

Factores pronósticos de respuesta virológica en pacientes tratados con lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia

Ignacio Pérez Valero

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario la Paz. Madrid. España.

En 9 ensayos clínicos se ha analizado si el uso de la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir puede ser una alternativa válida al tratamiento antirretroviral triple. Cuatro de estos ensayos clínicos incluyeron un análisis de los factores de riesgo para fallo virológico. El estudio MONARK evaluó la monoterapia en pacientes *naïve*. El M03-613 evaluó la monoterapia tras un período de inducción con tratamiento triple. En el estudio de Sprinz et al y en los estudios OK se evaluó la monoterapia como mantenimiento de la supresión virológica. La eficacia de la monoterapia fue variable en función del escenario. En el escenario de inducción-mantenimiento los factores que se relacionaron con la aparición de fallo virológico fueron la adherencia subóptima y los valores de CD4 basales bajos. En el escenario de mantenimiento, fueron la adherencia subóptima, el nadir de CD4 y la hemoglobina baja. En pacientes *naïve*, el riesgo de fracaso aumentó en pacientes que no alcanzaron una carga viral menor de 400 copias/ml a las 4 semanas de iniciar el tratamiento y en los pacientes infectados por subtipos no-B (factor probablemente también relacionado con adherencia subóptima).

Palabras clave: Lopinavir potenciado con ritonavir. Monoterapia. Factores de riesgo.

Prognostic factors of virological response in patients treated with lopinavir/ritonavir monotherapy

Nine clinical trials have analyzed whether the use of lopinavir-ritonavir (LPV/r) monotherapy could be a valid alternative to triple antiretroviral therapy. Four of these clinical trials included an analysis of risk factors for virological failure. The MONARK study evaluated monotherapy in treatment-naïve patients. The M03-613 trial evaluated monotherapy after a period of induction therapy with triple combination antiretroviral therapy. The study by Sprinz et al and the OK studies evaluated

monotherapy as maintenance of virological suppression. The efficacy of monotherapy varied according to the scenario. In the scenario of induction-maintenance, the factors related to virological failure were suboptimal adherence and low baseline CD4 counts. In the scenario of maintenance, the factors related to virological failure were suboptimal adherence, nadir CD4 count and low hemoglobin. In treatment-naïve patients, the risk of virological failure increased in patients who did not achieve a viral load of less than 400 copies/ml 4 weeks after initiating treatment and in those infected with non-B subtypes (a factor that was probably also related to suboptimal adherence).

Key words: Lopinavir-ritonavir. Monotherapy. Risk factors.

Introducción

El objetivo actual del tratamiento antirretroviral es la supresión mantenida de la replicación viral. Para alcanzar este objetivo, las guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)¹, que consiste en la asociación de al menos 3 fármacos antirretrovirales. Desde que se emplea el TARGA, la mortalidad y la morbilidad asociadas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han reducido de forma drástica². Sin embargo, la necesidad de mantener este tratamiento de por vida se asocia con un coste sanitario alto y con la aparición de toxicidad a largo plazo. De los múltiples efectos adversos asociados al tratamiento antirretroviral, la lipoatrofia facial, normalmente asociada a pautas de tratamiento que incluyen el uso de nucleósidos, es posiblemente el más significativo de ellos y, en muchos casos, la causa de una mala adherencia al tratamiento³. Otros efectos adversos relevantes asociados con el TARGA son la toxicidad mitocondrial, la dislipemia y la acidosis láctica⁴.

En un intento de desarrollar tratamientos más económicos y con menos efectos adversos, algunos autores han ensayado el uso de los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados con ritonavir en monoterapia⁵⁻¹⁹. Los IP presentan una potente actividad antiviral intrínseca lo que, unido al aumento de la vida media y de la concentración plasmática que se induce al asociarse con ritonavir, hace que estos fármacos sean ideales para su uso en monoterapia²⁰⁻²². Las ventajas de conseguir el control virológico con un solo fármaco son evidentes: menos efectos adversos a largo plazo,

Correspondencia: Dr. I. Pérez Valero.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: ignacioperezvalero@gmail.com

reducción de costes y de interacciones medicamentosas. El tratamiento con IP potenciados en monoterapia ha demostrado una reducción de costes significativa respecto al TARGA^{9,12}. Igualmente, se ha asociado con una pérdida menor de grasa corporal periférica²³.

El IP potenciado que actualmente cuenta con una evidencia mayor para su uso en monoterapia es el lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r). Esta pauta terapéutica se ha ensayado como tratamiento de inducción en individuos *naïve*^{16,17}, como estrategia de mantenimiento en individuos que habían alcanzado la supresión virológica con TARGA^{8-10,12,14,19} o como tratamiento de inducción-mantenimiento en individuos *naïve*¹⁵. Aunque los resultados de la mayoría de estudios son prometedores, y en algunos casos han conseguido demostrar la no inferioridad del LPV/r en monoterapia respecto al TARGA^{9,10}, hay un número significativo de casos en los que este tratamiento no logra alcanzar la supresión virológica a largo plazo, especialmente cuando se emplea como tratamiento de inducción. Por ello, es necesario identificar los factores de riesgo asociados con la aparición de fallo virológico que permitan definir un grupo de individuos en los que el tratamiento con LPV/r pueda ser una alternativa válida al TARGA.

El grado de evidencia que se posee actualmente para identificar factores de riesgo asociados con la pérdida de supresión virológica es limitado. A continuación, vamos a revisar la evidencia documentada hasta el momento y, posteriormente, analizaremos si se dispone de los datos suficientes para poder realizar un perfil del individuo candidato a recibir LPV/r en monoterapia.

Descripción de la evidencia disponible

Estrategia de mantenimiento: en pacientes con una carga viral indetectable tratados con TARGA

*Estudio de Campo et al*⁸

Pequeño estudio piloto, no comparativo, que incluyó a 6 pacientes, nunca tratados, en los que se suprimió de forma exitosa la replicación viral, durante al menos 24 semanas, con un TARGA basado en LPV/r. El objetivo del estudio fue el mantenimiento de una carga viral (CV) < 400 copias/ml de forma sostenida durante 24 semanas. Dos de los 6 pacientes presentaron un fallo virológico que se relacionó en ambos casos con una adherencia baja. Ninguno de estos pacientes desarrolló mutaciones a los IP.

*Estudio de Pierone et al*¹²

Estudio piloto, prospectivo, que incluyó a 18 individuos tratados con un TARGA basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, *naïve* a IP y con supresión virológica mantenida (CV) < 75 copias/ml durante al menos 6 meses. Se definió como fallo virológico una CV > 400 copias/ml en 2 muestras consecutivas. De los 18 pacientes, 6 (34%) presentaron un fallo virológico. Una adherencia inferior al 80% se relacionó con la aparición de un fallo virológico en el 75% de los casos. Sin embargo, 2 de los pacientes con fallo virológico presentaron una adherencia superior al 85%. No se observó el desarrollo de resistencias a LPV/r.

*Estudio de Sprinz et al*¹⁹

Estudio piloto, prospectivo, que incluyó a 27 individuos suprimidos con un TARGA basado en LPV/r durante al menos 6 meses (CV < 40 copias/ml). La duración del estudio fue de 104 semanas. En 10 individuos se observó fallo de la supresión virológica (37%). Solo un individuo desarrolló resistencias a LPV/r. Los restantes 9 fueron suprimidos de nuevo con el TARGA que habían recibido previamente.

Este estudio incluyó un subestudio sobre los factores de riesgo asociados con la aparición de fallo virológico. En él, se incluyó el nadir de CD4, el valor basal de CD4, la CV mayor alcanzada por cada individuo, el tiempo con CV indetectable antes del inicio de la monoterapia, el número de tratamientos antirretrovirales previos y los polimorfismos del CYP3A4 y del CYP3A5. No se encontraron diferencias en ninguno de los parámetros analizados entre individuos con supresión virológica e individuos con fallo virológico. El único parámetro que mostró una tendencia no significativa (p = 0,08) fue el tiempo que el individuo permaneció con CV con TARGA antes de iniciar la monoterapia (25,5 semanas para el grupo con fallo virológico, y 48 semanas para los individuos sin fallo virológico).

Estudio KALMO^{14,18}

Este ensayo clínico, abierto, incluyó a 60 individuos con supresión virológica mantenida (CV < 80 copias/ml) durante al menos 6 meses, sin datos previos de fallo virológico previo y con unos CD4 basales > 100 células/μl. Los voluntarios se aleatorizaron 1:1 a continuar con TARGA o cambiar a LPV/r. El objetivo fue el mantenimiento de la supresión virológica (CV < 80 copias/ml) a la semana 96. Seis individuos en el brazo de la monoterapia (20%) presentaron pérdida de la supresión virológica, que se resolvió tras reintroducir el TARGA en todos ellos. No se observaron mutaciones en el gen de la proteasa. Este estudio no cuenta con un análisis propio de los factores de riesgo que se asociaron con la pérdida de supresión virológica.

Estudios OK y OK 04^{9,10}

Los factores de riesgo asociados con la pérdida de supresión virológica en los pacientes incluidos en estos 2 estudios los analizaron de forma conjunta sus autores en el CROI del 2007²⁴. Los autores optaron por un análisis conjunto de ambos estudios, al ser su diseño casi idéntico. Se trata de 2 ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, en los que se comparaba la eficacia (CV < 500 copias/ml a las 48 semanas) de LPV/r en monoterapia con la eficacia de un TARGA basado en LPV/r en pacientes con supresión virológica (CV < 50 copias/ml), durante al menos 6 meses, en pacientes sin evidencia de fallo terapéutico previo con algún IP. El análisis incluyó a 121 individuos en monoterapia (21 del estudio OK y 100 del estudio OK04). Del análisis se excluyó a 4 individuos por pérdida de seguimiento (1 del OK y 3 del OK04) y otro fue censurado por cambio del tratamiento asignado, sin que en él se observara pérdida de la supresión virológica. A las 48 semanas, 15 individuos presentaron una pérdida de la supresión virológica. Los factores de riesgo asociados con el fallo virológico se analizaron mediante un modelo de riesgo proporcional de COX univariante y multivariante (tabla 1). En el modelo univa-

TABLA 1. Diferencias entre los principales factores de riesgo relacionados con la pérdida de supresión virológica en los estudios OK

	Sin fallo virológico	Con fallo virológico	p
Número de pacientes	106	15	
CD 4 basales (células/ml), media	519	403	0,09
Nadir CD4, HR < 100 (células/ml), media	115	62	0,03
CV de ARN de VIH-1 máxima (copias/ml), media	230.650	343.070	0,54
Meses en TARGA con CV < 50 copias/ml, media	20	11	0,04
≥ 2 visitas con olvidos en la semana previa	25%	60%	0,01
Hemoglobina basal (HR reducción 1 mg/dl) (g/dl), media	14,9	13,9	0,01

ARN: ácido ribonucleico; CV: carga viral; HR: *hazard ratio*; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

riante, un período menor con carga viral indetectable antes de iniciar la monoterapia, una peor adherencia auto-documentada por el individuo en los ítems del cuestionario GEMMA y unos valores basales inferiores de hemoglobina se asociaron con un riesgo mayor de pérdida de supresión virológica.

En el estudio multivariante, el riesgo de fallo virológico fue 6,3 veces superior en los individuos no adherentes que en los adherentes. El nadir de CD4 también se asoció en este análisis con la pérdida de supresión virológica. Los individuos con un nadir de CD4 inferior a 100 células/μl presentaron 4,1 veces más riesgo de fallo virológico que los individuos con un nadir de CD4 superior a 100 células/μl. Igualmente, se encontró relación entre unos valores de hemoglobina bajos y la pérdida de supresión virológica.

Estrategia de inducción-mantenimiento

Estudio M03-613 de Cameron et al¹⁵

Estudio aleatorizado, diseñado para comparar la eficacia en 155 individuos *naïve* con una CV > 1.000 copias/ml y sin evidencia de resistencias a los IP, de una estrategia de inducción con TARGA basado en LPV/r y mantenimiento con LPV/r en monoterapia, después de alcanzar la supresión virológica mantenida (CV < 50 copias/ml en 3 ocasiones consecutivas tras la semana 24), con la eficacia de una estrategia clásica de TARGA basado en efavirenz. Se incluyó a 104 individuos en el grupo de LPV/r y a 51 individuos en el de efavirenz. El objetivo del estudio fue evaluar la supresión virológica mantenida (CV < 50 copias/ml) a las 96 semanas. Se consideró como fallo virológico la determinación consecutiva de 2 CV > 50 copias/ml. El 48% de los individuos en monoterapia con LPV/r y el 61% de los individuos tratados con un TARGA basado en efavirenz lograron mantener la supresión virológica al terminar el estudio. Se consiguió simplificar el tratamiento en 92 de los 104 individuos tratados con un TARGA basado en LPV/r. Se realizó el seguimiento de estos individuos durante una media de 68 semanas.

El ensayo clínico M0-613 incluyó un subestudio que analizó los factores predictores de la pérdida de supresión virológica. En él se consideró como fallo virológico todo paciente con una CV > 50 copias/ml, confirmada o no confirmada si se siguió de una pérdida de seguimiento. La reinducción exitosa con TARGA se ignoró en un intento de investigar los factores predictores del fallo viro-

lógico, con independencia de su desenlace. En este subestudio, se analizaron datos demográficos, valores basales de CV, valores basales de CD4 y la adherencia. La adherencia se analizó mediante un sistema de encuestas a los individuos, y se clasificó en alta o baja a partir de la pérdida o no de dosis. Para este análisis, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de COX. Se excluyó del análisis a 4 pacientes que presentaron una CV > 50 copias/ml en el momento del paso a monoterapia. La adherencia informada por los pacientes fue del 97,4%, la cual se relacionó con el recuento de la medicación ($p < 0,05$). Se confirmó un fallo virológico en 32 individuos (CV > 50 copias/ml) y de ellos 12 presentaron una CV > 500 copias/ml. En el análisis multivariante, la adherencia se mostró como el principal factor de riesgo de pérdida de supresión virológica. Los individuos con al menos una dosis perdida presentaron un riesgo 2,7 veces superior de fallo virológico que los pacientes adherentes ($p = 0,01$). Otro factor que mostró asociación con la pérdida de supresión virológica fue el valor basal de CD4. Los individuos que mantuvieron una respuesta viral sostenida presentaron un valor basal medio de CD4 de 235 células/μl, en contraposición con las 169 células/μl de los individuos no respondedores. El análisis mostró una disminución del riesgo de fallo virológico del 17% por cada aumento del valor basal de CD4 de 50 células/μl ($p = 0,01$). Ni la edad, ni el sexo, ni la raza, ni los valores basales de CV demostraron ser factores de riesgo en el estudio multivariante después de ajustar por valor basal de CD4 y adherencia. La adherencia y el valor basal de CD4, aunque no mostraron su asociación con el fracaso virológico entendido como una CV > 500 copias/ml, mostraron una relación marginal con éste ($p = 0,07$ y $p = 0,06$). El estudio incluyó una estimación del tiempo hasta la pérdida de la supresión virológica en función de la adherencia y los CD4 basales (fig. 1).

Tratamiento de pacientes *naïve*

IMANI-2¹⁷

Estudio piloto diseñado para valorar la eficacia de LPV/r como tratamiento de pacientes *naïve*. Incluyó a 39 pacientes infectados por el VIH *naïve*, sin evidencia de resistencias a IP. Se definió como fallo virológico la demostración de al menos CV > 75 copias/ml durante un período de 48 semanas. Seis de los 39 individuos (15,3%) presentaron un fallo virológico. En 5 de ellos, se asoció con fallos de adhe-

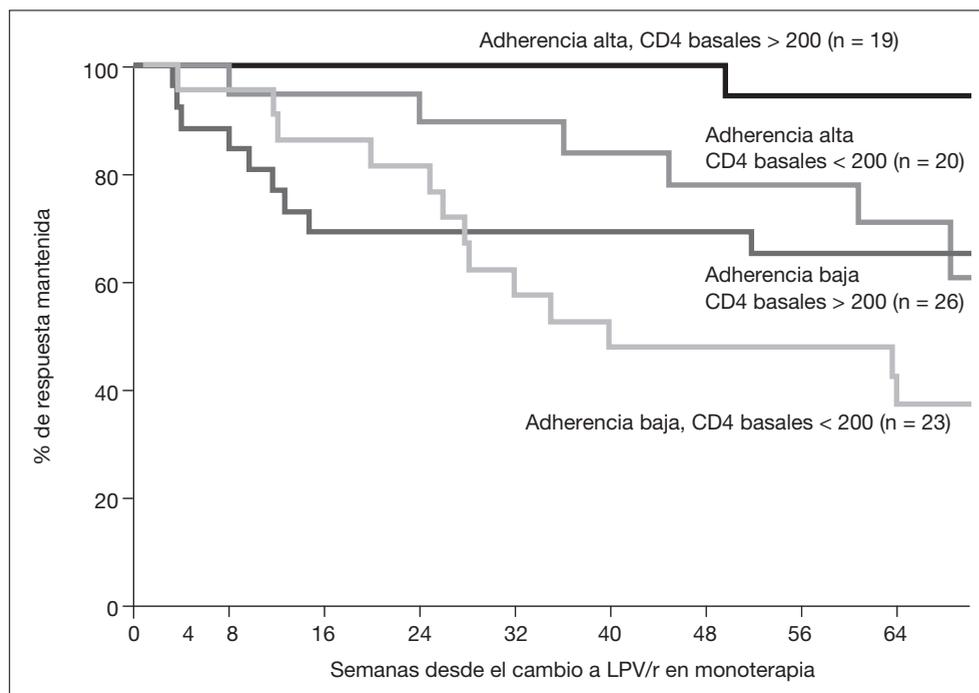


Figura 1. Estudio M03-613. Tiempo hasta la pérdida de supresión virológica en función de la adherencia y el valor basal de CD4. LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir.

rencia. Cuatro de los 6 individuos alcanzaron de nuevo la supresión virológica con TARGA basado en LPV/r.

MONARK¹⁶

Ensayo clínico piloto, prospectivo, comparativo y aleatorizado, diseñado para valorar la eficacia de LPV/r en monoterapia frente a un tratamiento triple basado en LPV/r. Incluyó durante 96 semanas a 136 individuos *naïve*, 83 en el grupo de la monoterapia y 53 en el grupo del TARGA, con una CV < 100.000 copias/ml y unos CD4 basales > 100 células/µl. Se definió como fallo virológico una disminución de la CV a la semana 4 de menos de un log₁₀, como una CV > 400 copias/ml a la semana 24 o como un aumento de la CV mayor de un log₁₀, confirmado a los 14 días, tras alcanzar una CV < 400 copias/ml. Cincuenta y tres de los 83 individuos (64%) incluidos en el grupo de la monoterapia

alcanzaron el criterio de valoración del estudio (CV < 400 copias/ml a las 24 semanas y CV < 50 copias/ml en la semana 48) por 40 de 53 (75%) en el grupo control. Tres individuos desarrollaron resistencias a LPV/r en el grupo de LPV/r en monoterapia.

En el EACS del 2007, Flandre et al²⁵ presentaron un subestudio de factores de riesgo asociados con la pérdida de la supresión virológica. Se compararon el sexo, la edad, la CV basal, el CD4 basales, el ácido desoxirribonucleico (ADN) basal, el subtipo de VIH, el descenso de la CV a la semana 1, 2 y 4, el porcentaje de individuos con una CV < 400 copias/ml en la semana 1, 2 o 4, el porcentaje de individuos con una CV < 50 copias/ml en la semana 1, 2 y 4, concentración de LPV/r en cada visita y adherencia entre los 53 individuos que alcanzaron los objetivos y los 13 individuos que desarrollaron un fallo virológico (tabla 2).

TABLA 2. Diferencias entre los principales factores de riesgo relacionados con la pérdida de supresión virológica en el estudio MONARK

Factores de riesgo	Sin fallo virológico (n = 53)	Con fallo virológico (n = 13)
CV de ARN del VIH-1 basal (log copias/ml), media	4,38	4,54
Reducción de ARN del VIH-1 (log copias/ml), semana 1	1,07	0,54
Reducción de ARN del VIH-1 (log copias/ml), semana 2	1,7	1,7
Reducción de ARN del VIH-1 (log copias/ml), semana 4	1,99	1,96
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml, semana 1	16%	0%
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml, semana 2	49%	15%
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml, semana 4	70%	31%
Subtipo (B frente a no-B)	87 frente a 67%	13 frente a 33%
CD 4 basales (células/ml), media	235	223

ARN: ácido ribonucleico; CV: carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En el estudio univariante, un subtipo de VIH no B ($p = 0,05$), una CV > 400 copias/ml a la semana 2 ($p = 0,02$) y 4 ($p = 0,01$) y una CV basal mayor se asociaron con la aparición de fallo virológico. En el estudio multivariante, sólo un subtipo de VIH no B (*odds ratio* [OR] = 6,36 [1,4-28,9]) y una CV > 400 copias/ml a la semana 4 (OR = 7,59 [1,65-34,8]) se asociaron con la aparición de fallo virológico.

Análisis de la evidencia publicada

Son limitados los ensayos clínicos que han incluido un subanálisis de los factores de riesgo asociados a la aparición de fallo virológico^{19,24-26}. La mayoría de ellos incluyeron a un número de individuos pequeño, lo que pudo ser una limitación a la hora de identificar los factores de riesgo implicados, por una posible falta de potencia estadística. A continuación, analizamos la evidencia de la que disponemos en los distintos escenarios en los que se ha ensayado el tratamiento con LPV/r en monoterapia.

LPV/r en monoterapia como estrategia de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento es el escenario en el que tiene un más interés identificar los factores de riesgo asociados con el fallo virológico. La demostración de la no inferioridad de LPV/r en monoterapia en el estudio OK04 hace que sea plausible el uso de este tratamiento en la práctica clínica habitual, en algunos casos seleccionados, sin exponer al paciente a un riesgo elevado, ya que en la mayoría de casos en que este tratamiento ha fracasado no se ha demostrado la aparición de resistencias a LPV/r y se ha podido controlar la replicación viral añadiendo de nuevo al tratamiento 2 análogos de los nucleósidos. Conocer los factores implicados en la pérdida de la supresión viral puede permitir al clínico valorar a priori las posibilidades de éxito de la monoterapia con LPV/r. Son 2 los estudios que han encontrado factores de riesgo asociados a la monoterapia de mantenimiento: el ensayo de Sprinz et al¹⁹, que no mostró ningún resultado positivo por el escaso número de individuos incluidos, y el subanálisis conjunto de los resultados de los estudios OK y OK04²⁴.

La adherencia subóptima, definida como la ausencia de al menos una toma en la semana anterior a cada visita en al menos 2 visitas, fue el principal factor de riesgo encontrado. Se asoció con un riesgo 6 veces superior de pérdida de la supresión virológica en los individuos incluidos en los estudios OK²⁴. Por tanto, el candidato ideal para recibir LPV/r en monoterapia de mantenimiento sería un individuo con tasas altas de adherencia a un TARGA basado en LPV/r. Hay 2 aspectos importantes acerca de la adherencia que deben analizarse: *a*) la forma en que se midió la adherencia, y *b*) si la importancia de la adherencia es mayor en los individuos en monoterapia que en los individuos que reciben TARGA. En respuesta al primer aspecto, aunque la adherencia se midió con un sistema indirecto (el cuestionario GEMMA), creemos improbable que el método elegido pueda haber interferido con los resultados obtenidos, al tratarse de un método altamente correlacionado con los resultados obtenidos con un sistema electrónico de seguimiento de la toma de la medicación²⁷. Sobre el segundo aspecto, hay evidencia de que la adherencia subóptima se asocia con una tasa de pérdida mayor de la supresión

virológica^{28,29}. Boffito³⁰ demostró que el olvido de una dosis de LPV/r en una pauta BID (2 veces al día) se asociaba en un 81% de los individuos estudiados con unas concentraciones del fármaco inferiores a la concentración mínima inhibitoria de la replicación viral. Por ello, es lógico pensar que, en ausencia de otros fármacos con una vida media larga como los análogos que puedan mantener la supresión virológica, el riesgo de aparición de un fallo virológico debe ser superior con la monoterapia que con el TARGA. Sin embargo, no hay ningún estudio que haya corroborado esta hipótesis.

Otro factor que ha demostrado ser importante a la hora de seleccionar a individuos para un tratamiento con LPV/r en monoterapia de mantenimiento es el nadir de CD4²⁴. Los resultados de los estudios OK demostraron la existencia de un riesgo de fallo virológico 4 veces superior en los individuos con un nadir de CD4 < 100 células/ μ l. En estos individuos, el riesgo de fallo virológico es significativo, aunque, teniendo en cuenta el riesgo bajo de iniciar la monoterapia con LPV/r de mantenimiento, estaría indicado iniciar un tratamiento de prueba con un seguimiento atento de la eficacia y, en caso de observarse un repunte virológico, reiniciar los análogos de los nucleósidos. La asociación entre un nadir de CD4 bajo y la aparición de un fallo virológico podría explicarse por la existencia de un deterioro irreversible de la respuesta inmunitaria frente al VIH³¹.

El último factor que de forma inesperada se relacionó con la aparición de un fallo virológico fueron los valores de hemoglobina al iniciar la monoterapia²⁴. Se excluyó que las diferencias observadas fuesen resultado de otros factores de confusión, como, por ejemplo, el tipo de nucleótidos empleados en la inducción. Los valores de hemoglobina inferiores se relacionaron con una proporción mayor de fallos virológicos, siempre dentro de rangos de normalidad. Por tanto, es difícil indicar el valor de este resultado a la hora de establecer el perfil del candidato a recibir LPV/r en monoterapia de mantenimiento. Hay datos que apoyan que los valores bajos de hemoglobina podrían reflejar unos índices de replicación del virus en los "santuarios"³²⁻³⁴.

Un factor que a priori pareció relacionarse con la aparición de un fallo virológico, y que terminó siendo dependiente de la adherencia, fue el tiempo de supresión virológica mantenida antes de la simplificación a LPV/r en monoterapia²⁴. Aunque la adherencia sea la causa última de la asociación, este factor podría desempeñar un papel importante a la hora de seleccionar a individuos con un perfil adecuado para iniciar un tratamiento de mantenimiento con LPV/r en monoterapia, ya que nos va a permitir controlar un factor no siempre fácil de valorar, como es la adherencia. No está claramente establecido cuál debe ser el tiempo que debe permanecer un individuo suprimido de forma eficaz con TARGA antes de iniciar la monoterapia. Los resultados de los estudios OK indican un período mínimo de 6 meses.

LPV/r en monoterapia como estrategia de inducción-mantenimiento

La estrategia de inducción-mantenimiento y la estrategia de mantenimiento son muy similares. Su principal diferencia radica en que en la primera se controla el período anterior al inicio de la monoterapia. Por tanto, es razonable pensar que los factores de riesgo asociados con un fallo virológico deberían ser también similares. El subanálisis

sis de los resultados del estudio M03-613 presentado por Campo et al²⁶ confirmó esta hipótesis. Los 2 parámetros que en el estudio multivariante se asociaron con la aparición de fallo virológico en monoterapia fueron la adherencia subóptima, definida como al menos una dosis perdida de LPV/r y el valor basal de CD4. La adherencia subóptima en el estudio M03-613, al presentar un punto de corte más exigente, incluyó como no adherentes a un número superior de individuos que en los estudios OK. Por ello, parece normal que el riesgo de fallo virológico en los individuos con una adherencia subóptima sea aproximadamente la mitad que en éstos.

Aunque desde un punto de vista conceptual no es exactamente lo mismo el nadir de CD4 que el valor de CD4 antes de iniciar el tratamiento, en los individuos *naïve* ambos datos son comparables. Se estableció que el valor basal de CD4 que permitía diferenciar a los individuos con un riesgo mayor de fallo virológico de los individuos con un riesgo menor de fallo virológico, se situaba en las 200 células/ μ l. Este resultado, similar al encontrado en el análisis de los estudios OK, indica el empleo de LPV/r en monoterapia de mantenimiento en individuos con nadires de CD4 por encima de 100 células/ μ l, aunque, como hemos indicado previamente, el riesgo bajo de aparición de resistencias evidenciado hace que el inicio de un tratamiento de prueba con supervisión atenta por parte del clínico en individuos con un nadir de CD4 inferior a 100 células/ μ l no entrañe un riesgo alto para el paciente y, por tanto, sea una opción válida incluso en este caso.

LPV/r en monoterapia para el tratamiento de pacientes *naïve*

La única evidencia de la que disponemos es la presentada por Flandre et al²⁵ a partir de los datos del estudio MONARK. El principal factor que se asoció con el fallo virológico fue la ausencia de una respuesta virológica temprana, entendida como una CV < 400 copias/ml a las 4 semanas. El 90% de los individuos con una CV < 400 copias/ml en la semana 4 mantuvieron la supresión virológica con la monoterapia durante todo el estudio. La ausencia en la discusión del MONARK de una explicación para este hallazgo, y el desconocimiento de si se trata de un efecto propio de la monoterapia o de un efecto observado también en el grupo de individuos tratados con TARGA, nos dificulta establecer una hipótesis causal. Indicamos que este hecho podría reflejar a los individuos con una adherencia mayor al tratamiento. En el caso de que se diseñasen nuevos estudios con LPV/r en monoterapia en sujetos *naïve*, sería interesante utilizar este parámetro como objetivo intermedio del estudio. El otro factor que se asoció el fallo virológico fue la presencia de un subtipo no B del VIH. Mientras el subtipo B es el predominante en los países desarrollados, los subtipos no B son más frecuentes en el África subsahariana. Los pacientes infectados por subtipos no B incluidos en el MONARK presentaron un perfil demográfico distinto al de los del subtipo B. El número de inmigrantes fue superior en el grupo de pacientes infectados por subtipos no B, y la adherencia fue inferior en estos individuos respecto a los infectados con subtipos B. Por ello, como ya apuntaron los autores del estudio, es probable que el riesgo atribuible a los subtipos no B se debiera a factores de confusión, como por ejemplo la adherencia.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha colaborado con el Dr. J.R. Arribas López y el Dr. F. Pulido Ortega en la presentación de algunos de los resultados publicados de los ensayos clínicos OK y OK04.

Bibliografía

- Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2008. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_Roster_Fin_Disc_2008.pdf
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
- Duran S, Saves M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS.* 2001;15:2441-4.
- Falco V, Rodriguez D, Ribera E, Martínez E, Miro JM, Domingo P. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838-46.
- Kahlert C, Hupfer M, Wagels T, Bueche D, Fierz W, Walkerv UA, et al. Ritonavir boosted indinavir treatment as a simplified maintenance «mono»-therapy for HIV infection. *AIDS.* 2004;18:955-7.
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T, et al. The role of compartment penetration in PI-monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS.* 2007;21:1309-15.
- Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. *JAMA.* 2006;296:806-14.
- Campo RE, Lalanne R, Tanner TJ, Jayaweera DT, Rodriguez AE, Fontaine L, et al. Lopinavir/ritonavir maintenance monotherapy after successful viral suppression with standard highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2005;19:447-9.
- 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;40:280-7.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008;22:F1-9.
- Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44:417-22.
- Pierone G Jr, Mieras J, Bulgin-Coleman D, Kantor C, Shearer J, Fontaine L, et al. A pilot study of switch to lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy. *HIV Clin Trials.* 2006;7:237-45.
- Pulido F, Delgado R, Perez-Valero I, González-García J, Miralles P, Arranz A, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:1359-61.
- Nunes E, Oliveira M, Almeida M, Pilotto JH, Ribeiro JE, Faulhaber JC, et al. 48-week efficacy and safety of simplification to single agent lopinavir/ritonavir regimen in patients suppressed below 80 copies/ml on HAART - the KALMO study. In: XVI IAC. Toronto, Canada; 2006 [Abstract TUAB0103].
- 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.
- 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;22:385-93.
- Gathe J, Yeh R, 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. In: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sidney, Australia; July, 2007. Disponible en: <http://hepatitisandhiv.net/2007icr/ias/pdf/IAS-Gathe.pdf>
- Nunes E, Oliveira M, Almeida M, Pilotto J, Ribeiro J, Faulhaber J, 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 KALMO study. In: 11th EACS. Madrid, Spain; October, 2007 [Abstract P7.5/04].

19. Sprinz E, Bay MB, Lazzaretti RK, Jeffman MW, Mattevi VS. Lopinavir/ritonavir monotherapy as maintenance treatment in HIV-infected individuals with virological suppression: results from a pilot study in Brazil. *HIV Med.* 2008;9:270-6.
20. Bongiovanni M, Bini T, Adorni F, Meraviglia P, Capetti A, Tordato F, et al. Virological success of lopinavir/ritonavir salvage regimen is affected by an increasing number of lopinavir/ritonavir-related mutations. *Antivir Ther.* 2003;8:209-14.
21. Marcelin AG, Affolabi D, Lamotte C, Mohand HA, Delaugerre C, Wirden M, et al. Resistance profiles observed in virological failures after 24 weeks of amprenavir/ritonavir containing regimen in protease inhibitor experienced patients. *J Med Virol.* 2004;74:16-20.
22. Molla A, Korneyeva M, Gao Q, Vasavanonda S, Schipper PJ, Mo HM, et al. Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat Med.* 1996;2:760-6.
23. Cameron D, Silva B, Arribas J, Pulido F, Katner H, Wikstrom K, et al. Significant sparing of peripheral lipotrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. In: 14th CROI. Los Angeles - California [Abstract 44LB]; February, 2007.
24. Pulido F, Arribas J, González-García J, Lopez-Aldeguer J, Domingo P, Estrada V, et al. Risk Factors for Loss of Virological Suppression at 48 Weeks in Patients Receiving Lopinavir/Ritonavir Monotherapy in two Clinical Trials Comparing LPV/r Monotherapy vs Triple Therapy with LPV/r (OK and OK04 Trials). In: 14th CROI. Los Angeles, USA; February, 2007 [Abstract 513].
25. Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Chaix ML, Horban A, Girard PM, et al. Prognostic Factors of Virological Success in Antiretroviral-naïve Patients Receiving LPV Monotherapy in the MONARK trial. In: 11th EACS. Madrid, Spain; 2007.
26. Campo R, Da Silva BA, Cotte L, Gathe J, Gazzard B, Hicks C, et al. Predictors of Loss of Virologic Response in Subjects Who Deintensified to Lopinavir/ritonavir Monotherapy After Achieving Plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL on Lopinavir/ritonavir Plus Zidovudine/lamivudine. In: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Los Angeles, California; 2007.
27. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Callazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS.* 2002;16:605-13.
28. Wolbers M, Opravil M, Von Wyl V, Hirschel B, Furrer H, Cavassini M, et al. Predictors of optimal viral suppression in patients switched to abacavir, lamivudine, and zidovudine: the Swiss HIV Cohort Study. *AIDS (London, England).* 2007;21:2201-7.
29. Dragsted UB, Mocroft A, Vella S, Viard JP, Hansen AE, Panos G, et al. Predictors of immunological failure after initial response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected adults: a EuroSIDA study. *J Infect Dis.* 2004;190:148-55.
30. Boffito M. Pharmacokinetics (PK) of atazanavir/ritonavir (ATV/r) once daily (OD) and lopinavir/ritonavir (LPV/r) twice daily (BD) and OD over 72 hours following drug intake cessation. In: Eleventh European AIDS Conference. Madrid. Abstract LBPS 7/4; 2007.
31. Wainberg MA, Clotet B. Review: immunologic response to protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy: a review. *AIDS Patient Care STDS.* 2007;21:609-20.
32. Shah S, Smith CJ, Lampe F, Youle M, Johnson MA, Phillips AN, et al. Haemoglobin and albumin as markers of HIV disease progression in the highly active antiretroviral therapy era: relationships with gender. *HIV Med.* 2007;8:38-45.
33. Nacoulma EW, Some Y, Tieno H, Diallo I, Zoungrana A, Bougnounou R, et al. Haematological parameters evolution during the antiretroviral therapy of HIV infected patients in Burkina-Faso. *Bull Soc Pathol Exot.* 2007;100:271-4.
34. Kowalska JD, Mocroft A, Blaxhult A, Colebunders R, van Lunzen J, Podlekareva D, et al. Current hemoglobin levels are more predictive of disease progression than hemoglobin measured at baseline in patients receiving antiretroviral treatment for HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1183-8.