



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Eficacia del tratamiento antirretroviral de inicio basado en lopinavir/ritonavir más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1

Laura Zamora y José M. Gatell*

Servicio de Infecciones, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Lopinavir
Ritonavir
VIH
Sida
Inhibidores de la proteasa
Antirretrovirales

Las combinaciones triples con lopinavir/ritonavir (LPV/r) más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos siguen siendo una opción válida para el tratamiento antirretroviral inicial. Se han introducido otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (y en el futuro con cobicistat), se han introducido otros no-nucleósidos (rilpivirina) y 3 inhibidores de la integrasa. Ninguna de las nuevas pautas ha demostrado superioridad al compararse con LPV/r o no se han comparado. Por ello, las pautas que incluyen LPV/r se siguen recomendando para el tratamiento inicial como pautas preferentes o alternativas en la mayoría de guías terapéuticas. Las combinaciones dobles con LPV/r (más raltegravir o lamivudina) se describen en otro capítulo y pueden ofrecer una tasa de respuesta similar, mejor tolerancia y una mejor relación coste-eficacia, tanto para el tratamiento inicial como en estrategias de "simplificación". Por el contrario, la monoterapia con LPV/r o con darunavir/r no parece aceptable en pacientes *naïve* y cada vez menos en estrategias de "simplificación".

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

Efficacy of initial antiretroviral therapy based on lopinavir/ritonavir plus 2 nucleoside/nucleotide analogs in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection

ABSTRACT

Keywords:

Lopinavir
Ritonavir
HIV
AIDS
Protease inhibitors
Antiretroviral therapy

Triple combination regimens consisting of lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus 2 nucleoside/nucleotide analogs continue to be a valid option in initial antiretroviral therapy. Other protease inhibitors boosted with ritonavir (and in future with cobicistat) have been introduced, as well as other non-nucleoside analogs (rilpivirin) and 3 integrase inhibitors. None of the new regimens have shown superiority over LPV/r or comparisons are lacking. Therefore, regimens including LPV/r continue to be recommended as initial first-line or alternative strategies in most treatment guidelines. Dual combinations with LPV/r (plus raltegravir or lamivudine) are described in another article and can provide a similar response rate to triple combinations, better tolerance, and an improved cost-efficacy ratio, both for initial therapy and in simplification strategies. In contrast, LPV/r or darunavir/r monotherapy does not seem an acceptable option in treatment-naïve patients and is becoming increasingly less acceptable in simplification strategies.

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

Introducción

Lopinavir (LPV) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), análogo del ritonavir (RTV), pero aproximadamente unas 10 veces más potente *in vitro* que este. La

farmacocinética de LPV mejora de forma muy significativa cuando se coadministra con dosis bajas de RTV, potente inhibidor del citocromo P450, consiguiendo aumentar significativamente el área bajo la curva y la concentración máxima del LPV. Por ello, y con dosis muy bajas de RTV se consiguen valores plasmáticos de LPV que superan *in vitro* su IC₅₀ (concentración inhibitoria) para cepas salvajes en más de 50 veces¹⁻³. La asociación a dosis fijas de LPV-RTV (LPV/r) se presenta, por tanto, como un IP que facilitaría el cumplimiento terapéutico al reducir el número de comprimidos, espaciar el tiem-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gatell0@attglobal.net (J.M. Gatell).

po entre las tomas y reducir las restricciones dietéticas. Además tendría una potencia elevada, que no perdería, a diferencia del RTV, actividad ante la presencia de la mutación V82A⁴. De hecho, hace falta que se acumulen más de 5-6 mutaciones asociadas a resistencia a los IP para que el aumento de resistencia fenotípica no pueda ser sobrepasado por los valores plasmáticos del medicamento. Con el LPV/r se acuñó el concepto de cociente inhibitorio (IQ), definido como la relación entre la C_{min} (concentración valle) del fármaco y la susceptibilidad fenotípica o el número de mutaciones. El IQ fenotípico o genotípico probablemente es el mejor predictor individual e independiente de respuesta en pautas de rescate⁵.

El uso de LPV/r para el tratamiento de la infección por el VIH fue aprobado por la EMEA en marzo de 2001. Estaría indicado en pacientes adultos y en niños que no han recibido previamente tratamiento antirretroviral y en terapias de rescate. La dosis de LPV/r era de 400-100 mg/12 h administrado como 3 cápsulas de gel blando que contenían 133/33 mg de LPV/r cada una. En total 6 cápsulas de gel blando al día que debían guardarse refrigeradas. En mayo de 2005, la FDA aprobó la posibilidad de administrar la dosis diaria total recomendada en una sola toma al día en pacientes sin tratamiento previo. Más tarde se introdujo la nueva formulación como comprimidos fabricados con la tecnología "meltrex". Las nuevas cápsulas (que ahora no precisan refrigeración para guardarse) contienen 200/50 mg de LPV/r: la dosis bioequivalente es ahora de 400/100 mg de LPV/r cada 12 h. En total 4 comprimidos al día.

En el año 2002 se publicó el estudio M98-863⁶⁻⁸, ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, en el que se demostró la superioridad de LPV/r frente a nelfinavir (NFV), asociados ambos a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN). Además, la selección de mutaciones de resistencia resultó rara en los pacientes que presentaban un fracaso virológico en la rama que contenía LPV/r. A partir de este momento, el LPV/r combinado con 2 ITIAN (que han ido variando a lo largo del tiempo) ha figurado en todas las recomendaciones terapéuticas (*guidelines*) como pauta preferente o alternativa para los pacientes sin tratamiento previo (*naïve*). Esta situación se mantiene en las últimas ediciones de las recomendaciones de GESIDA^{9,10}, EACS, IAS-USA¹¹ y DHHS. Desde su introducción en el año 2002 ha sido el fármaco de referencia frente al que se han comparado otros fármacos antirretrovirales como efavirenz (EFV)^{12,13} y los "nuevos" IP potenciados con ritonavir como fosamprenavir (FPV)¹⁴, atazanavir (ATV)^{15,16} y darunavir (DRV)¹⁷⁻¹⁹. En las variables de medida primarias nunca se pudo demostrar superioridad de los nuevos fármacos, aunque sí no inferioridad. En algunos estudios se demuestra mejor respuesta del comparador en algunos estratos como los pacientes con linfocitos CD4+ muy bajos o con cargas virales (CV) muy elevadas. La explicación siempre ha estado relacionada con problemas de tolerancia más que de potencia intrínseca. Las pautas que contienen LPV/r (tanto las cápsulas de gel blando antiguas como los comprimidos actuales) se asocian con un 10-15% de pacientes que presentan diarrea leve-moderada o elevación de los triglicéridos (y, en menor medida, del colesterol). Estos problemas son reversibles al cambiar el fármaco. El resto de pacientes lo tolera muy bien a largo plazo y ello explica que la "cuota de mercado" del LPV/r se mantenga relativamente estable a pesar de los años transcurridos y los nuevos fármacos que se han introducido desde el año 2002.

En la tabla 1 de esta revisión se presenta el resumen de los principales estudios que se han efectuado con pautas que contienen LPV/r más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos en pacientes adultos y se comentan algunos con más detalle. Aunque no sea el objeto de la presente revisión vale la pena mencionar que hay una formulación pediátrica de LPV/r y que los nuevos comprimidos (que no precisan guardarse refrigerados) explican que el LPV/r sea, por el momento, el único IP potenciado con RTV disponible en los países en vías de desarrollo.

Eficacia a largo plazo

El estudio M96-720²⁰⁻²² es el ensayo clínico con antirretrovirales con mayor tiempo de seguimiento realizado hasta la fecha. Se trata de un seguimiento de 7 años, de 100 pacientes que recibieron una pauta de LPV/r + estavudina (d4T)/lamivudina (3TC). Treinta y dos de estos pacientes recibieron LPV/r en monoterapia durante las 3 primeras semanas del estudio. Eran pacientes *naïve*, con una CV > 5.000 copias/ml, unas cifras de linfocitos CD4+ basales de 388 células/ml (mediana) y una CV de 4,8 log. Tras 312 semanas de seguimiento, la proporción de pacientes con CV < 400 y < 50 copias/ml era del 63 y el 62% en el análisis por intención de tratar y del 100 y el 98% en el análisis en tratamiento, respectivamente. Se observó un aumento de linfocitos CD4+ de 529 células/ml (mediana), independientemente de la cifra de CD4 basales. De hecho, los pacientes que iniciaron tratamiento con cifras de CD4+ < 50 células/ml tuvieron un aumento de +553 células/μl. Solo un 13% de pacientes debió suspender la pauta por efectos adversos relacionados con el tratamiento. Las toxicidades que causaron suspensión en más de un paciente fueron lipodistrofia (n = 5), elevación de lípidos (n = 2) y aumento de ALT/AST (n = 2). Se observó un aumento de grados 3-4 en los valores de colesterol en el 23%, de triglicéridos en el 26% y de transaminasas en el 11%. Desde el punto de vista de las resistencias, de 18 muestras disponibles de 28 pacientes con CV > 500 copias/ml, no se detectaron mutaciones a LPV/r (ni a otros IP), ni a d4T, y solo en 3 pacientes (17%) se detectó la mutación M184V que confiere resistencia a 3TC. Este estudio demuestra la excelente eficacia virológica e inmunológica, la buena tolerancia y el favorable perfil de resistencias de una pauta que contiene 2 ITIAN y LPV/r en un grupo de pacientes *naïve* de tratamiento antirretroviral seguidos a largo plazo. Tras 6 años de seguimiento se cambió la d4T por tenofovir (TDF). Al final del séptimo año se mantenía la eficacia virológica, seguían sin detectarse mutaciones de resistencia en los pacientes con fracaso virológico y mejoraron potencialmente muchos parámetros metabólicos y lipídicos.

Lopinavir/ritonavir como inhibidor de la proteasa potenciado de referencia

El estudio M98-863 era un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego⁶⁻⁸, cuyos resultados a 48 semanas se publicaron en 2002 y en el que se reclutaron 653 adultos que no habían recibido tratamiento antirretroviral previo. Se comparó la eficacia y seguridad de LPV/r más d4T y 3TC con la de NFV más d4T y 3TC como terapia de inicio en pacientes con ARN del VIH > 400 copias/ml, sin restricción de la cifra de CD4. La media basal del ARN del VIH plasmático de los pacientes incluidos en el estudio fue de 4,9 log copias/ml, y la media de CD4 de 259 células/μl. En la semana 48 se observó una mejor respuesta virológica en el análisis por intención de tratar en el grupo que recibió LPV/r respecto al grupo que recibió NFV, tanto en la proporción de sujetos que alcanzaron valores plasmáticos del ARN VIH < 400 copias/ml (el 75 frente al 63%, respectivamente; p < 0,001) como < 50 copias/ml (el 67 frente al 52%, respectivamente; p < 0,001). Se observó que la mayoría de los pacientes requería al menos 24 semanas para obtener valores de ARN de VIH < 50 copias/ml y que los pacientes con ARN VIH basal en plasma < 100.000 copias/ml alcanzaban significativamente más rápido valores < 50 copias/ml en ambos grupos.

En este estudio se determinó también la incidencia de resistencias genotípicas y fenotípicas a las 48 semanas. Se estudiaron un total de 58 pacientes tratados con LPV/r y 102 tratados con NFV, que presentaron ARN del VIH plasmático > 400 copias/ml en las semanas 24, 32, 40 o 48. Se obtuvo el genotipado y el fenotipado viral en 37 de 58 pacientes tratados con LPV/r y en 76 de 102 tratados con NFV. Ninguno de los 37 pacientes tratados con LPV/r demostró resistencia genotípica (definida como presencia de alguna mutación primaria o en sitio activo de la proteasa) o fenotípica del fármaco, y 25 de 76 (33%) de los tratados con NFV demostraron resistencia genotípica a

Tabla 1
Principales estudios y ensayos clínicos con lopinavir/ritonavir. Se comentan los resultados a las 48 semanas

Estudio y referencia	Tipo de estudio	Tipo de pacientes	n	Fármacos	Objetivo principal	Resultados	Tolerancia	
M96-720 ²⁰	Aleatorizado	Naïve	32	LPV 200 mg o LPV 400 mg + RTV 100 mg/12 h + d4T/3TC	Seguridad y actividad antiviral	La eficacia antiviral fue similar en ambas ramas	Diarreas y náuseas ocasionales	
	Doble ciego	CV > 5.000	68	40/150 mg/12 h, tras 3 semanas		LPV 400 mg + RTV 100 mg o RTV 200 mg/12 h + d4T/3TC	Concentraciones plasmáticas altas	Ninguna interrupción por efectos adversos las primeras 48 semanas
M98-863 ⁸	Aleatorizado	Naïve	326	d4T + 3TC + LPV/r	CV < 400 a 24 semanas y tiempo a pérdida de eficacia a 48 semanas	A 48 semanas, actividad antiviral (CV < 400 y CV < 50) estadísticamente superior con LPV/r. El porcentaje de pacientes con respuesta mantenida a 48 semanas fue estadísticamente superior con LPV/r	Buena tolerancia en ambas ramas Misma incidencia de diarrea, náuseas y lipodistrofia	
	Doble ciego	CV > 400	327	d4T + 3TC + NFV				
	Multicéntrico							
KLEAN ¹⁴	Abierto	Naïve	434	FPV/r + ABC/3TC	Eficacia virológica (CV < 400; CV > 50) y tolerancia	No inferioridad de la rama de FPV/r	Efectos adversos más frecuentes: diarrea, náuseas e hipersensibilidad a ABC	
	Aleatorizado	CV > 1.000	444	LPV/r + ABC/3TC		Interrupción por efectos adversos, similar en ambos grupos		
	No inferioridad							
CASTLE ¹⁵	Abierto	Naïve	440	ATV/r qd + TDF/FTC	Eficacia virológica (CV < 50)	Eficacia virológica similar en ambos grupos	Mayor intolerancia GI con LPV/r	
	Aleatorizado		443	LPV/r bid + TDF/FTC			Mayor tasa de hiperbilirrubinemia con ATV/r	
	No inferioridad							
ARTEMIS ¹⁷	Abierto	Naïve	343	DRV/r qd + TDF/FTC	Eficacia virológica (CV < 50)	No inferioridad de la rama de DRV/r	Menor incidencia de efectos GI en la rama de DRV/r	
	Fase III	CV > 5.000	346	LPV/r bid + TDF/FTC				Mayor tasa de respuesta con DRV/r en el estrato de CV > 100.000
	Aleatorizado							
GEMINI ²²	Abierto	Naïve	167	SQV/r 1.000/100 mg/12 h + TDF/FTC	Eficacia virológica (CV < 50)	No inferioridad de la rama de SQV/r	Aumento significativo de triglicéridos a 48 semanas en la rama de LPV/r	
	Aleatorizado	CV > 10.000	170	LPV/r 400/100/12 h + TDF/FTC				Tasa y gravedad de efectos secundarios similar en ambas ramas
	No inferioridad	CD4 > 350						
ACTG-A5142 ¹²	Abierto	Naïve	250	EFV + 2 ITIAN	Eficacia virológica (CV < 50)	Tiempo al fracaso más largo en rama de EFV	Buena tolerancia, similar en los 3 grupos	
	Fase III	CV > 2.000	253	LPV/r + 2 ITIAN				Mejor respuesta de CD4 en la rama LPV/r. En el momento del fracaso, mayor tasa de mutaciones en la rama sin ITIAN
	Aleatorizado		250	LVP/r + EFV				
Sierra Madero et al ¹³	Abierto	Naïve	95	EFV + AZT/3TC	Eficacia virológica (CV < 50) Eficacia inmunológica Seguridad	Eficacia virológica superior en la rama de EFV	Perfil lipídico más favorable en la rama de EFV	
	Aleatorizado	CD4 < 200	94	LPV/r + AZT/3TC				Tolerancia similar en ambas ramas
	Multicéntrico							
M05-730 ²³	Abierto	Naïve	333	LPV/r qd + TDF/FTC	Eficacia virológica (CV < 50)	Respuesta virológica similar en ambos grupos independientemente de la CV y CD4 basales	Seguridad y tolerancia comparables	
	Aleatorizado		331	LPV/R bid + TDF/FTC				LPV/r qd no es inferior a bid
	Multicéntrico							
HEAT ²⁵	Aleatorizado	Naïve	688	LPV/r 800/200 mg + ABC/3TC	Eficacia, seguridad y tolerancia de LPV/r	No inferioridad de la pauta de ABC a 48 y 96 semanas, en pacientes con CV ≥ 100.000 o CD4 < 50	Interrupción precoz en el 6% de pacientes en ambos grupos	
	Doble ciego			600/300 mg o TDF/FTC				Fracaso virológico en el 14% de pacientes en ambos grupos
	Multicéntrico			300/200 mg				

/r: potenciado con ritonavir; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; ATV: atazanavir; AZT: zidovudina; bid: 2 veces al día; CV: carga viral; d4T: estavudina; DRV: darunavir; EFV: efavirenz; FPV: fosamprenavir; FTC: emtricitabina; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; LPV: lopinavir; NFV: nelfinavir; qd: 1 vez al día; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir.

NFV (definida como presencia de la mutación D30N y/o L90M). En los 2 grupos se observó resistencia al 3TC (presencia de mutación M184V o M184I), pero con una mayor frecuencia en el grupo tratado con NFV que en el grupo tratado con LPV (el 82 frente al 41%; $p < 0,001$). No se observaron diferencias en la adherencia entre los 2 grupos. Una proporción significativamente mayor de los pacientes del grupo de LPV/r demostró supresión viral al menos en una ocasión respecto al grupo de NFV después del análisis genotípico (el 85 frente al 32%; $p < 0,001$). Los resultados fueron similares en los varones y en las mujeres. Globalmente, el análisis coste-eficacia fue favorable al LPV/r.

Más tarde se publicaron los datos de resistencias en pacientes que recibieron dichas pautas entre 24 y 108 semanas. La proporción de pacientes con CV > 400 copias/ml era del 23 ($n = 74$) frente al 38% ($n = 123$) en LPV/r y NFV, respectivamente. Había muestras disponibles para genotipado en 51/74 (69%) y 96/123 (78%). Se observaron mutaciones frente a IP en 0/51 frente a 43/96 (45%) ($p < 0,001$); frente a d4T en 0/50 frente a 9/96 (9%) ($p = 0,028$), y frente a 3TC en 19/51 (37%) frente a 79/96 (82%) ($p < 0,001$), en las ramas de LPV/r y NFV, respectivamente. Los datos de este estudio demuestran las diferencias sustanciales en la barrera genética y farmacológica a la resistencia entre ambos IP. También se ha podido comprobar que la respuesta al NFV era dependiente de la cifra basal de linfocitos CD4 y de la CV basal, mientras que para el caso del LPV/r, la tasa de respuesta se mantenía independientemente de estos parámetros. Finalmente, en un subanálisis centrado en los 70 pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C se mantuvo la superioridad del LPV/r frente al NFV, tanto por lo que se refiere a la respuesta virológica como al incremento de linfocitos CD4.

Lopinavir/ritonavir comparado con otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

Entre los años 2006 y 2009, el LPV/r se comparó con otros IP potenciados con ritonavir. Por orden cronológico con FPV/r¹⁴, ATV/r¹⁵, DRV/r¹⁷⁻¹⁹ y saquinavir/r²³. Los estudios estaban pensados para demostrar no inferioridad y en todos ellos se consiguió demostrar. Los tamaños muestrales, sin embargo, eran suficientes como para haberse podido demostrar superioridad de los nuevos fármacos, si hubiera existido, hecho que nunca se confirmó utilizando las variables de medida (*end points*) principales de los estudios. La superioridad de ATV/r en el estudio Castle en pacientes con linfocitos CD4+ muy bajos y de DRV/r en el estudio Artemis, también en pacientes con linfocitos CD4+ muy bajos o CV > 100.000 se demostró en subestudios en general no planificados y con un número de pacientes relativamente bajo. Siempre se debió más a problemas de tolerancia que de potencia intrínseca del fármaco.

Lopinavir comparado con efavirenz

En el estudio ACTG-A5142^{12,13} se comparó EFV con LPV/r más 2 nucleósidos/nucleótidos y una tercera rama con LPV/r más EFV. El tiempo hasta el fracaso virológico y la tasa de respuesta a las 96 semanas fue significativamente mejor en la rama de EFV más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos, si bien el incremento de linfocitos CD4+ fue algo inferior. Se trataba de pacientes relativamente avanzados y los resultados se corroboraron en otro estudio en el que el criterio de inclusión era tener una cifra de linfocitos CD4 < 200/ μ l^{12,13}.

Lopinavir/ritonavir una vez al día

A pesar de que la administración de la dosis total de LPV/r se podía administrar una vez al día (6 cápsulas de gel blando o 4 tabletas formuladas con la tecnología "meltrex"), la prueba definitiva se obtuvo con el estudio M05-730^{24,25}, en el que se incluyeron 664 pacientes *naïve* que fueron aleatorizados a recibir TDF/emtricitabina cada 24 h más LPV/r 1 o 2 veces al día. Durante las primeras 8 semanas hubo una segunda aleatorización para asignar a los pacientes cápsulas de gel blando o comprimidos. A las 8 semanas, todos pasaron a

comprimidos. La respuesta a las 48 y 96 semanas fue similar en ambas ramas. Durante las primeras 8 semanas tampoco hubo diferencia entre la tolerancia de las cápsulas blandas y los comprimidos.

Lopinavir/ritonavir con Kivexa® o Truvada®

En el estudio HEAT²⁶ a 48 semanas se demuestra que cuando el abacavir se combina con un tercer fármaco potente, como LPV/r, tiene una tasa de respuesta similar al TDF independientemente de la CV basal. Este hecho, que posiblemente no sea aplicable cuando el tercer fármaco es EFV, sí lo es cuando el tercer fármaco es un inhibidor de la integrasa como el raltegravir o el dolutegravir.

Consideraciones finales

A pesar del tiempo transcurrido desde la aprobación inicial (2001; hace casi 15 años) del LPV/r como cápsulas de gel blando, las combinaciones triples con LPV/r más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos sigue siendo una opción válida para el tratamiento antirretroviral inicial. Las combinaciones dobles con LPV/r (más raltegravir o 3TC) se describen en otro capítulo y pueden ofrecer una tasa de respuesta similar, mejor tolerancia y una mejor relación coste-eficacia. Es previsible que una combinación a dosis fija LPV/r/3TC pueda estar disponible en el futuro próximo. Por el contrario, la monoterapia con LPV/r, como con ningún IP/r, no parece aceptable en pacientes *naïve*.

Conflicto de intereses

L. Zamora declara no tener ningún conflicto de intereses.

J.M. Gatell ha recibido honorarios por conferencias o por participación en reuniones o becas de investigación de AbbVie, Janssen, MSD, Tobira, BMS, Gilead y ViiV.

Bibliografía

- Sham HL, Zhao C, Marsh KC, Betebenner DA, Lin S, McDonald E, et al. Potent inhibitors of the hiv-1 protease with good oral bioavailabilities. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995; 211:159-65.
- 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.
- Kempf DJ, Sham HL, Marsh KC, Flentge CA, Betebenner D, Green BE, et al. Discovery of ritonavir, a potent inhibitor of HIV protease with high oral bioavailability and clinical efficacy. *J Med Chem.* 1998;41:602-17.
- Tsuchiya K, Matsuoka S, Hachiya A, Yasuoka A, Tachikawa N, Kikuchi Y, et al. Accumulation of lopinavir resistance-associated mutations over 3 years follow-up of patients on highly active antiretroviral therapy: implication in salvage therapy. *AIDS.* 2001;15:1183-4.
- Hoefnagel JG, Koopmans PP, Burger DM, Schuurman R, Galama JM. Role of the inhibitory quotient in HIV therapy. *Antivir Ther.* 2005;10:879-92.
- King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis.* 2004;190:280-4.
- King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J Infect Dis.* 2005;191:2046-52.
- 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.
- Consensus Statement by GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:602.
- Blasco AJ, Llibre JM, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, et al. Analysis of costs and cost-effectiveness of preferred GeSIDA/National AIDS Plan regimens for initial antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected adult patients in 2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:568-78.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA.* 2012;308:387-402.
- 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;358:1095-106.
- Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, Mosqueda-Gómez JL, Torres-Escobar I, Gutiérrez-Escobedo F, et al. Prospective, randomized, open label trial of efavirenz vs lopinavir/ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm3 in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:582-8.

14. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368:476-82.
15. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646-55.
16. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:323-32.
17. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008; 22(12):1389-1397.
18. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.
19. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 2009;23:1679-88.
20. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS.* 2001;15:1-9.
21. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS.* 2004;18:775-9.
22. 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.
23. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:367-74.
24. Gathe J, Da Silva BA, Cohen DE, Loutfy MR, Podzamczek D, Rubio R, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen is noninferior to twice-daily dosing and results in similar safety and tolerability in antiretroviral-naïve subjects through 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:474-81.
25. González-García J, Cohen D, Johnson M, Sloan L, Fredrick L, Naylor C, et al. Short communication: 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.
26. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS.* 2009;23:1547-56.