

# Lopinavir potenciado con ritonavir en monoterapia para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana Tipo 1: emergencia de resistencias

Rafael Delgado

Laboratorio de Microbiología Molecular. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**El tratamiento con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) en monoterapia ha demostrado ser una alternativa eficaz, sobre todo en el mantenimiento de pacientes con tratamiento de combinación y supresión virológica prolongada. La monoterapia con LPV/r se asocia con un número mayor de episodios de viremia de nivel bajo, en comparación con el tratamiento de combinación, sin que en la mayoría de los casos se hayan detectado mutaciones de resistencia. La incidencia de aparición de mutaciones mayores de resistencia en los estudios OK piloto y OK04 ha sido muy baja: 0,51 por 100 pacientes-año, y ha estado relacionada principalmente con las mutaciones en posiciones 46, 54 y 82, que no han afectado a otras opciones terapéuticas. La contribución de mutaciones de resistencia de nivel bajo a la pérdida de control virológico parece limitada y, en todo caso, no parece diferente de lo observado para el tratamiento de combinación, aunque este fenómeno deberá estudiarse en ensayos más amplios a largo plazo.**

**Palabras clave:** VIH. Lopinavir. Monoterapia. Mutaciones de resistencia.

Lopinavir/ritonavir monotherapy for the treatment of HIV-1 infection: the emergence of resistance

**Treatment with lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy has been shown to be an effective alternative, especially in the maintenance of patients previously treated with combination therapy and prolonged virological suppression. LPV/r monotherapy is associated with a greater number of low-level viremia episodes than combination therapy, without resistance mutations being detected in the majority of patients. The incidence of the development of major resistance mutations in the OK pilot**

**and OK04 studies was very low: 0.51 per 100 patients-year, and was mainly related to mutations in positions 46, 54 and 82, which have not compromised other therapeutic options. The contribution of low-level resistance mutations to loss of virological control seems small, and no different from that observed in combination therapy. However, this phenomenon should be studied in larger, long-term trials.**

**Key words:** HIV. Lopinavir. Monotherapy. Resistance mutations.

## Introducción

Los primeros intentos para reducir el número de fármacos necesarios para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) han tenido resultados muy limitados<sup>1-3</sup>. La demostración reciente de la eficacia de la monoterapia (MT) con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) en estrategias de inducción de mantenimiento<sup>4,5</sup> hace necesaria el estudio del desarrollo de resistencias a LPV/r en esta nueva situación y evaluar si el umbral para la aparición de resistencias es comparable al observado con el tratamiento de combinación.

## Resistencia a LPV/r

La resistencia en el tratamiento del VIH-1 emerge cuando los valores en sangre del compuesto son demasiado bajos para controlar la replicación, pero suficientemente altos para ejercer presión selectiva en las mutantes resistentes<sup>6</sup>. Una de las propiedades más interesantes de LPV/r es que presenta una barrera genética alta para el desarrollo de resistencias y una farmacocinética muy poco favorable a la selección de mutantes resistentes<sup>7,8</sup>. En pacientes *naïves* en tratamiento de combinación, el fallo virológico se debe generalmente a la falta de cumplimiento y no a la inducción de mutaciones de resistencia, que es un acontecimiento verdaderamente excepcional, aunque recientemente se han comunicado algunos casos<sup>9,10</sup>. Por otra parte, en el tratamiento de rescate es necesaria la acumulación de un número relativamente alto de mutaciones para que se reduzca de forma significativa la respuesta virológica<sup>11,12</sup>. Parece que hay 2 patrones de

Correspondencia: Dr. R. Delgado.  
Laboratorio de Microbiología Molecular. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Avenida de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: rdelgado.hdoc@salud.madrid.org

mutaciones en la proteasa del VIH relacionadas con el desarrollo de resistencia a LPV/r. En el primero, se observan mutaciones en las posiciones 46, 54 y 82<sup>11</sup>, y, en el segundo, las mutaciones se producen en las posiciones 32, 47, 50 y 76<sup>13,14</sup>. Los cambios en la posición 82 reducen la actividad de LPV/r por un factor de 2 y de 10 si se acompaña de cambios en el codón 54. La acción combinada de mutaciones en las posiciones 46, 54 y 82, reduciría la sensibilidad por un factor de más de 50 veces<sup>15,16</sup>. Las mutaciones I47V e I47A se relacionan con resistencia a LPV/r en tratamiento de rescate, y cuando se asocian a la V32I pueden reducir la sensibilidad de LPV/r por un factor de 50 veces<sup>9</sup>. La mutación L76V se ha descrito más recientemente asociada a una disminución de la sensibilidad a LPV/r y otros inhibidores de la proteasa (IP)<sup>17,18</sup>. Otras mutaciones relacionadas con pérdida de sensibilidad a LPV/r en menor grado son: I84V, G48V y L90M, así como las accesorias L24I, L33F, F53L y T91S. Recientemente, un algoritmo basado en el impacto de las diferentes mutaciones en la respuesta virológica en una cohorte de 792 pacientes encontró que las posiciones con una asociación más fuerte con la reducción en la actividad de LPV/r fueron: 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 y 84, con un peso mayor de los cambios en las posiciones 54 y 82<sup>8</sup>.

## Experiencias previas en monoterapia con LPV/r

Aparte de los estudios Only Kaletra (OK), se dispone de información limitada sobre el desarrollo de resistencia en tratamiento con LPV/r en MT. El grupo de Pierone (AIDS Research and Treatment Center of the Treasure Coast, Fort Pierce [Florida, Estados Unidos]) ha comunicado su experiencia en 2 grupos pequeños de pacientes sometidos a MT con LPV/r<sup>19,20</sup>. El primer grupo consiste en una cohorte retrospectiva de 15 pacientes pretratados, que pasan a tratarse con LPV/r en MT. El segundo grupo es un estudio prospectivo de 18 pacientes con supresión virológica con una combinación basada en un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINAN) que se sustituye por LPV/r en MT. Cinco de estos 33 pacientes (3 del grupo retrospectivo y 2 del prospectivo) presentaron fallo virológico durante el seguimiento (media de 38 semanas). A pesar de una viremia mantenida de 4 y 138 semanas, respectivamente, no se detectaron mutaciones de resistencia en 2 pacientes del grupo retrospectivo. El tercero de estos pacientes presentó A71V a la semana 50 de viremia y en la 65 se le añadió la mutación I54V, lo que supone una pérdida de sensibilidad a LPV/r en el ensayo fenotípico de 5,7 veces (*fold change*). Los 2 pacientes con viremia en el grupo prospectivo no presentaron mutaciones mayores para IP.

En el estudio Abbott M03-613<sup>21</sup>, se aleatorizó a 155 pacientes *naïve* para antirretrovirales a recibir zidovudina/lamivudina más efavirenz (n = 51) o LPV/r (n = 104). Cuando se alcanzó el valor de < 50 copias/ml de VIH-1 en 3 meses consecutivos entre las semanas 24 y 48, a 92 pacientes de este último grupo se les retiraron los nucleósidos y se mantuvieron con LPV/r en MT durante 96 semanas. En el análisis por intención de tratar, el 48% del grupo de LPV/r MT y el 61% del grupo de efavirenz mantenían cargas virales < 50 copias/ml a la semana 96. De los

12 pacientes en el grupo de LPV/r en MT que presentaron fallo virológico (carga viral [CV] > 500 copias/ml), en 3 se detectaron mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa que no estaban presentes en la muestra basal: uno de los casos presentó en la semana 40 las mutaciones M46L y V82A en el gen de la proteasa y la K219Q y K103N en el gen de la transcriptasa inversa (el genotipo basal detectó la K219Q, lo que podría indicar infección inicial con una cepa resistente). Otro paciente presentó en la semana la mutación L90M en la proteasa y la M41L, D67N, V118I, L210W, T215Y y Y188L en la transcriptasa (en el genotipo basal una vez analizado se detectaron Y181C, L210W, T215Y, K219N, lo que igualmente indica infección previa con una cepa resistente). En el tercer caso, se detectó la mutación M46I en la semana 36, sin que estuviese presente en la muestra previa al inicio del tratamiento. Los datos de resistencia de este estudio han sido controvertidos (p. ej., sin antecedente de exposición a efavirenz, la detección de K103N en la semana 40 y no en la muestra basal es difícil de explicar); sin embargo, podrían indicar que la presencia de mutaciones de resistencia previas, como marcador potencial de multiresistencia, debería de tenerse en cuenta a la hora de plantearse la instauración de la MT con LPV/r.

Una situación biológica diferente la constituyen los estudios de pacientes *naïve* que comenzaron tratamiento directamente con LPV/r en MT. En el estudio Monark<sup>22,24</sup> se aleatorizó a 136 pacientes infectados por el VIH-1, subtipos B y no B (36%), sin resistencias previas basales a recibir tratamiento de combinación (53) o LPV/r MT (83). De los pacientes que recibieron LPV/r en MT se realizaron estudios de genotipado en 32 de ellos hasta la semana 96 de seguimiento. En 17 casos, se apreció algún cambio con respecto al genotipado basal no relacionado con resistencia a IP; sin embargo, en 5 casos se identificaron las mutaciones siguientes: M46I y L63P (semana 40), L76V (semana 44), I13V, M46I y L76V (semana 62), L10F y V82A (semana 76) y L76V (semana 90). Llamativamente, los 3 casos con L76V pertenecían a pacientes infectados por el VIH-1 subtipo CRF02\_AG. La mutación L76V es relativamente rara y se ha descrito asociada al 2,7% de fracasos con diferentes combinaciones de IP<sup>17</sup>. Recientemente, se han comunicado algunos casos en las que parece relacionada con resistencia a LPV/r, sobre todo asociada a la M46I<sup>15,18</sup>.

Otros estudios con estrategias diferentes de LPV/r en MT, como el IMANI-2<sup>25</sup> o el KALMO<sup>26</sup>, que ya se han revisado en esta monografía, no han encontrado evidencia de resistencia en un seguimiento y un número limitado de pacientes en MT (30 y 39, respectivamente).

## Experiencia en los estudios OK

En los estudios OK piloto<sup>4,27</sup> y OK04<sup>5</sup>, un total de 188 pacientes han recibido tratamiento con LPV/r en MT después de inducción con tratamiento de combinación: 21 aleatorizados a MT en el estudio OK piloto, 100 originalmente aleatorizados a MT en el OK04 y 67 pacientes pertenecientes también al estudio OK04 que, por protocolo, cambiaron a MT después de recibir tratamiento de combinación durante 2 años. El seguimiento combinado de todos los pacientes supone 395 pacientes-año. La eficacia

global de la MT con LPV/r se resume en un porcentaje del 84,6% de los pacientes con carga viral plasmática de VIH-1 < 50 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento (análisis por intención de tratar, reinducciones igual a fallo, intervalo de confianza [IC] del 95%, 78,6-89,52%)<sup>28</sup>. En el estudio OK piloto, de los 21 pacientes originalmente aleatorizados a LPV/r en MT, 14 mantienen supresión virológica a los 4 años de seguimiento. Durante este tiempo, se realizó estudio de genotipado en 9 muestras de 5 pacientes, 4 de los cuales pertenecían al grupo de MT<sup>27</sup>. No se identificaron mutaciones de resistencia en ninguna de las muestras. En el estudio OK04, el grupo de tratamiento con LPV/r en MT presentó igualmente más episodios de viremia de nivel bajo, en comparación con los controles, y consecuentemente se realizaron un número mayor de estudios de genotipado. En los pacientes aleatorizados a MT, los factores de riesgo que se correlacionaron significativamente con la pérdida de control virológico en un análisis multivariante fueron la adherencia subóptima al tratamiento, un valor basal bajo de hemoglobina y un nadir de CD4 < 100 células/ $\mu$ l<sup>29</sup>. A los 2 años de seguimiento, se realizaron estudios de genotipificación en 16 pacientes del grupo de MT y 4 en el grupo control con tratamiento de combinación<sup>30</sup>. En 2 pacientes de cada grupo, MT y combinación, se detectaron mutaciones mayores asociadas a resistencia para IP. A continuación se describen los 2 casos con mutaciones de resistencia a IP en el grupo de LVP/r en MT.

La primera paciente (fig. 1) presentó un repunte a la semana 16 de MT con las mutaciones en el gen de la proteasa L10F y M46I. Después de la reintroducción de los nucleósidos, se consiguió de nuevo control virológico, aunque se produjo un nuevo repunte, esta vez con la combinación L10F, M46I, y V82A/V, a la que posteriormente se añadió la mutación L74V en el gen de la transcriptasa. Después del cambio de tratamiento a saquinavir potenciado con ri-

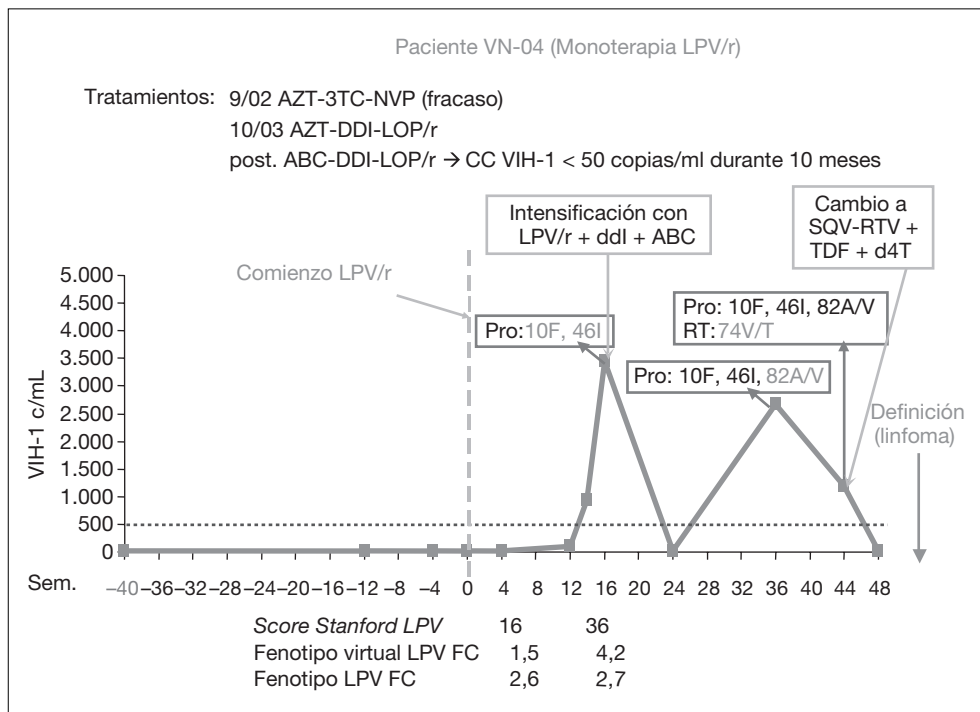
tonavir más tenofovir y estavudina (SQV/r-TDF-d4T) se consiguió la supresión virológica, aunque la paciente falleció por una recurrencia de un linfoma no hodgkiniano. El segundo paciente (fig. 2) presentó viremia de grado bajo (< 500 copias/ml) durante 12 semanas. En la semana 48 (508 copias/ml) se detectaron las mutaciones I54V, V77I y V82A, por lo que se cambió el tratamiento a saquinavir potenciado con ritonavir más tenofovir y emtricitabina (SQV/r-TDF-FTC), con lo que se consiguió la supresión virológica de forma estable. El perfil de mutaciones detectadas en estos 2 pacientes no afectaba a la actividad de otros IP en el análisis genotípico (fig. 3) o fenotípico (fig. 4)<sup>31</sup>. Por las características del diseño del estudio, no es posible disponer de un genotipo basal de los pacientes y, aunque es poco probable por los criterios de inclusión, no se puede excluir completamente la eventualidad de mutaciones pre-existentes.

La mayor parte de los casos de pérdida de control virológico en los pacientes con LPV/r en MT en los estudios OK no se asoció a mutaciones de resistencia y pudo controlarse con refuerzo de la adherencia o reintroducción de los nucleósidos<sup>4,5</sup>. Combinando toda la experiencia de los estudios OK piloto y OK04, el riesgo estimado de mutaciones de resistencia en los pacientes simplificados a LPV/r en MT es de 0,51 por 100 pacientes-año (IC del 95%, 0,06-1,82 por 100 pacientes-año)<sup>28</sup>.

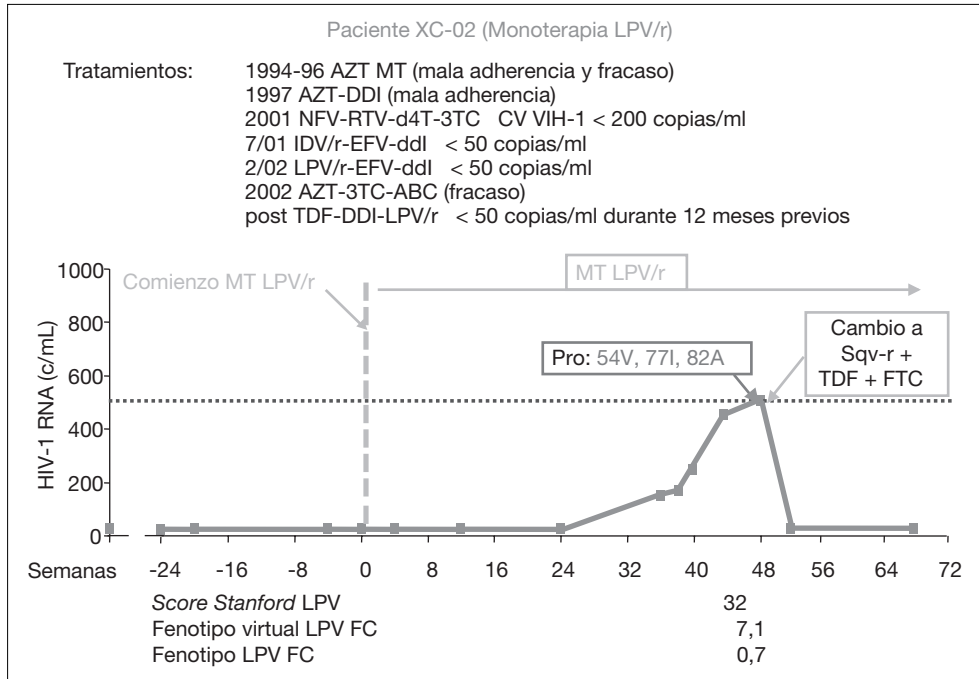
En la tabla 1 se resumen los hallazgos de mutaciones de resistencia en los diferentes estudios clínicos y sus características.

### Utilización de nuevas herramientas para la detección de variantes minoritarias

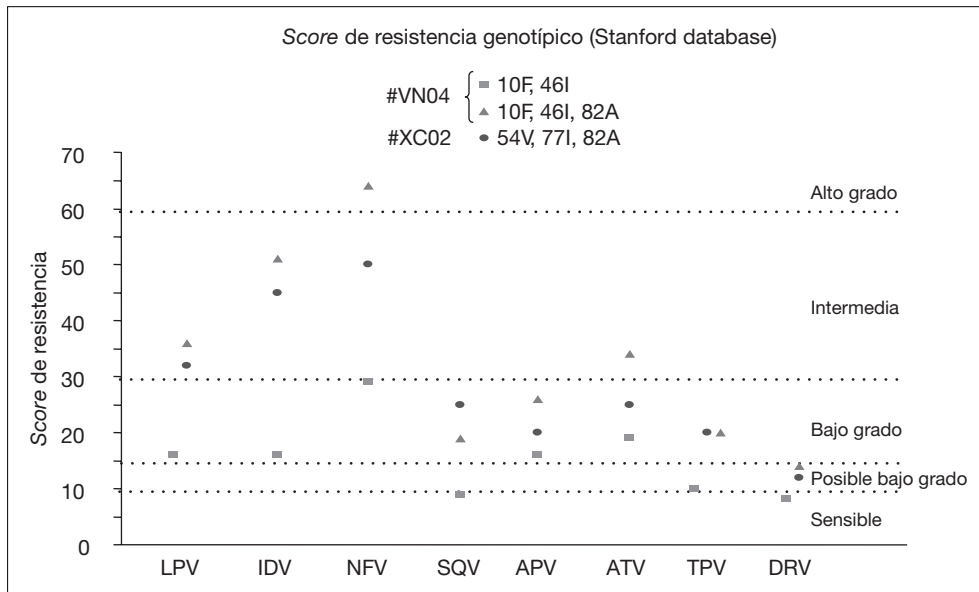
Un aspecto de creciente interés en el estudio de la resistencia a antirretrovirales es el de la relevancia biológica



**Figura 1.** Estudio OK04. Evolución virológica del paciente VN-04. 3TC: abacavir; AZT: zidovudina; CV: carga viral; d4T: estavudina; DDI: didanosina; ddl: delavirdina; FC: Fold change; LPV: lopinavir; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; NVP: nevirapina; SQV: saquinavir; SQV/r: saquinavir potenciado con ritonavir; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2.** Estudio OK04. Evolución virológica del paciente XC-02. 3TC: amivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; CV: carga viral; d4T: estavudina; DDI: didanosina; ddl: delavirdina; IDV: indinavir; IDV/r: indinavir potenciado con ritonavir; FTC: emtricitabina; LPV: lopinavir; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; MT: monoterapia; NFV: nefavirenz; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; SQV/r: saquinavir potenciado con ritonavir; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 3.** Estudio OK04. Perfil de sensibilidad a inhibidores de la proteasa de las cepas con mutaciones de resistencia en el grupo de lopinavir potenciado con ritonavir MT según el análisis genotípico de Stanford Database. APV: amprenavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; NFV: nefavirenz; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir.

de las mutaciones de resistencia que se encuentran en proporciones bajas y no se detectan por los métodos convencionales de secuenciación poblacional<sup>32-34</sup>. En general, se estima que es necesario un grado de representación de al menos un 20-25% para detectar una mutación en el conjunto de las secuencias circulantes, por lo que se han propuesto una serie de técnicas con más sensibilidad para el estudio de las poblaciones resistentes minoritarias, como la reacción en cadena de la polimerasa específica del alelo<sup>35</sup>, la pirosecuenciación *ultra-deep* o la secuenciación de genomas únicos (SGS/SGA)<sup>33,36</sup>. En el estudio OK 2004, se ha empleado la tecnología de SGS para analizar la presencia de mutaciones minoritarias en los pacientes con repuntes, con un grado de sensibilidad general del 5%<sup>37</sup>.

Además de una sensibilidad mayor, una ventaja interesante de este procedimiento, al disponer de secuencias completas, es poder establecer la relación entre las diferentes mutaciones detectadas dentro de un mismo genoma (acoplamiento). De los 15 episodios de viremia (CV > 500 copias/ml) ocurridos hasta la semana 48, se pudieron analizar 13 por SGS, con un total de 517 secuencias analizadas (rango 4-47). En el grupo concreto de MT, se detectó mediante SGS la presencia minoritaria de 2 mutaciones mayores a IP. En el primer caso, se detectó M46I a nivel bajo en un paciente con repunte y genotipo convencional sensible y, en otro caso, la mutación V82A en frecuencia baja, pero asociada en el mismo genoma a M46I, que sí era mayoritaria. La contribución de estas mutaciones presen-

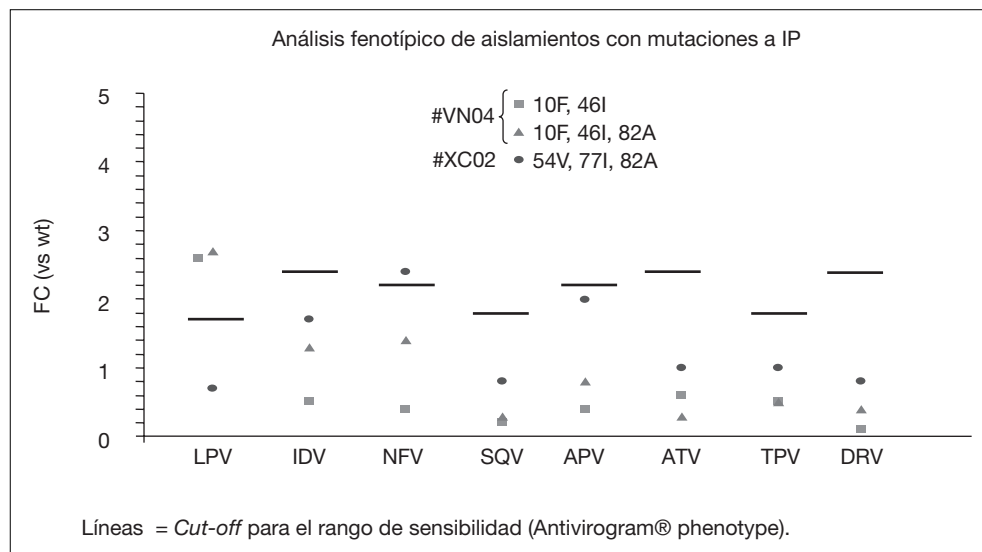


Figura 4. Estudio OK04. Perfil de sensibilidad a inhibidores de la proteasa (IP) de las cepas con mutaciones de resistencia en el grupo de lopinavir potenciado con ritonavir MT por análisis fenotípico (Antivirogram®). APV: amprenavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; IDV: indinavir; LPV: lopinavir; NFV: nefavirenz; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir. Las líneas corresponden a cut-off para el rango de sensibilidad (Antivirogram® phenotype).

TABLA 1. Resumen de las mutaciones de resistencia encontradas en los estudios con monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r)

Estudio	OK	OK04	KALMO	Pierone	M03-613	MONARK	IMANI-2
Características	Aleatorizado, controlado, piloto	Aleatorizado, controlado	Aleatorizado, controlado	No controlado	Aleatorizado, controlado	Aleatorizado, controlado	No controlado
Tratamiento previo	TARGA sin fallo a IP 2 Nucs + LPV/r > 1 mes < 50 copias/ml > 6 meses	TARGA sin fallo a IP 2 Nucs + LPV/r > 1mes < 50 copias/ml > 6 meses	TARGA sin fallo < 50 copias/ml > 6 meses	Naïve a IP 2 Nucs + ITINAN < 75 copias/ml	Naïve AZT/3TC + LPV/r y 3 CV < 50 copias/ml entre semanas 24-48	Naïve CV < 105 copias/ml CD4 > 100 µl	Naïve Sin resistencias basales a IP
N.º pacientes en MT con LPV/r	21	100	30	18	92	83	39
Seguimiento	4 años	3 años	2 años	48 semanas	2 años	2 años	48 semanas
Resistencias	No	2 pacientes <sup>a</sup> : 46I <sup>b</sup> 54V-82A	No	No	3 pacientes 46L-82A <sup>c</sup> 90M <sup>d</sup> 46I	5 pacientes: 46I-63P 76V <sup>e</sup> 13V-46I-76V <sup>e</sup> 10F-82A 76V <sup>e</sup>	No
Comentarios		*Un paciente adicional 46I por SGS ** +82A minoritaria por SGS			Algunas de las mutaciones en RT en a y b detectadas en muestra basal Sospecha de infección previa con cepa resistente	Los 3 casos con 76V pertenecientes a VIH-1 CRF02-AG.	

3TC: amivudina; AZT: zidovudina; IP: inhibidor de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; MT: monoterapia; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup>Un paciente adicional 46I por SGS.

<sup>b</sup>+82A minoritaria por SGS.

<sup>c</sup>+RT 219Q-103N.

<sup>d</sup>+RT 41L-67N-118I-210W-215Y-188L.

Algunas de las mutaciones en RT en <sup>c</sup> y <sup>d</sup> detectadas en muestra basal. Sospecha de infección previa con cepa resistente.

<sup>e</sup>Los 3 casos con 76V pertenecientes a VIH-1 CRF02-AG.

tes en proporciones minoritarias a la pérdida de control virológico es difícil de evaluar en este número reducido de casos. El primero de los casos necesitó reinducción de los

nucleósidos por 2 CV consecutivas > 500 copias/ml. En el segundo caso, ya comentado (fig. 1), la mutación V82A apareció en una muestra posterior durante un repunte vi-

rológico, ya con tratamiento combinado y con disminución de la sensibilidad a LPV/r. Sin embargo, los resultados de este estudio preliminar detectaron por SGS mutaciones mayores y secundarias en proteasa en igual proporción en los 2 grupos de pacientes (tratados con MT o con tratamiento triple).

## Conclusiones

El tratamiento de mantenimiento con LPV/r en MT ha demostrado ser una alternativa eficaz, sobre todo para los pacientes en supresión virológica previa prolongada con tratamiento de combinación. En los pacientes en MT con LPV/r, se observa un número mayor de episodios de viremia de grado bajo, sin que en la mayoría de los casos se detecten mutaciones de resistencia.

Por el momento, no están totalmente claras las vías que pueden conducir a resistencia durante la MT con LPV/r, al menos en algunos casos podrían estar en relación con mutaciones preexistentes y/o la utilización de LPV/r MT como estrategia de primera línea.

La incidencia de aparición de mutaciones mayores de resistencia en los estudios OK piloto y OK04 ha sido muy baja (0,51 por 100 pacientes-año) y ha estado relacionada principalmente con las mutaciones en posiciones 46, 54 y 82, que no han afectado a otras opciones terapéuticas. La contribución de mutaciones de resistencia de grado bajo no parece diferente de lo observado con el tratamiento de combinación y, en todo caso, deberá estudiarse a largo plazo en ensayos más amplios.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido honorarios por conferencias y fondos para investigación de Abbott.

## Bibliografía

- Havilr 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.
- 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. *Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. N Engl J Med.* 1998;339:1269-76.
- 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.
- 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, 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:F1-F9.
- Kempf DJ. Ritonavir and Lopinavir/ritonavir. En: Taylor JB, Triggler DJ, editors. *Comprehensive medicinal chemistry II.* Vol. 8. Oxford: Elsevier; 2007.
- Carrillo A, Stewart KD, Sham HL, Norbeck DW, Kohlbrenner WE, Leonard JM, et al. In vitro selection and characterization of human immunodeficiency virus type 1 variants with increased resistance to ABT-378, a novel protease inhibitor. *J Virol.* 1998;72:7532-41.
- King MS, Rode R, Cohen-Codar I, Calvez V, Marcelin AG, Hanna GJ, et al. Predictive genotypic algorithm for virologic response to lopinavir-ritonavir in protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3067-74.
- Friend J, Parkin N, Liegler T, Martin JN, Deeks SG. Isolated lopinavir resistance after virological rebound of a ritonavir/lopinavir-based regimen. *AIDS.* 2004;18:1965-6.
- 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.
- Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K, et al. Identification of Genotypic Changes in Human Immunodeficiency Virus Protease That Correlate with Reduced Susceptibility to the Protease Inhibitor Lopinavir among Viral Isolates from Protease Inhibitor-Experienced Patients. *J Virol.* 2001;75:7462-9.
- Mo HM, King MS, King K, Molla A, Brun S, Kempf DJ. Selection of resistance in protease inhibitor-experienced, human immunodeficiency virus type 1-infected subjects failing lopinavir- and ritonavir-based therapy: Mutation patterns and baseline correlates. *J Virol.* 2005;79:3329-38.
- Parkin NT, Chappey C, Petropoulos CJ. Improving lopinavir genotype algorithm through phenotype correlations: novel mutation patterns and amprenavir cross-resistance. *AIDS.* 2003;17:955-61.
- Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, Ruiz L, Petropoulos CJ, Frost SD, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. *AIDS.* 2002;16:1009-17.
- Rhee SY, Taylor J, Wadhwa G, Ben Hur A, Brutlag DL, Shafer RW. Genotypic predictors of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:17355-60.
- Rhee SY, Liu T, Ravela J, Gonzales MJ, Shafer RW. Distribution of human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase mutation patterns in 4,183 persons undergoing genotypic resistance testing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3122-6.
- De Mendoza C, Garrido C, Corral A, Zahonero N, Soriano V. Prevalence and impact of HIV-1 protease mutation L76V on lopinavir resistance. *AIDS.* 2008;22:311-3.
- Nijhuis M, Wensing AMJ, Bierman W, De Jong D, Van Rooyen WJM, Kagan R, et al. A novel genetic pathway involving L76V and M46I leading to lopinavir/r resistance. *Antiviral Therapy.* 2007;12:S140.
- 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.
- Pierone G, Mieras J, Kantor C, Bulgin-Coleman D, Shearer J, Fontaine L, et al. Genotypic and Phenotypic Resistance Observations among Patients with Viremia while on Lopinavir/Ritonavir Monotherapy. 47th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy), Washington DC: 2004. [Abstract h183].
- 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-naive HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22:385-93.
- Ghosn J, Delaugerre C, Chaix ML, Flandre P, Galimand J, Cohen-Codar I, et al. Week 96 final analysis of resistance mutations in protease gene and in cleavage site of Gag protein for patients failing on a first-line lopinavir/ritonavir single-drug regimen in the Monark Trial. *Antiviral Therapy.* 2008;13:A139.
- Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, Dellamonica P, Raffi F, Juger H, et al. Protease gene mutations in a trial comparing first-line lopinavir/ritonavir monotherapy to lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine (MONARK Trial). *Antiviral Therapy.* 2007;12:S84.
- Gathe J, Yeh R, Mayberry C. Single-agent Therapy with Lopinavir/ritonavir Suppresses Plasma HIV-1 Viral Replication in HIV-1 Naive Subjects: IMA-NI-2 48-Week Results. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention Sydney, Australia, July 2007.
- Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, Pilotto J, Ribeiro J, Faulhaber J, et al. 96-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on HAART-the KalMo study. 11th EACS, Madrid, Spain, October 2007 [Abstract P7.5/04].
- Pulido F, Delgado R, Perez-Valero I, Gonzalez-Garcia 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.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir-ritonavir (LPV/r) monotherapy (MT) for maintenance of viral suppression: Combined analysis of 3 different cohorts from 2 clinical trials. *AIDS.* 2008 [En prensa].
- Pulido F, Perez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk Factors for Loss of Virological Suppression in Patients Receiving Lopi-

- navir-Ritonavir Monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antiviral therapy*. 2008 [En prensa.]
30. Pulido F, Delgado R, Arranz A, Rubio R, Pasquau J, Ocampo A, Portilla J, et al. Three year Efficacy of Lopinavir/ritonavir Monotherapy in the OK04 Trial. 48 th FCAAC, Washington DC, 2008 [Abstract H-1240].
  31. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Cabrero E, Pasquau J, Portilla J, et al. Drug Resistance Outcomes At 48 Weeks In The OK04 Trial: A Comparative Trial of Single-Drug Maintenance Therapy with Lopinavir/Ritonavir vs Triple Therapy with Lopinavir/Ritonavir. 14th CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection) Los Angeles, CA 2007 [Abstract 638].
  32. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2004;351:229-40.
  33. Halvas EK, Aldrovandi GM, Balfe P, Beck IA, Boltz VF, Coffin JM, et al. Blinded, multicenter comparison of methods to detect a drug-resistant mutant of human immunodeficiency virus type 1 at low frequency. *J Clin Microbiol*. 2006;44:2612-4.
  34. Palmer S, Kearney M, Maldarelli F, Halvas EK, Bixby CJ, Bazmi H, et al. Multiple, linked human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations in treatment-experienced patients are missed by standard genotype analysis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:406-13.
  35. Johnson J. Clinical Implications of Low-frequency HIV-1 Variants. 14th CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection) Los Angeles, CA 2007 [Abstr 61].
  36. Johnson JA, Li JF, Wei X, Lipscomb J, Bennett D, Brant A, et al. Simple PCR assays improve the sensitivity of HIV-1 subtype B drug resistance testing and allow linking of resistance mutations. *PLoS ONE*. 2007;2: e638.
  37. McKinnon JE, Delgado R, Arribas JR, Pulido F, Mellors JW. More Frequent Detection of Lopinavir Resistance by Single Genome Sequencing at Virologic Failure of Lopinavir/Ritonavir Maintenance Therapy in the OK04 Study. XVII International HIV Drug Resistance Workshop, Sitges, Junio 2008.