la misma causa, se están explorando pautas de biterapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) con distintos antirretrovirales, y los estudios de mayor tamaño muestral son con raltegravir y con lamivudina. El estudio GARDEL ha demostrado que una biterapia con LPV/r con un fármaco genérico como lamivudina es no-inferior a una triple terapia en pacientes sin tratamiento previo. Esta es la respuesta al desafío para LPV/r en la fase de enfermedad crónica y con una disminución del coste económico.

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

Challenges of lopinavir/ritonavir in the chronicity of human immunodeficiency virus infection

ABSTRACT

Keywords:
HIV infection
Aging
Comorbidity
Lopinavir

Combination antiretroviral therapy (ART) has increased patient survival, which is currently similar to that of the general population in western countries. However, ART is unable to completely restore normal health, given the persistence of chronic immune activation. Human immunodeficiency virus (HIV) infection has become a chronic disease and 50% of patients will soon be older than 50 years. Currently, there is a debate on the possibility of accelerated aging in the HIV-infected population. An overlap has been observed between chronic inflammation, age-related comorbidities, lifestyle, and the long-term toxicity of ART. ART-related toxicity can encourage the development of comorbidities, especially cardiovascular and renal complications, while toxicity—especially that of thymidine analogs—can also contribute to inflammation and aging. Evidence is available on simplification strategies with boosted protease inhibitor monotherapy aiming to avoid or reduce potential or demonstrated toxicity. Currently, studies are underway of dual therapy strategies with lopinavir/ritonavir (LPV/r) with distinct antiretroviral agents. The studies with the largest samples are those with raltegravir and lamivudine. The GARDEL trial has demonstrated that dual therapy with LPV/r plus a generic drug such as lamivudine is non-inferior to triple therapy in treatment-naïve patients. All of the above indicates the response to the challenge posed to LPV/r by the chronic phase of the disease and by the need to reduce costs.

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

Introducción

Los objetivos de la terapia antirretroviral combinada (TAR) son: reducir la morbilidad asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, mantener de forma continuada una supresión de la replicación viral, restaurar y preservar la respuesta inmunológica y prevenir la transmisión. En los países desarrollados, la infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica. Las pautas de TAR son más eficaces, sencillas y mejor toleradas^{1,2}.

El fenómeno del envejecimiento en la población general es un tema de interés de la investigación biomédica y de la sociedad actual. Se estima que el 50% de los pacientes infectados en los países desarrollados tendrá una edad de 50 años. Nuestra comprensión de las necesidades futuras en el cuidado del paciente VIH es limitada, por el solapamiento de la infección VIH como enfermedad crónica, los eventos no-síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), la comorbilidad propia de la edad y de los hábitos de vida, la toxicidad a largo plazo de TAR y el riesgo de un síndrome de envejecimiento acelerado^{1,2}.

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana como enfermedad crónica

Recientemente varias cohortes han estimado para los pacientes con infección VIH una expectativa de vida similar a la de la población general^{3,4}. Estas estimaciones se deben valorar con prudencia, dado que persisten importantes diferencias en ciertos subgrupos y otras cohortes europeas.

¿Existe un envejecimiento prematuro en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana?

En la actualidad existe un consenso emergente de que el estado inflamatorio persistente contribuye a un aumento del riesgo de envejecimiento^{1,2,5}. En la población con infección VIH concurren una serie de factores sobre la posibilidad de un envejecimiento prematuro. Por un lado se encuentra la propia infección VIH. El estudio SMART demostró que la interrupción de TAR originaba una mayor mortalidad en los pacientes por sida y eventos no-sida⁶. Es probable que un inicio muy precoz de TAR pueda reducir el *set-point* inflamatorio⁷. Por otro lado, en la población VIH, a pesar del efecto beneficioso de la TAR, persiste un estado de inmuноactivación e inflamación crónica^{5,8}. Sin embargo, el grado de responsabilidad de la inflamación crónica no está bien determinado. No se dispone de estudios específicos y los estudios observacionales pueden originar una serie de sesgos. El porcentaje de pacientes de 60-70 años es bajo para la constatación de un envejecimiento prematuro. No existen marcadores surrogados estables, reproducibles y fiables para la valoración del estado inflamatorio y de la edad "biológica"^{9,10}.

Las controversias y posibilidades de investigación aumentan cuando se pretende valorar un estado de envejecimiento acelerado o *frailty*⁹. La cohorte MACS encontró este fenotipo en un reducido grupo de pacientes¹¹.

Edad avanzada y comorbilidad en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Un tercer factor es el aumento de las comorbilidades que pueden estar relacionadas con el propio envejecimiento de la población, con un mayor porcentaje de factores de riesgo y con la originada por la toxicidad a largo plazo de la TAR. Hay una serie de aspectos que pueden influir en la respuesta, el posible retraso en el diagnóstico de la infección y la mayor inmunosupresión basal, las comorbilidades, la medicación colateral, los niveles de tolerabilidad y adherencia en los diferentes niveles de edad valorados^{1,2,12}.

El índice VACS es un marcador de comorbilidad que demostró un valor discriminatorio con la mortalidad⁸. En la cohorte suiza, el 14% de los pacientes ≥ 65 años tomaba ≥ 4 medicamentos diferentes de TAR¹².

La mortalidad de los pacientes VIH tratados se produce por los eventos no-sida, entre los que destacamos la enfermedad cardiovascular, la nefropatía, la hepatopatía, el deterioro neurocognitivo, la osteoporosis y el riesgo de fracturas y los tumores no asociados a sida^{1,2}; por ejemplo, la población VIH tiene un aumento del 50% del riesgo cardiovascular, después de realizar los ajustes para los factores de riesgo¹³. Estimular el ejercicio y los hábitos de vida saludables son uno de los objetivos prioritarios para el control de las comorbilidades¹⁴.

Toxicidad de la terapia antirretroviral

Un metaanálisis reciente refiere que aunque algunos estudios observacionales han implicado a algunos antirretrovirales específicos, la evidencia es dudosa. Los metaanálisis realizados con estudios aleatorizados no encontraron un aumento del riesgo cardiovascular con abacavir (ABC) e inhibidores de la proteasa (IP)¹⁵.

La lipoatrofia está relacionada con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) timidínicos, zidovudina (AZT) y estavudina, con un posible efecto aditivo con efavirenz (EFV) y un efecto beneficioso con IP¹⁶. La lipoatrofia estaba asociada a otras alteraciones metabólicas y al aumento del riesgo cardiovascular. La monoterapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) presentaba una mejoría de la lipoatrofia en varios estudios, con un seguimiento de 96 semanas¹⁷.

La patogénesis de las enfermedades renales en los pacientes con infección VIH tiene diferentes mecanismos¹⁸. Por un lado, la nefropatía asociada a sida, la relacionada con inmunocomplejos, la relacionada con la comorbilidad y la nefropatía secundaria a TAR, fundamentalmente por tenofovir (TDF), que origina un deterioro de la función renal y una disfunción tubular proximal^{18,19}. Indinavir y atazanavir (ATV) pueden producir cristaluria y fracaso renal.

Algunos estudios poblacionales realizados en Estados Unidos señalaron que tanto varones como mujeres con infección VIH tenían una mayor prevalencia de fracturas osteoporóticas que la población general²⁰. Se asocian factores de riesgo tradicional y los efectos derivados de TAR, sobre todo por TDF.

Estudios sobre la demencia en pacientes en tratamiento con TAR han documentado porcentajes elevados de alteraciones neurocognitivas leves o moderadas, a pesar de mantener una viremia suprimida, especialmente en pacientes con nadir bajo de CD4²¹. Existe una controversia sobre la penetración de los diferentes antirretrovirales en el sistema nervioso central (SNC)²².

Optimización de la terapia antirretroviral

La TAR continúa siendo nuestra principal medida de control en la infección VIH.

El fracaso de la terapia inicial de TAR se produce casi siempre por decisión del paciente, por la toxicidad, fundamentalmente cardiovascular y renal, o por la falta de adherencia plena^{23,24}.

En la actualidad, la terapia de inicio del tratamiento antirretroviral consiste en la combinación de 2 ITIAN coformulados (TDF/emtricitabina [FTC] o ABC/lamivudina [3TC]) y un tercer fármaco: inhibidor de la transcriptasa inversa no-análogo (ITINN), IP potenciados con ritonavir (IP/r) o un inhibidor de integrasa (In).

En los últimos años se ha considerado preciso estudiar pautas eficaces sin ITIAN que pudieran solventar toxicidades ligadas a estos fármacos. Seguidamente se revisan los datos en este sentido de estudios realizados con terapias con menos de 3 antirretrovirales. En otros capítulos de este documento se recogen los datos de eficacia virológica e inmunológica de este tipo de estrategias.

Monoterapia con inhibidores de la proteasa/ritonavir

En ocasiones se plantea una pauta de simplificación para evitar potenciales problemas o para mejorar la adherencia, por conveniencia, para preservar futuras opciones de tratamiento, para evitar interacciones o para reducir costes.

El objetivo de la monoterapia con IP/r, además de mantener la carga viral (CV) suprimida a largo plazo, es el balance entre la eficacia y la tolerabilidad con una reducida toxicidad. La monoterapia con IP/r, LPV o darunavir (DRV), por su elevada barrera genética se ha ensayado en los últimos años como una pauta de simplificación²⁵⁻²⁷. Es importante que el paciente seleccionado mantenga la CV suprimida un tiempo mínimo de 6 meses, ausencia de fracaso a IP, adherencia plena y ausencia de hepatitis crónica por virus de la hepatitis B.

En Europa hay una considerable experiencia con pautas de monoterapia, con estudios con LPV/r (OK04, KALMO, M03-613) y DRV/r (MONET, MONOI) en los que una gran proporción de pacientes mantiene un control a largo plazo y la reintroducción de ITIAN consigue la resuspensión de la CV^{17,28-31}. En los ensayos clínicos no se ha demostrado un aumento del riesgo de aparición de resistencia a IP³². Es evidente que la monoterapia no es una estrategia para pacientes naïve, como quedó demostrado por los estudios MONARK y EARNEST^{33,34}.

Se ha planteado el debate de la posible replicación del VIH en los santuarios, a nivel de SNC y genital³². Están en marcha 2 estudios, PIVOT y PROTEA, que podrían resolver las cuestiones pendientes.

Pautas de tratamiento antirretroviral sin inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos en pacientes con fracaso virológico

Las pautas más utilizadas han sido un IP/r asociado a raltegravir (RAL), un ITINN de segunda generación, etravirina (ETV) o un antagonista de CCR5, maraviroc (MVC)^{35,36}.

– Estudio Second Line³⁷. Estudio de 492 pacientes pretratados en fracaso virológico y sin exposición previa a IP, ni IIN y con mutaciones a ITIAN (89%). Los pacientes fueron aleatorizados a LPV/r + RAL frente a LPV/r + 2-3 ITIAN reciclados. A las 48 semanas, el 81,7% tenía CV < 200 copias/ml, sin observarse diferencias entre las 2 ramas. La rama de ITIAN tuvo un descenso del 2-4% mayor de densidad mineral ósea y la rama de LPV/r + RAL mayores valores de colesterolemia.

– Estudio EARNEST³⁴. Tiene un diseño similar al estudio anterior y ha sido realizado en el mismo tipo de pacientes, salvo con una tercera rama con monoterapia de LPV/r tras 12 semanas de inducción con RAL. A las 96 semanas de seguimiento no había diferencias en el endpoint principal de buena respuesta clínica (criterios OMS). La pauta de monoterapia fue inferior a las otras 2 pautas. Otros estudios presentan resultados favorables^{35,36}.

Pautas de tratamiento antirretroviral sin inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos en pacientes con carga viral indetectable

– Estudio ACTG 5116³⁸. Los pacientes con una pauta supresora con IP/r o ITINN fueron aleatorizados a EFV + LPV/r o EFV + ITIAN. La pauta de EFV + LPV/r tuvo una elevada discontinuación y dislipemia. EFV + IP no es una buena asociación.

– Estudio KITE³⁹. Los pacientes tratados con ITIAN + IP/r y sin antecedentes de fracaso previo fueron aleatorizados a LPV/r + RAL frente a terapia estándar. No hubo diferencias en la eficacia (el 90 frente al 92%) ni en la toxicidad, con una mayor tendencia de hipertrigliceridemia con la pauta de ITIAN.

Recientemente se ha comunicado el estudio OLE, que demostró la no-inferioridad en la eficacia en la semana 48, con una pauta de

LPV/r (2 veces al día [bid]) + 3TC (qd) frente a continuar con una pauta de LPV/r + 2 ITIAN en pacientes con una CV suprimida⁴⁰.

Están en marcha estudios de simplificación (SALT y DUAL) con ATV/r y DRV/r con 3TC y otras combinaciones sin IP/r^{35,36}.

Pautas de tratamiento antirretroviral de biterapia en pacientes naïve

Recientemente se ha publicado el ensayo GARDEL⁴¹. Es un estudio con un diseño de no inferioridad, en el que 426 pacientes fueron aleatorizados, con una estratificación previa según CV mayor o menor de 100.000 copias/ml, a LPV/r + 3TC 150 mg (bid) frente a LPV/r (bid) y 3TC o FTC + otro ITIAN, en una combinación fija (TDF/FTC, ABC/3TC o AZT/3TC) según criterio médico. El 88,3% de los pacientes con biterapia y el 83,7% con triple terapia tenían una CV < 50 copias/ml en la semana 48, alcanzando la no-inferioridad. En el estrato de CV > 100.000 copias/ml, el 87,2% de la rama dual tuvieron una CV < 50 copias/ml frente a un 77,9% de la terapia triple. La tolerabilidad de discontinuación de la terapia fue mayor con la triple terapia (el 4,9 frente al 0,4%).

Se ha publicado el estudio NEAT001/ANRS143⁴², con DRV/r + RAL frente a DRV/r + TDF/FTC, en el que la biterapia alcanzó la no-inferioridad, pero no en estrato con CD4 < 200/ μ l. Se observó un elevado porcentaje de fracasos virológicos.

El estudio PROGRESS⁴³ es un estudio aleatorizado de LPV/r + RAL frente a LPV/r + TDF/FTC, en el que no hubo diferencias en la respuesta virológica en la semana 48, con un 83,2% con CV < 40 copias/ml en la rama de biterapia frente a un 84,8% en la rama de triple terapia, mostrando una no-inferioridad.

Otro estudio con LPV/r + EFV tuvo la misma eficacia que la pauta triple, pero mayor discontinuación; sin embargo, un estudio con DRV/r + RAL presentó un inesperado número de fracasos y mutaciones en la integrasa.

El estudio piloto SPARTAN estudió una pauta de ATV 300 mg bid sin potenciar con raltegravir frente a ATV/r (300/100) + ITIAN y no obtuvo los resultados esperados, y el estudio MODERN, con DRV/r + MVC frente a DRV/r + ITIAN, fue prematuramente finalizado.

Desafíos de lopinavir/ritonavir en la actualidad

LPV/r es el único IP coformulado con ritonavir, y desde su comercialización en Europa en el año 2001 se ha utilizado ampliamente^{44,45}. LPV/r presenta las cualidades anteriormente descritas para las pautas sin ITIAN.

La experiencia con pauta de monoterapia con LPV/r es amplia en Europa, con participaciones muy importantes de investigadores de nuestro país. La guía europea (EACS)⁴⁶, GESIDA⁴⁷ y otros países europeos especifican las indicaciones de la monoterapia. Una vez cumplidos estos requisitos señalados, los estudios realizados con LPV/r mantienen su eficacia a largo plazo.

En la práctica médica se han venido realizando de forma empírica pautas de biterapia, fundamentalmente a consecuencia de una toxicidad presente o previsible, basadas en LPV/r u otro IP/r asociado a otro fármaco como RAL o ETV y menos frecuentemente con MVC. Por ello es muy interesante y necesario disponer de estudios de biterapia en diferentes escenarios.

En la actualidad se dispone de evidencia en los casos de pacientes en fracaso virológico con las pautas de LPV/r + RAL^{34,37}, en pacientes naïve⁴³ y en las pautas de simplificación.

La importancia del estudio GARDEL⁴¹ es doble; por una parte abre la vía exploratoria de una pauta de inicio con 2 fármacos en pacientes sin tratamiento previo y, por otro, permite la simplificación en pacientes con CV indetectable, en la que se utiliza LPV/r y 3TC, que es un fármaco genérico. Esta pauta tiene mayor posibilidad de uso que otras pautas con RAL o ETV. Quedaría pendiente la posibilidad de utilizar estas pautas como rescate de los pacientes con blips en los estudios de monoterapia en lugar de reinstaurar la pareja de ITIAN.

También es posible que para los investigadores que no recomiendan la monoterapia con LPV/r por la posibilidad de fracaso virológico, la pauta LPV/r + 3TC pueda ser explorada.

Esta es la respuesta de LPV/r al desafío planteado en el tratamiento de la infección VIH como enfermedad crónica.

Análisis farmacoeconómico de la monoterapia con lopinavir/ritonavir

La evaluación económica de los medicamentos en función de la eficiencia es una herramienta que puede aplicarse para favorecer la racionalidad en la toma de decisiones. En nuestro país se realiza una evaluación económica anual de costes y eficiencia (coste/eficacia) de las terapias de inicio⁴⁸.

Un estudio italiano comparó LPV/r frente ATV/r utilizando un análisis de coste-utilidad. LPV/r presentó un menor coste y un mayor valor de uso⁴⁹.

Posteriormente se han realizado evaluaciones en función de los acontecimientos adversos relacionados con ITIAN, y la lipoatrofia es el que tiene mayor coste económico. El análisis farmacoeconómico del estudio OK04 mostró que la monoterapia con LPV/r prolongaba el período de eficacia terapéutica y de optimización de los recursos, con una diferencia de los costes diferenciales de -5.563 euros y que era eficiente en el 97,3% de los escenarios posibles^{50,51}.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido compensaciones económicas de AbbVie en concepto de asesoría, charlas e investigación clínica.

Bibliografía

1. Deeks S, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
2. Greene M, Justice AM, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*. 2013;309:1397-405.
3. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the Gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *Plos One*. 2013;8:e81335.
4. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect*. 2013;26:17-25.
5. Hunt PW. HIV and ageing: emerging research issues. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014; 9:302-8.
6. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2283-96.
7. Babiker AG, Baker J, Deeks S, Gordin FM, Grund B, Lundgren JD, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) study. *Clin Trials*. 2013;10:S5-36.
8. Tate JP, Justice AC, Highes MD, Bonnet F, Reiss P, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:563-72.
9. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowsky CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV-1-infected adults on effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2013; 208:249-59.
10. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-95.
11. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:1030-8.
12. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirscher B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The Swiss Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1130-9.
13. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013; 173:614-22.
14. Oursler K, Goulet JL, Crystal S, Justice AM, Crothers K, Buu AA, et al. Association of age and comorbidity with physical function in HIV-infected and uninfected patients: results from the Veterans Aging Cohort Study. *AIDS Patient Care and STDs*. 2011;25:13-20.
15. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshan RA, Olkin I, Suddaram V, et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: A systematic review. *Plos One*. 2013;8:e59551.
16. De Waal R, Cohen K, Maartens G. Systematic review of antiretroviral-associated lipodystrophy: lipoatrophy, but not central fat gain, is an antiretroviral adverse drug reaction. *Plos One*. 2013;8:e63623.
17. 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;198:287-92.
18. Choi AI, Shlipak MG, Hunt PW, Martin JN, Deeks SG. HIV-infected persons continue to lose kidney function despite successful antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23:2143-9.
19. Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir, and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*. 2012;26:567-75.
20. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-504.
21. Simioni S, Cavassini M, Annioni JM, Rimbaud Abraham A, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010;24:1243-50.
22. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, McCutchan JA, Letendre SL, Leblanc S, et al; for the CHARTER and HNRC Groups. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17:3-16.
23. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PloS One*. 2014;9:e97482.
24. Elzi L, Erb S, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirscher B, et al. Choice of initial combination antiretroviral therapy in individuals with HIV infection determinants and outcomes. *Arch Intern Med*. 2012; 172:1313-21.
25. Bierman WF, Van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS*. 2009;23:279-91.
26. Arribas JR, Doroana M, Turner D, Vandekerckhove L, Streinu-Cercel A; on behalf of the panel members. Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Research and Therapy*. 2013;10:3.
27. 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*. 2011;6:e22003.
28. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. 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.
29. Nunes E, 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 Clinical Trials*. 2009;10:368-74.
30. 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.
31. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Soulie C, Fourati S, Wirden M, et al. Similar evolution of cellular HIV-1 DNA level in darunavir/ritonavir monotherapy versus triple therapy in MONOI -ANRS136 trial over 96 weeks. *PLoS One*. 2012; 7:e41390.
32. Pulido F, Pérez Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther*. 2009;14: 195-201.
33. Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard PM, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:385-93.
34. Paton N, Kityo C, Hoppe A, Hakim J, Van Oosterhout J, Siika A, et al; EARNEST Trial Group. A pragmatic randomised controlled strategy trial of three second-line treatment options for use in public health rollout programme settings: the Europe-Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy (EARNEST) Trial [Abstract WELBO02]. 7th International AIDS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia; June-July 2013.
35. Achhra AC, Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside (tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Research and Therapy*. 2013;10:33.
36. De la Torre P, Baxter JD. Nucleoside-sparing antiretroviral regimens. *Curr Infect Dis Rep*. 2014;16:410-20.
37. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Mohapi L, Martin A, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*. 2013;381:2091-9.
38. Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, Feinberg JE, Demeter LM, Tebas P, et al. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS*. 2007;21:325-33.
39. Ofoetokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenoi 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.
40. Gatell JM, Arribas JR, Girard PM, Pich J, Mallolas J, et al; on behalf of the OLE Study Group. AIDS 2014-Melbourne, Australia. Poster Number LB PE17.
41. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al; on behalf of the GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleosides

- reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïves adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:572-80.
42. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al, for the NEAT001-ANRS 143 Study Group. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014, Aug 4, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61170-3 [Epub ahead of print].
43. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: The PROGRESS study, 48-week results. *HIV Clin Trials.* 2011;12:255-67.
44. Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4:1023-33.
45. Murphy RL, Da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9:1-10.
46. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines. <http://eacsociety.org/Guidelines.aspx>. Versión 7.02 - June 2014.
47. Panel de expertos GESIDA/PNS. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [consultado 1-2014]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
48. Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR, Boixd V, Clotet B, Domingo P, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2013 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2013;31:568-78.
49. Foglia E, Bonfanti P, Rizzardini G, Bonizzoni E, Restelli U, Ricci E, et al. Cost-utility analysis of lopinavir/ritonavir versus atazanavir+ritonavir administered as first-line therapy for the treatment of HIV infection in Italy: From randomised trial to real world. *PLoS One.* 2013;8:e57777.
50. Escobar Rodríguez I, Esteban Alba C. Aspectos farmacoeconómicos de la monoterapia con lopinavir/ritonavir. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008;26 Supl 16:47-51.
51. Arribas JR, Pulido F, Lázaro P, Méndez I. Estudio farmacoeconómico de lopinavir/ritonavir en monoterapia en el ensayo OK04. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles.* 2011;3:85-98.