



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas al Editor

Tratamiento de simplificación: lopinavir/ritonavir con o sin efavirenz

Regimen simplification: Lopinavir/ritonavir with or without efavirenz

Sr. Editor:

Agradecemos la experiencia de Valencia-Ortega ME con el tratamiento en monoterapia con lopinavir-ritonavir en pacientes con carga viral indetectable durante al menos 6 meses de tratamiento con triple terapia y con toxicidad de difícil tratamiento secundaria a la administración de análogos¹. Sin embargo, este tratamiento tiene 2 claros inconvenientes en comparación con la triple terapia: menor eficacia virológica al presentar en hasta un 10% de los pacientes una carga viral mantenida entre 50 y 500 copias/ml². El significado clínico de este bajo nivel de viremia mantenido es desconocido, pero un estudio reciente indica que resistencia a inhibidores de la proteasa (IP) puede aparecer durante un bajo nivel de viremia en pacientes en monoterapia con lopinavir-ritonavir³. Segundo, en pacientes tratados con monoterapia con IP (lopinavir o atazanavir) potenciados con ritonavir (IP-r), con o sin carga viral suprimida, mutaciones mayores en el gen de la proteasa aparecen en hasta un 16% de estos pacientes con fallo virológico².

Recientemente, una pauta terapéutica con efavirenz más lopinavir-ritonavir sin análogos ha demostrado una eficacia virológica similar a efavirenz más 2 análogos, pero fueron más frecuentes la resistencia a inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia⁴.

A pesar de la incuestionable eficacia del tratamiento antirretroviral estándar, hay una necesidad para tratamientos menos tóxicos en pacientes con carga viral indetectable durante al menos 6 meses, con el objetivo de simplificar el tratamiento de la infección por VIH sin detrimento de su eficacia facilitando, así, la adherencia y evitando el desarrollo de multiresistencias. Además,

doi:10.1016/j.eimc.2009.03.011

aunque la monoterapia con IP-r es una opción en pacientes con intolerancia a análogos y carga viral indetectable¹, efavirenz más lopinavir-ritonavir puede ser una alternativa al tratamiento estándar con triple terapia en pacientes con carga viral suprimida por al menos 6 meses. De hecho, salvo en los 2 pacientes con tratamiento previo con efavirenz y nevirapina, los demás pacientes descritos por Valencia-Ortega¹ podrían haber utilizado esta nueva pauta con eficacia virológica demostrada y con un buen perfil de tolerancia⁴. Dado que sólo un 4% de los pacientes en tratamiento con efavirenz más lopinavir-ritonavir y fallo virológico presentan mutaciones mayores en el gen de la proteasa⁴, un tratamiento de rescate con lopinavir-ritonavir más tenofovir-emtricitabina en pacientes con fallo virológico (carga viral ARN-VIH > 50 copias/ml) al tratamiento con efavirenz más lopinavir-ritonavir podría ser la mejor opción en espera de los resultados de resistencia genotípica.

Bibliografía

1. Valencia-Ortega ME, Moreno-Celda V. De la investigación a la práctica clínica: uso de lopinavir/ritonavir en monoterapia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:671-2.
2. 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.
3. Norton M, Young T, Parkin N, Tokimoto D, Lu L, Piot-Matias T, et al. Prevalence, mutational patterns, and phenotypic correlates of the L76V protease mutation in relation to LPV-associated mutations. [Abstract 854.] 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 3-6, 2008; Boston, MA.
4. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peoples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-106.

Enrique Pacios

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Formentera, Baleares, España

Correo electrónico: koryth@telefonica.net (E. Pacios)

Réplica. Lopinavir/ritonavir en monoterapia: ¿para quién y cuándo?

Author's response. Lopinavir/ritonavir monotherapy: For whom and when?

Sr. Editor:

El objetivo del artículo al que se hace referencia¹ en el presente número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*² fue aportar nuestra experiencia con la pauta de lopinavir/ritonavir (LPV/r) en monoterapia como una opción más de simplificación o inducción-mantenimiento.

La potencia intrínseca de LPV/r, su alta barrera genética y los prometedores resultados obtenidos en los ensayos OK y OK-04^{3,4} fueron los datos que nos animaron a utilizar la monoterapia en un determinado grupo de pacientes que habían desarrollado toxicidad grave con pautas empleadas previamente¹. Por las limitaciones de espacio inherentes a una carta al editor no se pudieron especificar las características y las particularidades de éstos, pero en el momento en que se tomó esa decisión, fundamentalmente en los 3 primeros casos, las opciones terapéuticas estaban muy limitadas y fue la monoterapia con LPV/r la que consiguió que en la actualidad estén con carga viral indetectable. Los datos de la tabla que aparece en nuestro trabajo, en la que se observan sólo 2 pacientes en tratamiento con efavirenz (EFV) y nevirapina (NV),

hacen referencia a la medicación que estaban recibiendo cuando se decidió la simplificación, pero en ningún momento se dice que no hubieran recibido no análogos con anterioridad. De hecho, 9 pacientes habían recibido EFV o NV en algún momento de su evolución, que habían tenido que retirarse por toxicidad o falta de eficacia.

Los autores² dudan de la eficacia de la monoterapia con LPV/r y abogan por la utilización de EFV y LPV/r como tratamiento de simplificación. Esta pauta, sin duda eficaz, como así lo avalan los estudios en pacientes *naive*^{5,6}, es una opción de simplificación válida que tiene sus ventajas e inconvenientes, y no era nuestro objetivo comparar el uso de LPV/r como fármaco único con ésta u otras pautas alternativas. Por otro lado, Haubrich et al⁷ encontraron en el subanálisis metabólico que esta asociación incrementa los niveles de lípidos más que la combinación de LPV/r o EFV con 2 ANTI. Además, la utilización conjunta de ambos fármacos hace que los niveles de LPV/r desciendan⁸ de tal forma que, si no se aumenta su dosis a 533 mg/133 mg cada 12 h, puede disminuir su eficacia, lo que condiciona un aumento del número de pastillas.

Los resultados de los estudios OK y OK-04 demostraron que los parámetros inmunoviológicos de los pacientes que cambiaron a LPV/r en monoterapia eran similares a los obtenidos por los pacientes que continuaron con la pauta triple, y sólo en el 2 y el 1%, respectivamente, se observaron mutaciones de resistencia a Ips^{3,4,9}. Por otro lado, en la mayoría de los pacientes que presentaron un rebrote virológico tras la simplificación, la intensificación con 2 análogos consiguió de nuevo la indetectabilidad. Al contrario de lo que sucede en las pautas que emplean un IP en monoterapia, la asociación de LPV/r y EFV presenta mutaciones al EFV cuando se produce el fracaso terapéutico, lo que puede afectar a futuras opciones de tratamiento⁵.

Los autores² se apoyan también en los datos de Bierman et al¹⁰ para dudar de la eficacia de la monoterapia. Esta publicación¹⁰ realiza una revisión sistemática de todos los estudios que emplean LPV/r en monoterapia y cuestiona su eficacia por observarse más fracasos virológicos que con triple tratamiento. Sin embargo, ellos mismos concluyen que los resultados son mejores en pacientes a los que se simplifica tras al menos 6 meses de carga viral indetectable, que es, entre otras, la situación para la que nosotros propugnamos el uso de la monoterapia.

La viremia residual sostenida y su papel en la emergencia de resistencias es un problema pendiente de solución, no sólo en los pacientes con monoterapia, sino también en muchos con tratamiento triple. Por tanto, esta posibilidad no debe ser un obstáculo para la realización de una simplificación en pacientes con toxicidades intolerables a otros fármacos o pocas alternativas terapéuticas. Los ensayos OK y OK-04^{3,4} y nuestra propia experiencia¹ nos animan a considerar la pauta de LPV/r como

una alternativa de simplificación, no de forma universal, sino en un grupo de pacientes seleccionados que constituirían la población diana: éstos son fundamentalmente los que desarrollan toxicidad grave o resistencia a análogos o no análogos, con carga viral indetectable durante al menos los 6 meses previos y sin mutaciones conocidas de resistencia a IP.

Bibliografía

1. Valencia ME, Moreno V. De la investigación a la práctica clínica: uso de lopinavir/ritonavir en monoterapia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:671-2.
2. Tratamiento de simplificación: lopinavir/ritonavir con o sin efavirenz. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009.
3. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as a single-drug Therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-weeks results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280-7.
4. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Cepeda C, González-García J, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: Forty eight week results of a randomised, controlled open-label clinical trial (OK04 Study). XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada; 2006 (THLB0203).
5. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL. AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team. A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection-CTG 5142. XVI International AIDS Conference. Toronto, Canadá Aug 13-18 2006. Abst THLB0204.
6. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-106.
7. Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, Komarow L, Powderly W, Garren K, et al. AIDS Clinical Trial Group 5142. Metabolic outcomes of ACTG 5142: A prospective randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. CROI 2007; LA, California Feb 25-28. Abst n.º 38.
8. Dailly E, Allavena C, Raffi F, Jolliet P. Pharmacokinetic evidence for the induction of lopinavir metabolism by efavirenz. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:32-4.
9. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Pasquau J, Portilla J⁵, et al. Drug resistance outcomes at 48 weeks in OK04 trial: A comparative trial of single-drug maintenance therapy with lopinavir/ritonavir vs triple therapy with lopinavir/ritonavir. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 638.
10. Bierman WF, Van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner S, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: A systematic review. *AIDS.* 2009;23:279-91.

M.^a Eulalia Valencia * y Victoria Moreno

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evalencia.hcii@salud.madrid.org
(M.E. Valencia)

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.03.011

doi:10.1016/j.eimc.2009.06.007

Interpretación de pruebas diagnósticas: comparación de 5 test comerciales para el diagnóstico de *Legionella pneumophila* en orina

Interpretation of diagnostic tests: Comparison of five commercial tests for the diagnosis of *Legionella pneumophila* in urine

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el trabajo de De Ory et al¹. Por un lado, queremos felicitar a los autores por introducirse en la investiga-

ción sobre pruebas diagnósticas (PD) porque, aunque estos estudios no gozan de gran popularidad en la literatura científica, son muy importantes, ya que sin diagnóstico correcto, no hay tratamiento efectivo². Por otro lado, los estudios de PD siguen una metodología básica³, que no puede obviarse ni darse por supuesta, ya que si no, no podemos extraer conclusiones válidas. Los autores han hecho ambas cosas. En cuanto a obviar información, el artículo, a excepción de la sensibilidad (S) y la especificidad (E), no incluye el resto de los parámetros necesarios para un correcto análisis de PD, es decir: valor predictivo positivo (VPP) y valor