

Monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir como estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral en la práctica clínica

José Moltó^a y Bonaventura Clotet^{a,b}

^aFundación Lluita Contra la Sida. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

^bFundación IrsiCaixa. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Aunque las guías para el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) recomiendan el tratamiento con 3 fármacos antirretrovirales, la toxicidad de los fármacos, la complejidad de los tratamientos y los costes derivados de éstos hacen deseables otras alternativas terapéuticas. En este sentido, la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) como estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral en los pacientes infectados por el VIH, que mantienen la supresión de la replicación viral mientras reciben esquemas convencionales de tratamiento, ha demostrado ser una estrategia segura y presentar una toxicidad derivada menor de la exposición prolongada a los inhibidores de la proteasa análogos de los nucleósidos en diferentes ensayos clínicos. En esta revisión se resumen los principales resultados de diferentes estudios retrospectivos sobre la experiencia con la monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir. Práctica clínica diaria. Virus de la inmunodeficiencia humana.

Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in antiretroviral therapy in clinical practice

Although guidelines for the treatment of HIV-infected patients recommend triple drug antiretroviral therapy, because of the toxicity of these regimens, the complexity of treatment and its costs, other therapeutic options are desirable. Several clinical trials have shown that lopinavir/ritonavir (LPV/r) as a simplification strategy in antiretroviral therapy in HIV-infected patients who maintain suppression of viral replication while receiving conventional treatment regimens is safe and is associated

with less toxicity than that due to prolonged exposure to protease inhibitors and nucleoside analogs. The present review summarizes the main results of the various retrospective studies on LPV/r as a simplification strategy of antiretroviral therapy in daily clinical practice.

Key words: Lopinavir/ritonavir monotherapy. Daily clinical practice. HIV.

Introducción

Según las guías sobre el tratamiento de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) emitidas por las principales sociedades científicas, los esquemas de tratamiento antirretroviral (TAR) de elección consisten en la combinación de al menos 3 fármacos antirretrovirales que incluyan 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) o un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir^{1,2}. Mientras que el uso de estos esquemas de tratamiento en la práctica clínica se ha traducido en un descenso considerable en la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por el VIH³, la imposibilidad de lograr la erradicación del virus con los tratamientos actuales hace que el TAR deba mantenerse de por vida, lo que motiva que la toxicidad del tratamiento a largo plazo sea actualmente un aspecto de gran relevancia en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH.

Los ITIAN inhiben la polimerasa del ácido desoxirribonucleico mitocondrial humana y el tratamiento prolongado con estos fármacos puede interferir en la función mitocondrial normal y conducir a la aparición de algunos efectos secundarios no deseados, como es el caso de la neuropatía periférica, la miopatía, la pancreatitis, las alteraciones del perfil lipídico, la lipoatrofia, la esteatosis hepática o, en los casos más graves, acidosis láctica^{4,5}. Es por ello que en los últimos años se ha despertado un interés creciente acerca de la utilidad de diferentes estrategias encaminadas a reducir la exposición a esta familia de fármacos antirretrovirales.

Según muestran los resultados de ensayos clínicos recientes⁶, las interrupciones estructuradas del TAR pueden resultar en un aumento del riesgo de progresión de la enfermedad y de la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, estrategia que se descarta como una opción válida para ahorrar la toxicidad asociada al TAR. Por otra

Correspondencia: Dr. J. Moltó.
Fundación Lluita contra la Sida. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Carretera Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jmolto@flsida.org

parte, y partiendo de la base de que la aparición de lipoatrofia en los pacientes tratados únicamente con IP es excepcional⁷, y de que se han descrito mejoras en la lipoatrofia de los pacientes después de la interrupción de los ITIAN⁸, la monoterapia con IP puede ser un enfoque posible para el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH con lipoatrofia u otros efectos secundarios relacionados con los ITIAN.

El lopinavir es un fármaco IP del VIH con una elevada potencia antirretroviral intrínseca⁹. Tras administrar lopinavir potenciado con dosis bajas de ritonavir (LPV/r, Kaletra[®]), la concentración de lopinavir en plasma al final del intervalo posológico (concentración valle) excedió en más de 30 veces la concentración de fármaco necesaria para inhibir la replicación de las cepas virales *wild-type*⁹. Además, es excepcional la selección de mutaciones virales relacionadas con resistencia a los IP en los pacientes *naïve* que fracasan al tratamiento con LPV/r^{10,11}. Por ello, se ha hipotetizado que la monoterapia con LPV/r en los pacientes infectados por el VIH podría resultar de utilidad clínica con el fin de intentar evitar o paliar la toxicidad derivada de los ITIAN. En diferentes ensayos clínicos, se ha evaluado la utilidad de la monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación del TAR en los pacientes que mantienen la supresión de la replicación viral, mientras reciben tratamiento con esquemas convencionales que incluyen ITIAN¹²⁻¹⁴. Sin embargo, aunque sus resultados son prometedores, los resultados observados en ensayos clínicos bien controlados y realizados en poblaciones seleccionadas de pacientes no siempre son reproducibles en la práctica clínica habitual.

En esta revisión se resumen los resultados principales de diferentes estudios retrospectivos sobre la seguridad de la monoterapia con LPV/r en la práctica clínica.

El grupo del Hospital Chelsea and Westminster de Londres (Reino Unido) presentó los resultados de un estudio retrospectivo en el que describieron su experiencia con LPV/r en monoterapia en un grupo de 35 pacientes infectados por el VIH¹⁵. Se trataba de un grupo heterogéneo de pacientes, ya que en el momento del inicio de la monoterapia la carga viral era < 50 copias/ml en únicamente 13 de los pacientes incluidos. Los motivos que llevaron al cambio del tratamiento fueron principalmente para intentar mejorar la adherencia al tratamiento, en 19 pacientes, seguido de la existencia de efectos secundarios relacionados con los ITIAN, en otros 4 pacientes. Previamente al tratamiento con LPV/r en monoterapia, los pacientes habían recibido una mediana de 5 (rango 1-12) esquemas de TAR con anterioridad, y presentaban una mediana de 2 (0-5) mutaciones menores y de 0 (0-4) mutaciones mayores en el gen de la proteasa. Si se tiene en cuenta a los 28 pacientes de los que se disponía de datos durante el seguimiento, el 73% de los pacientes presentó un descenso de la carga viral plasmática de más de 1 log₁₀. Además, el 50% de los pacientes logró alcanzar la indetectabilidad de la carga viral en algún momento durante los 12 meses siguientes al inicio de la monoterapia, incluidos 3 de los 5 pacientes que presentaban alguna mutación mayor en el gen de la proteasa. Cabe destacar que la probabilidad de lograr la indetectabilidad de la carga viral durante el seguimiento fue mayor cuando la carga viral en el momento del cambio de tratamiento era < 50 copias/ml. En general, el incremento medio de linfocitos CD4 fue de 92 células/μl.

Sin embargo, como era esperable, este aumento fue mayor en los pacientes que alcanzaron la indetectabilidad de la carga viral durante el período de seguimiento (+115 células/μl), que en los que no lo hicieron (+73 células/μl). Finalmente, en cuanto al desarrollo de nuevas mutaciones de resistencia a los IP en los pacientes que fracasaron, de los 4 pacientes en los que se pudo comparar en genotipo previo a la monoterapia con el posterior al fracaso, un paciente no presentó nuevas mutaciones, 2 pacientes desarrollaron mutaciones menores o polimorfismos y un paciente desarrolló las mutaciones 20R/46I/50V en el gen de la proteasa.

En un segundo estudio, realizado en nuestra unidad¹⁶, se incluyó a 51 pacientes a los que se había prescrito monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación del TAR, entre enero de 2004 y diciembre de 2006, y de los que se disponía de un seguimiento de al menos 48 semanas. Anteriormente, se había tratado a los pacientes con una media ± desviación estándar de 8,6 ± 4,3 esquemas antirretrovirales. En el momento del cambio, todos los pacientes presentaban una carga viral < 50 copias/ml y casi tres cuartas partes de ellos se encontraban recibiendo LPV/r más 2 ITIAN. Se observó la existencia de alguna mutación en el gen de la proteasa viral relacionada con resistencia a los IP en 8 de los 13 pacientes, en los que se disponía de un genotipo viral previo, y 2 pacientes presentaban mutaciones mayores relacionadas con resistencia al lopinavir (82V en uno y 32I82V en otro). Únicamente 2 pacientes experimentaron fracaso virológico (carga viral > 50 copias/ml), por lo que la proporción de pacientes que mantuvo la indetectabilidad de la carga viral tras 48 semanas de seguimiento fue del 95% en el análisis por protocolo y de un 75% en el análisis por intención de tratar, en el que las pérdidas de seguimiento y los abandonos del tratamiento se consideraron como fracasos. Cabe destacar que ninguno de los 2 pacientes con fracaso virológico desarrolló mutaciones mayores en el gen de la proteasa relacionadas con resistencia al lopinavir, y que la carga viral volvió a ser indetectable tras reintroducir los mismos ITIAN que los pacientes tomaban previamente a la monoterapia. Durante el seguimiento, se observó un aumento significativo del recuento de linfocitos CD4 y una disminución significativa de los valores de triglicéridos séricos. Finalmente, en este estudio, se estimó que la simplificación del tratamiento con LPV/r en monoterapia se tradujo en un ahorro en el coste anual del TAR que fue de 30 a 8.218 euros por paciente.

Finalmente, los investigadores del Hospital Carlos III de Madrid han recogido los datos de una serie de 10 pacientes a los que se trató con LPV/r en monoterapia como única alternativa terapéutica, debido a la existencia de toxicidad grave por ITIAN y de los que se dispone de seguimiento¹⁷. Al igual que en el estudio anterior, todos los pacientes de esta serie presentaban una carga viral < 50 copias/ml previamente al inicio de la monoterapia, y el 40% ya se encontraba recibiendo TAR con esquemas que incluían LPV/r. Tras 10 meses de seguimiento, la carga viral permanece indetectable en 9/10 pacientes. Es más, según refieren los autores, la toxicidad secundaria a los ITIAN desapareció, incluso con una discreta mejoría de la lipoatrofia en 2 de los pacientes. El único paciente con fracaso virológico en esta serie fue el que presentaba un recuento menor de linfocitos CD4 en el momento del inicio

de la monoterapia (169 células/ μ l) y sólo había recibido TAR durante los 6 meses previos.

Aunque aún son escasos, los resultados de los trabajos presentados confirman los observados previamente en los ensayos clínicos, y muestran que la monoterapia con LPV/r —como estrategia de simplificación del TAR en los pacientes que mantienen la supresión de la replicación viral con esquemas de tratamiento convencionales— es una estrategia que puede ser válida para el tratamiento de determinados problemas asociados al tratamiento de la infección por el VIH, como son la dificultad para mantener una adherencia correcta al tratamiento o la aparición de toxicidades relacionadas con la exposición prolongada a los ITIAN, como es el caso de la lipoatrofia. Otros posibles escenarios clínicos en los que esta estrategia podría ser de gran valor son los constituidos por los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C que reciben tratamiento con interferón más ribavirina, con el fin de evitar la adición de toxicidades, o el de los pacientes tratados en países en desarrollo, en los que los costes derivados de los fármacos antirretrovirales pueden suponer una limitación para la generalización del TAR.

Como conclusión, puede afirmarse que la monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación del TAR es segura, no sólo en el contexto de los ensayos clínicos, sino también en la práctica clínica habitual. La población diana para el uso de esta estrategia estaría formada por los pacientes que mantienen la supresión completa de la replicación viral con esquemas de TAR convencionales, pero que presentan dificultades para mantener una adherencia correcta al tratamiento o toxicidades derivadas del uso de ITIAN.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Panel de expertos de GESIDA 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 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:32-53.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Parella F, Delaney K, Moorma A, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
- Brinkman K, Hofstede H, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS.* 1998;12:1735-44.
- Brinkman K, Smeitink J, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analog reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy related lipodystrophy. *Lancet.* 1999;354:1112-5.
- El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Babiker A, et al. CD4⁺ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.
- Van der Valk M, Gisolf E, Reiss P, Wit FW, Japour A, Weverling G, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-infection. *AIDS.* 2001;15:847-55.
- Murphy R, Zhang J, Hafner R, Shevitz A, Tashima K, Yarashaki K, et al. Peripheral and Visceral Fat Changes following a Treatment Switch to a Nonthymidine Analogue or Nucleoside-sparing Regimen in Patients with Peripheral Lipodystrophy: 48-week Final Results of ACTG A5110, a Prospective, Randomized Multicenter Clinical Trial. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, EEUU, Febrero 2006 [Abstract 755].
- 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.
- Conradie F, Sanne I, Venter W, Eron J. Failure of lopinavir-ritonavir (kaletra)-containing regimen in an antiretroviral-naive patient. *AIDS.* 2004;18:1084-5.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin J, Deeks S. Isolated lopinavir resistance after virologic rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS.* 2004;18:1965-6.
- Arribas J, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as a single-drug therapy for maintenance of HIV-1 suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, Prof.-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:280-7.
- Pulido F, Arribas J, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Eliás MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008;22:F1-9.
- Nunes E, Oliveira M, Almeida M, Pilotto JH, Ribeiro JE, Faulhaber JC, et al. 96-week efficacy and safety of simplification to single agent lopinavir/ritonavir regimen in patients suppressed below 80 copies/ml on HAART – The Kalm Study. 11th EACS. Madrid, España, Octubre 2007 [Abstract P7.5/04].
- Waters Lbalbeck S, Gazzard B, Nelson M. Kaletra monotherapy: a real life experience. XVI Internacional AIDS Conference. Toronto, Canadá, Agosto 2006 [Abstract THPE0132].
- 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;60:436-9.
- Valencia ME, Moreno V. De la investigación a la práctica clínica: uso de lopinavir/ritonavir en monoterapia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* (En prensa).