

Estrategia de inducción-mantenimiento

José R. Arribas López

Consulta de Medicina Interna-II. Unidad VIH. Hospital La Paz. Madrid. España.

La estrategia de inducción-mantenimiento con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) consiste en iniciar tratamiento antirretroviral en un paciente *naïve* con 2 nucleósidos más LPV/r. Cuando el paciente ha alcanzado una carga viral indetectable por debajo de 50 copias/ml de ácido ribonucleico (ARN) de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante un período definido, se procede a suspender los nucleósidos y el paciente continúa recibiendo tratamiento antirretroviral sólo con LPV/r en monoterapia.

La estrategia de inducción-mantenimiento con LPV/r se ha analizado en el ensayo clínico M03-613. En el M03-613, se aleatorizó a pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral a recibir zidovudina/lamivudina más LPV/r (n = 104) o efavirenz (n = 51). Los pacientes aleatorizados a recibir LPV/r que alcanzaron una carga viral por debajo de 50 copias/ml de ARN de VIH durante 3 meses consecutivos procedieron a suspender los nucleósidos. En un análisis por intención de tratar (datos perdidos igual a fracasos), un 60% de los pacientes aleatorizados a recibir a LPV/r y un 63% de los aleatorizados a recibir efavirenz mantuvieron una carga viral menor de 50 copias/ml de ARN de VIH a las 96 semanas de seguimiento (p = 0,73; intervalo de confianza del 95% para la diferencia de -19 a 13%). El estudio demostró además que los pacientes aleatorizados a LPV/r experimentaron menos lipoatrofia que los pacientes aleatorizados a recibir efavirenz.

El estudio M03-613 indica que la estrategia de inducción-mantenimiento con LPV/r es segura en la mayoría de los pacientes. Sin embargo las tasas de eficacia virológica son menores que con la estrategia de simplificación. Además, el estudio demuestra los beneficios importantes en la preservación de la grasa periférica que puede tener una estrategia de monoterapia con LPV/r.

Palabras clave: Lopinavir-ritonavir. Monoterapia. Inducción-mantenimiento.

The «induction-maintenance» strategy

The strategy of induction-maintenance therapy with lopinavir-ritonavir (LPV7r) consists of initiating antiretroviral therapy in a treatment-naïve patient with two nucleosides plus LPV/r. When the patient has achieved an undetectable HIV RNA viral load of < 50 copies/mL for a specified time period, the nucleosides are withdrawn and the patient continues to receive antiretroviral therapy with LPV/r monotherapy. The induction-maintenance strategy with LPV/r has been analyzed in the M03-613 clinical trial. In this trial, antiretroviral - naïve patients were randomized to receive zidovudine/lamivudine plus LPV/r (n = 104) or efavirenz (n = 51). In patients randomized to receive LPV/r who achieved an HIV RNA viral load of < 50 copies/mL for 3 consecutive months, nucleoside therapy was suspended. In an intention-to-treat analysis (missing equals failure), 60% of the patients randomized to receive LPV/r and 63% of those randomized to receive efavirenz maintained an HIV RNA viral load of < 50 copies/mL at 96 weeks of follow-up (p = 0.73; 95% confidence interval for the difference -19% to 13%). Moreover, this study showed that patients randomized to LPV/r experienced less lipoatrophy than those randomized to efavirenz. The M03-613 trial suggests that the induction-maintenance strategy with LPV/r is safe in most patients. However, rates of virological efficacy are lower than those achieved with the simplification strategy. Moreover, this trial demonstrates that LPV/r monotherapy may have major benefits in peripheral fat preservation.

Key words: Lopinavir-ritonavir. Monotherapy. Induction-maintenance.

La estrategia de inducción-mantenimiento es muy habitual en el tratamiento antiinfeccioso. Por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa, los pacientes inician el tratamiento con 3-4 fármacos antituberculosos. Al cabo de 2 meses (si la cepa es sensible a todos los fármacos), el tratamiento se simplifica y el paciente continúa el resto del tratamiento sólo con 2 fármacos, isoniazida y rifampicina¹. La base teórica de esta estrategia se encuentra en el hecho de que inicialmente la carga bacilar es muy elevada y, por lo tanto, también es alta la probabilidad de existencia de mutantes multirresistentes². Al cabo de 2 meses de tratamiento con 3-4 fármacos, la carga bacilar ha disminuido de tal forma que resulta muy im-

Correspondencia: Dr. J.R. Arribas López
Consulta de Medicina Interna-II. Unidad VIH. Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: jrarribas.hulp@salud.madrid.org

probable la existencia de mutantes multirresistentes. Es entonces cuando se puede continuar el tratamiento con sólo 2 fármacos. Estos principios son aplicables también al tratamiento antirretroviral.

En el tratamiento antirretroviral, las estrategias de inducción-mantenimiento han cosechado fracasos notorios. En 1997, Reijers et al³ realizaron uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados de inducción-mantenimiento en 62 pacientes utilizando nelfinavir, saquinavir, estavudina y lamivudina (3TC). Todos los pacientes recibieron como tratamiento de inducción estos 4 fármacos combinados durante 26 semanas. Al cabo de este período, un grupo continuó con los 4 fármacos, mientras que en otros 2 grupos se inició mantenimiento con estavudina/nelfinavir o saquinavir/nelfinavir. El estudio tuvo que terminarse de forma prematura por una tasa elevada de fracasos en los grupos de mantenimiento con tratamiento dual.

En el estudio Trilège 072⁴, se incluyó a 378 pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral, que recibieron tratamiento con azidotimidina (AZT), 3TC e indinavir durante 3 meses. Si los pacientes alcanzaban una carga viral menor de 500 copias/ml, entonces se aleatorizaban a continuar el tratamiento de inducción o a iniciar mantenimiento con AZT más indinavir o AZT más 3TC. El estudio también tuvo que finalizarse de forma prematura debido a la tasa alta de fracasos en los grupos de tratamiento dual de mantenimiento.

Havlin et al⁵ incluyeron a 316 pacientes *naïve* en el ensayo clínico ACTG 343. Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 6 meses con indinavir, 3TC y AZT. Después de alcanzar una carga viral indetectable, se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento de mantenimiento con indinavir en monoterapia, AZT más 3TC, o continuar tratamiento triple con indinavir, 3TC y AZT. El estudio también tuvo que finalizarse de forma prematura debido a la elevada tasa de fracasos en los grupos de monoterapia y tratamiento dual de mantenimiento.

Los 3 estudios mencionados muestran claramente que no se puede llevar a cabo una estrategia de inducción-mantenimiento con fármacos de barrera genética baja (como 3TC) y/o farmacológica (nelfinavir, indinavir). Con la aparición de los inhibidores de la proteasa potenciados, que a la vez poseen elevadas barreras farmacológicas y genéticas, se hizo posible volver a explorar la estrategia de inducción con 3 fármacos antirretrovirales y mantenimiento con monoterapia.

Lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) es un candidato muy apropiado para estrategias de inducción-mantenimiento, debido a su barrera alta⁶, su barrera farmacológica alta y su capacidad para penetrar en los reservorios genital⁷ y del sistema nervioso central⁸. LPV/r se ha estudiado en el contexto de una estrategia de inducción-mantenimiento en el ensayo clínico M03-613⁹.

Ensayo M03-613

En el ensayo M03-613 se incluyó a 155 pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral, que tenían unas cargas virales plasmáticas superiores a 1.000 copias/ml. Se aleatorizó a los pacientes en proporción 2:1 a recibir LPV/r 2 veces al día o efavirenz una vez al día. Además, todos los pacientes recibieron zidovudina y 3TC coformulados.

Entre las semanas 24 y 48, en los pacientes tratados con LPV/r, cuyas cargas virales plasmáticas eran menores de 50 copias/ml en 3 visitas consecutivas, se suspendió el tratamiento con zidovudina y 3TC. Si el paciente estaba recibiendo LPV/r en monoterapia y presentaba un rebote virológico comprobado de más de 500 copias/ml, se reintensificaba con los nucleósidos. Si el rebote era entre 50 y 500 copias/ml, la reintensificación no era necesaria. A todos los pacientes se les realizó DEXA (del inglés *dual energy X ray absorptiometry*) para evaluar la grasa corporal en el momento basal y, posteriormente, cada 24 semanas. La lipoatrofia se definió como la pérdida de más del 20% de la grasa en extremidades, mientras que la lipohipertrofia se definió como un aumento de más del 20% de la grasa en tronco. El estudio tuvo una duración de 96 semanas.

Eficacia virológica

Se realizaron varios análisis para evaluar la eficacia virológica. El análisis más estricto, requerido por la Food and Drug Administration estadounidense, fue por intención de tratar, fracaso previo igual a fracaso. En este análisis, sólo se consideraban como respondedores a los pacientes que nunca durante las 96 semanas habían presentado cargas virales mayores de 50 copias/ml, es decir, si un paciente había presentado una carga viral mayor de 50 copias/ml en algún momento, ya fue considerado fracaso, aunque en la semana 96 volviera a presentar una carga viral indetectable (lo que también podría describirse como *blip*). Según este análisis, a la semana 96, el 48% de los pacientes tratados con LPV/r y el 61% de los tratados con efavirenz alcanzaron una carga viral < 50 copias/ml ($p = 0,17$; intervalo de confianza [IC] del 95% para la diferencia -29 a 4%). Hasta la semana 24, cuando ambos grupos aún estaban recibiendo tratamiento triple, el 83% de los pacientes aleatorizados a LPV/r y el 80% de los aleatorizados a efavirenz presentaban cargas virales menores de 50 copias/ml.

En el análisis por intención de tratar, en el que los rebotes anteriores a la semana 96 y las reintensificaciones son ignoradas (siempre que la carga viral fuera menor de 50 copias/ml a la semana 96), la proporción de pacientes con cargas virales menores de 50 copias/ml fue de 60% en el grupo de LPV/r y de 63% en el grupo de efavirenz ($p = 0,73$; IC del 95% para la diferencia -19 a 13%).

Las estimaciones por Kaplan-Meier del porcentaje de pacientes que mantenían una carga viral menor de 50 copias/ml durante las 72 semanas posteriores a que los pacientes se quedaran recibiendo monoterapia con LPV/r fueron del 57% para el grupo de LPV/r y del 91% para el grupo de efavirenz ($p < 0,01$, prueba de *log-rank*). La mayoría de los pacientes que experimentaron rebote virológico en la rama de LPV/r en monoterapia volvieron a conseguir cargas virales menores de 50 copias/ml, con o sin la reintensificación con nucleósidos (tabla 1, fig. 1).

Entre los pacientes que alcanzaron 96 semanas de seguimiento, el incremento de células CD4/ μ l fue de 289 células en el grupo de LPV/r y de 240 células en el grupo de efavirenz (diferencias no significativas).

En cuanto al desarrollo de resistencias, se detectaron mutaciones en 4 pacientes del grupo de LPV/r y en uno del grupo de efavirenz. De los 4 pacientes del grupo de LPV/r, uno desarrolló mutaciones en el gen de la proteasa (I54V) y

TABLA 1. Seguimiento de los pacientes con rebote virológico en el grupo de monoterapia con lopinavir-ritonavir

Rebote virológico	> 500 copias/ml (n = 8)	> 50 y no > 500 copias/ml (n = 17)
Resupresión* en los pacientes con datos	5/7 (71%)	12/16 (81%)

*Al menos una carga viral posterior < 50 copias/ml.

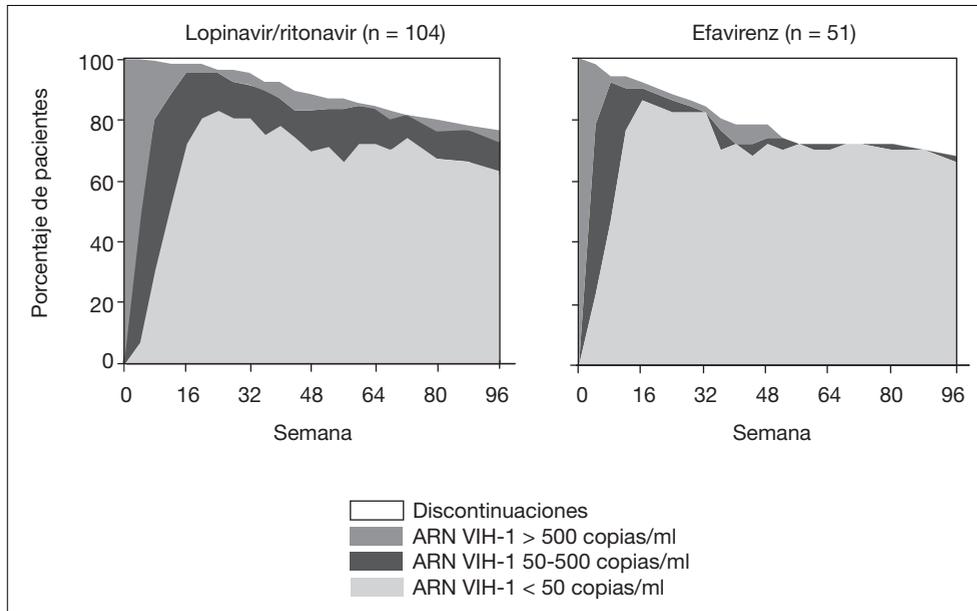


Figura 1. Resumen del grado de ácido ribonucleico (ARN) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y estado de seguimiento, estratificado por visita para los pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir y para los pacientes que recibieron efavirenz.

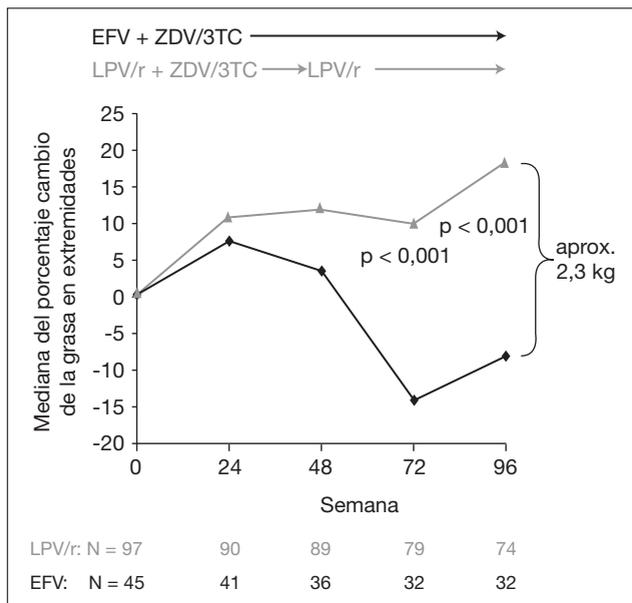


Figura 2. Cambio en la grasa en miembros sobre el valor basal. 3TC: lamivudina; EFV: efavirenz; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ZDV: zidovudina.

en el de la transcriptasa (M184V) durante la fase de tratamiento triple; en 2 se comprobó de forma retrospectiva que tenían ya mutaciones en la transcriptasa y en la proteasa en el momento basal, lo que en ambos casos indica infección con un cepa ya resistente antes del comienzo del estudio, y, por último, en un paciente se detectó de novo la pre-

sencia de la mutación M46I. En el grupo de efavirenz se produjo la mutación K103N en uno de los pacientes.

Estudio de cambios en la grasa corporal y otros efectos metabólicos

Se dispuso de DEXA en el momento basal y en las 96 semanas en el 71% de los pacientes del grupo de LPV/r y en el 63% de los pacientes del grupo de efavirenz. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la grasa en extremidades, con una diferencia de aproximadamente 2,3 kg a favor del grupo de LPV/r (p < 0,001; fig. 2). El incremento medio de la grasa en tronco (1,1 kg) fue similar en los 2 grupos, sin que se encontraran diferencias significativas a las 96 semanas de seguimiento.

A las 96 semanas, la proporción de pacientes con lipoproteína fue significativamente menor en el grupo de LPV/r que en el de efavirenz (el 5 frente al 34%, respectivamente; p < 0,001), mientras que la proporción de pacientes con lipohipertrofia fue similar en los 2 grupos (el 45 frente al 44% respectivamente; p > 0,99).

En cuanto a otros cambios metabólicos, no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a la curva de tolerancia oral a la glucosa, valores de insulina o índice HOMA. En ambos grupos, hubo un incremento estadísticamente significativo de los valores de lípidos plasmáticos.

En el estudio M03-613, se hizo también un seguimiento de la densidad mineral ósea. En ambos grupos, se observó una disminución similar de la densidad mineral ósea en la semana 96 (aproximadamente 2,4%) que no se vio alterada por la simplificación a LPV/r en monoterapia¹⁰.

El estudio M03-613 nos ha proporcionado enseñanzas importantes. Desde el punto de vista de la eficacia viroló-

gica, destaca porque los resultados son algo peores que cuando la monoterapia con LPV/r se realiza en una estrategia de simplificación. Es posible que un factor importante para explicar estos peores resultados virológicos haya sido el tiempo de inducción con 3 fármacos, inferior a 6 meses. En los estudios de simplificación con LPV/r, los pacientes habían permanecido con cargas virales indetectables durante períodos mucho más prolongados. En el ensayo clínico OK04, la mediana de tiempo con cargas virales indetectables fue de 19 meses en el grupo de pacientes que simplificó a monoterapia con LPV/r.

Aunque se ha discutido mucho sobre el supuesto aumento de riesgo de aparición de resistencias en el gen de la proteasa en los pacientes que recibieron monoterapia en el estudio M03-613, un análisis detallado de los resultados muestra que tan sólo en un paciente se puede asegurar que desarrolló una mutación de resistencia durante el período de monoterapia. Los resultados del estudio M03-613 y de otros estudios de monoterapia con LPV/r apoyan la idea de que no se debe permitir un período de replicación viral prolongada en pacientes que reciben este tratamiento. Si el rebote viral se confirma, es prudente reiniciar el tratamiento triple mediante la intensificación con nucleósidos.

Los resultados de la evolución de la grasa corporal del estudio M03-613 son extraordinariamente importantes. El riesgo de desarrollar lipoatrofia fue claramente menor en los pacientes del grupo tratado con monoterapia con LPV/r. Estos resultados, junto con los datos del ensayo clínico ACTG 5142¹¹, apoyan la idea de que LPV/r tiene un riesgo bajo de causar lipoatrofia. Sin embargo, debido al diseño del estudio M03-613, no es posible determinar si el riesgo mayor de lipoatrofia en el grupo que recibió zidovudina, 3TC y efavirenz se debió a la exposición a nucleósidos y/o a la exposición a efavirenz.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido pagos de Abbott como conferenciante, asesor e investigador en ensayos clínicos.

Bibliografía

1. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
2. David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol*. 1970;2:810-4.
3. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet*. 1998;352:185-90.
4. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, Meiffredy V, Flandre P, Gastaut JA, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilège (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med*. 1998;339:1269-76.
5. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. *N Engl J Med*. 1998;339:1261-8.
6. Kempf DJ, King MS, Bernstein B, Cernouh P, Bauer E, Moseley J, et al. Incidence of resistance in a double-blind study comparing lopinavir-ritonavir plus stavudine and lamivudine to nelfinavir plus stavudine and lamivudine. *J Infect Dis*. 2004;189:51-60.
7. Yeh RF, Hammill HA, Fiscus SA, Rezk NL, Miguel B, Kashuba ADM, et al. Single Agent Therapy (SAT) with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Controls HIV-1 Viral Replication in the Female Genital Tract. 11th European AIDS Conference (EACS) - Madrid, Spain - October 24-27, 2007. [Abstract 7.7/02]
8. Van den Brande G, Beck JM, Capparelli E, Ellis R, McCutchan A, Hermes A, et al. Kaletra (LPV/r) Independently Reduces HIV Replication in Cerebrospinal Fluid. 12th CROI Boston, 22-25 February 2005. [Abstract 403]
9. Cameron DW, Da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, et al. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy versus efavirenz combination therapy. *J Infect Dis*. 2008;198:234-40.
10. Brown T, McComsey G, King M, Qaqish R, Bernstein B, Da Silva B. Bone Mineral Density 96 Weeks after ART Initiation: A Randomized Trial Comparing Efavirenz-based Therapy with a Lopinavir/Ritonavir-containing Regimen with Simplification to LPV/r Monotherapy. Proceedings of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2008, Boston [Abstract 966.]
11. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo G, Komarow L, Powderly W, Garren K, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: a prospective randomised phase III trial of NRTI, PI- and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. Fourteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007. [Abstract 38.]