

# Lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia. Posibles indicaciones

José López Aldeguer

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe. Valencia. España.

**Lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia mantiene bloqueada la replicación viral cuando se ha simplificado un tratamiento antirretroviral con un inhibidor de la proteasa potenciado y 2 análogos de nucleósido, que durante 6 meses ha mantenido una carga viral indetectable.**

**Esta simplificación a monoterapia se puede aconsejar a los pacientes en circunstancias similares, siempre que sean capaces de mantener una adherencia prácticamente completa. Pero además, como consta en las recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida, se podría aconsejar cuando, teniendo la carga viral indetectable, se presentaran síntomas o hallazgos analíticos atribuibles a toxicidad de los análogos, comorbilidades, como hepatopatía o nefropatía, o simplemente el deseo de un número menor de comprimidos. Con esta estrategia, se reduce la toxicidad y el gasto farmacéutico sin afectar el futuro del paciente.**

**Palabras clave:** Lopinavir. Potenciación con ritonavir. Monoterapia. Toxicidad mitocondrial. Simplificación.

Lopinavir/ritonavir monotherapy. Possible indications

**Monotherapy with LPV/r maintains blocked viral replication when used as a simplification strategy from antiretroviral therapy with a boosted protease inhibitor and two nucleoside analogs in patients with an undetectable viral load for at least 6 months.**

**This simplification strategy can be recommended to patients in these circumstances and who are able to maintain near perfect adherence. As recommended by the GESIDA guidelines, LPV/r monotherapy could be offered to patients with undetectable viral loads but who show symptoms or laboratory abnormalities attributable to nucleoside analog toxicity, or co-morbidities such as liver disease or nephropathy; LPV/r monotherapy could also be offered to patients who simply wish to take a**

**lower number of pills. This strategy reduces treatment toxicity and costs, without jeopardizing the patient's future.**

**Key words:** Lopinavir. Boosted ritonavir. Monotherapy. Mitochondrial toxicity. Simplification 0.

El tratamiento de la infección por el VIH ha evolucionado desde la administración de un solo antirretroviral como la zidovudina (condicionada por la ausencia de opciones terapéuticas y el desconocimiento de su patogenia) hasta la combinación inteligente de fármacos que, actuando en puntos clave del ciclo vital del virus, bloquean su replicación de tal modo que no se detecta en sangre periférica por los métodos habituales. Las complicaciones del tratamiento debidas a requerimientos específicos de cada fármaco y sus efectos adversos, de aparición inmediata o detectados a medio-largo plazo, eran causa de falta de adherencia o abandono teniendo como consecuencia el fracaso del tratamiento. Se requerían fármacos más seguros, más potentes, de semivida de eliminación más prolongada para simplificar el tratamiento y facilitar la adherencia óptima.

Entre las estrategias de simplificación, algunas pautas de inducción-mantenimiento (reducir el número de fármacos o dosis una vez conseguida la indetectabilidad del virus) habían fracasado por errores de estrategia o por falta de potencia de los fármacos empleados. En un editorial publicado entonces (Cooper y Emery; 1998) se afirmaba la necesidad de pensar en una estrategia que, tras un tratamiento complejo inicial, pueda continuar de por vida manteniendo la función del sistema inmune, y que «*si pudiéramos garantizar que esta estrategia preservara opciones de tratamiento futuro, no generase resistencia cruzada, y funcionara en todos los casos sin complicaciones serias, no cabría discusión*»<sup>1</sup>. Con la disponibilidad «a posteriori» de fármacos realmente potentes, se ha replanteado la vuelta a la monoterapia simplificando el tratamiento al máximo, reduciendo así efectos adversos y manteniendo el objetivo principal del tratamiento antirretroviral que no es otro que el de mantener la carga viral indetectable. Lopinavir (LPV) potenciado con ritonavir (LPV/r) parece cumplir estas expectativas.

La simplificación a LPV/r en monoterapia de un tratamiento antirretroviral (TARV) estable que incluya un inhibidor de proteasa potenciado (IP/r) y dos análogos de nucleósidos, a LPV/r en monoterapia se demostró eficaz en un estudio piloto<sup>2</sup> y se ha confirmado en un ensayo posterior<sup>3</sup>. Las ventajas que aportaría esta estrategia serían el

Correspondencia: Dr. J. López Aldeguer.  
Unidad Enfermedades Infecciosas. Hospital La Fe.  
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.  
Correo electrónico: jlopezal@medynet.com

número reducido de comprimidos, la prevención de la toxicidad mitocondrial y preservar otras familias de fármacos. Un inconveniente teórico, la aparición de resistencias en caso de rebrote viral, se ha visto que es poco frecuente por la alta barrera genética del LPV/r y los IP/r en general.

Aprovechando la potencia del LPV/r se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos evaluando la eficacia de LPV/r como único fármaco en pacientes sin tratamiento previo. Así, en un estudio aleatorizado, los pacientes con carga viral basal inferior a  $10^5$  copias/mL iniciaban el tratamiento con LPV/r más ZDV + 3TC o LPV/r en monoterapia. En la semana 48, en el análisis por intención de tratar, el 75% y 64% de los pacientes, respectivamente, consiguieron carga viral inferior a 50 copias/mL ( $p=0,19$ ); mientras que en el análisis de datos observados, los porcentajes fueron del 95% y 80%, respectivamente ( $p=0,02$ ). En 3 pacientes del grupo con monoterapia se encontraron mutaciones en el gen de la proteasa que comprometían parcialmente la sensibilidad a LPV. En el grupo de tratamiento triple sólo un paciente presentó una mutación de resistencia a análogos (184V)<sup>4</sup>. En otro estudio no comparativo, de 39 pacientes que iniciaron el tratamiento con LPV/r en monoterapia, el 82% alcanzó el objetivo del estudio de presentar una carga viral inferior a 75 copias/mL, a las 48 semanas de tratamiento<sup>5</sup>. Los resultados de estos estudios no son concluyentes y se requerirían otros con más potencia para poder dar respuesta a esta cuestión. Por ello, actualmente no se recomienda el inicio del tratamiento con un solo fármaco.

Si bien el tratamiento de inicio con LPV/r parece no conseguir la eficacia de otros esquemas de tratamiento combinado igualmente cómodos y bien tolerados, la simplificación a monoterapia, reintroduciendo los fármacos acompañantes al LPV/r en caso de rebrote viral, ha demostrado una eficacia similar al tratamiento combinado tanto en ensayos como en la práctica clínica habitual<sup>3,6</sup>. La falta de adherencia es el mayor condicionante de los fracasos virológicos de esta pauta. Los pacientes tratados con LPV/r en monoterapia han mejorado su calidad de vida y reducido los efectos adversos, entre ellos la lipodistrofia<sup>7,8</sup>.

## A quién tratar

Por los argumentos antes mencionados, el tratamiento con LPV/r en monoterapia debe plantearse en tratamiento de simplificación.

En pacientes estables, con buena adherencia, cuyo tratamiento incluya un IP/r y dos análogos de nucleósido, la simplificación a monoterapia con LPV/r ha demostrado una eficacia similar al tratamiento combinado<sup>3</sup>. El objetivo del ensayo en el que se demostró esta eficacia era la proporción de pacientes con carga viral indetectable (inferior a 50 copias/mL) en la semana 48. En su diseño se preveía que si rebrotaba la carga viral en la rama de monoterapia, se podría reinducir con los análogos de nucleósidos. Pues bien, la proporción de pacientes sin fallo terapéutico fue del 94% en el grupo de monoterapia (de 6 pacientes en los que rebrotó la carga viral, 4 se reindujeron) frente a 90% en el de tratamiento triple ( $p=0,28$ ). En el análisis por intención de tratar, considerando las reinducciones como fallos, se consiguió la indetectabilidad en el 85% del grupo de monoterapia y 90% en el tratamiento triple ( $p=0,31$ ).

La eficacia fue similar. Los acontecimientos adversos fueron inferiores en el grupo de monoterapia y no hubo diferencia en cuanto a las anomalías de laboratorio<sup>3</sup>.

Si entendemos por simplificación el cambio de un esquema terapéutico antirretroviral que ha conseguido la supresión virológica por otro más sencillo que la mantenga, mejorando la calidad de vida, la adherencia al tratamiento y pueda prevenir o revertir algunos efectos adversos, el cambio de un tratamiento estándar con un IP/r y dos análogos a monoterapia con LPV/r cumple todos los criterios, con el valor añadido de ahorro económico por los fármacos no consumidos<sup>9</sup>. Esta estrategia se ha demostrado útil en la vida real<sup>6</sup>.

La toxicidad a largo plazo del TARV es un motivo de preocupación para el paciente y causa de cambios en el tratamiento. En caso de carga viral indetectable, la nueva pauta debe mejorar el efecto adverso y se puede añadir comodidad simplificándola. Se sabe que algunos síntomas crónicos se deben a toxicidad mitocondrial, relacionada con los análogos de nucleósidos<sup>10</sup>. En las recomendaciones sobre tratamiento antirretroviral de Gesida/PNS se afirma que se puede simplificar a LPV/r en monoterapia los pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con indetectabilidad viral durante más de 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por análogos de nucleósidos<sup>11</sup>. Algunos síntomas o hallazgos clínicos o de laboratorio que pueden atribuirse a esta toxicidad como fatigabilidad, neuropatías, citopenias, náuseas o pancreatitis son frecuentes en los pacientes que reciben TARV (Tabla 1). Es cierto que algunos fármacos facultativos «toleramos» estos síntomas como un mal menor cuando, posiblemente, podrían mejorar si eliminamos los fármacos prescindibles.

Otro tanto podría decirse de la prevención de efectos adversos que podrían aparecer con el tiempo y podrían evitarse eliminando análogos timidínicos (lipatrofia, microesteatosis hepática, deterioro de la función renal en diabéticos, hipertensos o tratados con fármacos nefrotóxicos)<sup>9</sup>.

Aunque se dispone de combinaciones de fármacos que, en pautas QD o BID, son capaces de conseguir el objetivo de bloquear completamente la replicación viral, se está

**TABLA 1. Situaciones en las que es posible simplificar un tratamiento estable a monoterapia con LPV/r\***

Síntomas/signos atribuibles a análogos de nucleósidos
Fatigabilidad
Náuseas
Lipatrofia
Alteraciones analíticas
Citopenias (anemia, leucopenia)
Elevación amilasa, lipasa
Hiperlactatemia
Comorbilidad
Hepatopatía (prevención microesteatosis)
Nefropatía
Osteopenia/osteoporosis
Polineuropatía
Miopatía
Deseo de simplificar
Evitar toxicidad aditiva o interacciones con otros fármacos (como anfotericina B, quimioterápicos, AINE, diuréticos, IECA, aminoglucósidos, penicilamina, aciclovir, sufadiazina, metadona, peg-interferón/ribavirina)

\* Véase texto

volviendo la vista a algunas estrategias como las de inducción-mantenimiento que pueden evitar el uso de fármacos que añadan toxicidad, reduciendo costes y sin comprometer opciones futuras de tratamiento para el paciente. Simplificar el tratamiento a un IP/r en monoterapia es una posibilidad dada su potencia y alta barrera genética. LPV/r lo ha conseguido y otros fármacos de ésta u otras familias puede que consoliden la monoterapia como una alternativa en el tratamiento antirretroviral.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido compensaciones económicas por participar en consultas de asesoría y charlas patrocinadas por el laboratorio fabricante de lopinavir.

### Referencias bibliográficas

1. Cooper DA, Emery S. Therapeutic strategies for HIV infection—time to think hard. *N Engl J Med* 1998; 339(18):1319-1321.
2. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A et al. Lopinavir/Ritonavir as Single-Drug Therapy for Maintenance of HIV-1 Viral Suppression: 48-Week Results of a Randomized, Controlled, Open-Label, Proof-of-Concept Pilot Clinical Trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):280-287.
3. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; 22(2):F1-F9.
4. 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(3):385-393.
5. Gathe JC, Yeh RF, Mayberry C, Nemecek J, Miguel B, Lipman BA et al. Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir suppresses plasma HIV-1 viral replication in HIV-1 naïve subjects: IMANI-2 48-week results. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract no. WEPEB034
6. Molto J, Santos JR, Negro E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2):436-439.
7. Spire B, Marcellin F, Cohen-Codar I, Flandre P, Boue F, Dellamonica P et al. Effect of lopinavir/ritonavir monotherapy on quality of life and self-reported symptoms among antiretroviral-naïve patients: results of the MONARK trial. *Antivir Ther* 2008; 13(4):591-599.
8. 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(2):234-240.
9. Arribas, F. Pulido, M. Norton, et al. 96 weeks pharmacoeconomic outcome of lopinavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-infected patients with previously suppressed viral load for at least 6 months. OK04-PharmECO análisis. 9th Internacional Congreso on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2008. Abstract no. P308.
10. Santos CE, Fuertes MA. Tratamiento antirretroviral y toxicidad mitocondrial. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(8):311-316.
11. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; (en prensa).