



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral de inicio

María José Rolón, María Inés Figueroa, Omar Sued y Pedro Cahn*

Fundación Huesped, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Palabras clave:

Lopinavir/ritonavir
Terapia dual
Nuevas estrategias

La combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) o con un inhibidor de la proteasa (IP) ha sido el tratamiento antirretroviral (TAR) de elección por más de 17 años, según la evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados y de datos epidemiológicos. Entre los temas sin resolver se destacan la toxicidad causada por los ITIAN, particularmente los análogos timidínicos, y la posibilidad de resistencia cruzada que puede afectar a tratamientos subsiguientes. Con la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales, de mayor comodidad posológica y menor toxicidad, se han comenzado a evaluar estrategias innovadoras como la biterapia para el TAR de inicio en pacientes vírgenes de tratamiento ARV, con el objetivo de prevenir la toxicidad a largo plazo y favorecer la adherencia al tratamiento. Si bien hay resultados alentadores, algunas combinaciones no han mostrado resultados satisfactorios. Las estrategias con resultados favorables hasta la fecha se observaron con regímenes basados en lopinavir/ritonavir (LPV/r) 2 veces al día, los estudios PROGRESS (LPV/r + raltegravir) y GARDEL (LPV/r + lamivudina) y con la combinación de darunavir y raltegravir (estudio NEAT 001), aunque en este último estudio se observó una mayor tendencia (estadísticamente no significativa) de fallo virológico en la rama dual. Los mismos fundamentan el uso de regímenes ahorradores de ITIAN con 2-3 agentes totalmente activos para los pacientes VIH+ vírgenes de TAR de gran actividad. Estudios recientes aportaron evidencias para el uso de regímenes ahorradores de ITIAN en pacientes infectados por VIH con fracaso a su primer TAR basado en ITINAN. Esta revisión se limitará a las estrategias innovadoras basadas en LPV/r en TAR de inicio.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lopinavir/ritonavir in new initial antiretroviral treatment strategies

ABSTRACT

Keywords:

Lopinavir/ritonavir
Dual therapy
New strategies

According to evidence from randomized controlled trials and epidemiological data, the antiretroviral treatment (ART) of choice has consisted of the combination of 2 nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) plus 1 non-nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) or a protease inhibitor (PI) for more than 17 years. There are several unresolved issues, notably the toxicity associated with NRTI, especially thymidine analogs, and the possibility of cross resistance, which may affect subsequent treatment. The development of new antiretroviral drugs with simpler dosing regimens and lower toxicity has led to evaluation of innovative strategies such as dual therapy for initial ART in treatment-naïve, with the aim of preventing long-term toxicity and increasing treatment adherence. Despite encouraging results, some combinations have proven unsatisfactory. The strategies with favorable results to date consist of twice-daily lopinavir/ritonavir (LPV/r)-based regimens, those in the PROGRESS (LPV/r + raltegravir) and GARDEL (LPV/r + lamivudine) trials, and the combination of darunavir and raltegravir (NEAT 001 trial), although the latter observed a higher tendency (statistically nonsignificant) to virological failure in the dual combination arm. These trials were based on the use of NRTI-sparing regimens consisting of 2-3 fully-active agents for highly-active ART in treatment-naïve HIV-positive patients. Recent studies provide evidence supporting the use of NRTI-sparing regimens in HIV-infected patients with failure to an initial NNRTI-based ART regimen. The present review will discuss only LPV/r-based innovative strategies in initial ART regimens.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.cahn@huesped.org.ar (P. Cahn).

Introducción

La terapia combinada con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) o un inhibidor de la proteasa (IP) se mantiene por más de 10 años, basada en evidencia derivada de estudios aleatorizados controlados y de datos epidemiológicos^{1,2}. Entre los temas sin resolver destacan la toxicidad causada por los ITIAN, particularmente los análogos timidínicos, y la resistencia cruzada entre los ITIAN causadas por la emergencia de las mutaciones asociadas a timidina cuando se utiliza esta familia de fármacos³.

Actualmente se está investigando una variedad de nuevos enfoques diseñados para abordar los problemas asociados con la terapia antirretroviral (TAR). El empleo del tratamiento bifásico de inducción-mantenimiento, a través del cual se usa un régimen estándar potente de 3 fármacos para suprimir la carga viral (CV), seguido por un régimen simplificado para mantener el control viral, intenta reducir los efectos colaterales y el coste^{4,5}. Asimismo, el uso de regímenes farmacológicos ahorradores de clases intenta reducir o revertir los signos de toxicidad como la redistribución del tejido graso, la dislipidemia y/o la resistencia a la insulina, el fallo renal y la afectación de la masa mineral ósea⁶⁻⁹.

Con la aparición de nuevas clases de fármacos, menos tóxicos y de posología más conveniente, varios estudios han comenzado a evaluar estrategias innovadoras como la biterapia para el tratamiento de inicio en PVTA, con el objetivo de prevenir la toxicidad a largo plazo y favorecer la adherencia al tratamiento.

Justificación de los regímenes ahorradores de inhibidores timidínicos

Los ITIAN análogos de la timidina, como zidovudina (ZDV) y, en particular, estavudina (d4T) y didanosina se han asociado con toxicidad mitocondrial grave y lipodistrofia. Además, ZDV se ha asociado a anemia, mientras que d4T y didanosina se asocian a neuropatía periférica. Como consecuencia, estos agentes ya no son recomendados como componentes preferidos de la TAR y en el caso de d4T se ha recomendado que su uso sea evitado¹⁰.

Actualmente, al disponerse de más datos acerca del perfil de toxicidad a largo plazo de los ITIAN incorporados al formulario en etapa posterior, como tenofovir (TDF) y abacavir (ABC), la necesidad de explorar nuevos regímenes que ahorren estos inhibidores ha cobrado aún mayor interés. TDF se ha asociado con nefrotoxicidad, incluyendo insuficiencia renal aguda y crónica, disfunción tubular proximal, diabetes nefrogénica insípida y síndrome nefrótico¹¹. También ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de aproximadamente el 2-10% en el corto plazo atribuible a la utilización de TDF¹². Otro de los ITIAN comúnmente utilizados en los tratamientos de inicio es ABC. Una asociación entre el uso de ABC y el infarto de miocardio se reportó por primera vez en el estudio DAD (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs)¹³. Este estudio observacional mostró que el uso actual o reciente (dentro de los 6 meses) de ABC se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio, particularmente en los participantes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular previos. Desde el informe del DAD, varios estudios han explorado esta asociación y han obtenido conclusiones similares. Sin embargo, otros estudios, incluyendo un metaanálisis de la Food and Drug Administration (FDA) de 26 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron ABC, no han encontrado ninguna asociación o una asociación débil¹⁴⁻¹⁶. Recientemente se presentaron datos a 5 años del estudio DAD, donde nuevamente se asocia ABC al riesgo de sufrir un episodio cardiovascular¹⁷. Además es sabido que ABC se asocia a reacciones de hipersensibilidad graves. Este riesgo puede controlarse mediante el testeo previo para detectar el alelo *HLA-B*5701*^{18,19}.

Por lo tanto, si bien tanto los regímenes recomendados como los regímenes alternativos consisten en 2 ITIAN + un tercer fármaco activo, esta estrategia puede no ser posible u óptima en todos los pacientes. En algunas situaciones puede ser necesario evitar TDF y ABC, como por ejemplo en pacientes con enfermedad renal preexistente y portadores del gen *HLA-B*5701* o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dentro de los ITIAN, lamivudina (o 3TC) es un fármaco seguro y efectivo utilizado ampliamente en primera línea de tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos y niños. Este fármaco es susceptible a una mutación puntual (*M184V*), que lo vuelve inactivo pero que puede afectar a la capacidad replicativa del virus^{3,20}, convirtiéndolo en una atractiva elección para la utilización en las estrategias de biterapia, siempre y cuando se utilice en un régimen de adecuada potencia y de alta barrera genética. También se han ensayado estrategias como la combinación de 2 agentes de diversas clases con un buen perfil de seguridad como los nuevos inhibidores de la integrasa (INSTI), los nuevos ITINAN como etravirina y rilpivirina o el inhibidor del correceptor CCR5 maraviroc (MVC), asociados a lopinavir/ritonavir (LPV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r) o atazanavir/ritonavir (ATZ/r).

El objetivo de esta revisión es analizar los estudios que han evaluado estrategias de biterapia utilizando LPV/r. Se han incluido ensayos clínicos, tanto publicados como presentados en conferencias médicas internacionales. Los estudios se han seleccionado priorizando aquellos con mayor poder estadístico o el diseño innovador en los de menor tamaño muestral.

Biterapia basada en lopinavir/ritonavir en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

Un número limitado de ensayos han evaluado los regímenes de biterapia ahorradores de inhibidores timidínicos en pacientes vírgenes de TAR.

Los estudios principales se resumen en la tabla 1.

En el ensayo ACTG 5142, 757 pacientes *naïve* fueron asignados aleatoriamente a 1 de 3 regímenes: efavirenz (EFV) + 2 ITIAN, LPV/r + EFV y LPV/r + 2 ITIAN. El fallo virológico fue menos frecuente en el grupo tratado con EFV comparado con el grupo expuesto a LPV/r. La eficacia virológica del régimen ahorrador de ITIAN fue similar a la del régimen de EFV + 2 ITIAN, pero presentó mayor selección de resistencia y mayor frecuencia de hiperlipidemia. Además, si bien la rama de biterapia mostró igual eficacia virológica a 96 semanas, estos resultados no se alcanzaron por los pacientes que partieron con una CV > 100.000 copias/ml al inicio del tratamiento y la tasa de discontinuación debido a episodios adversos fue significativamente más alta que en las otras 2 ramas. Es de destacar que en este estudio se utilizó una dosis más alta de LPV/r que la habitual debido a su potencial interacción con EFV, lo que puede haber contribuido a la toxicidad adicional en esta rama²¹.

Otro ensayo clínico aleatorizado comparó 2 estrategias de tratamiento: LPV/r 400/100 mg asociado a ZDV/3TC 300/150 mg 2 veces al día frente a LPV/r 533/133 mg + nevirapina (NVP) 200 mg 2 veces al día en 50 pacientes *naïve*. Se eligió una mayor dosis de LPV/r teniendo en cuenta la interacción con NVP. El objetivo principal de este estudio no fue evaluar la eficacia virológica (objetivo secundario), sino los cambios en la DMO y el recambio óseo luego del inicio de TAR y el efecto de ZDV/3TC en el metabolismo óseo. A la semana 96 ambos grupos presentaron respuestas inmunológicas y virológicas similares, con un 77% de los pacientes con CV plasmática (CVp) < 50 copias/ml en el grupo de ZDV/3TC/LPV/r y un 80% en el grupo NVP/LPV/r. Se registró una tendencia de mayor concentración plasmática de LPV en el grupo de NVP/LPV/r y la DMO disminuyó rápidamente en cuello femoral y espina dorsal lumbar en ambos grupos asociado a un aumento del metabolismo óseo. La mayor pérdida de masa mineral ósea en el grupo ZDV/3TC/LPV/r comparado con el grupo de NVP/LPV/r sugiere que ZDV/3TC contribuye a este proceso²².

Tabla 1

Resumen de estudios de biterapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) en PVTA

| Autor, año (nombre del estudio) | Diseño | Comparación | n | Seguimiento (semanas) | Resultados |
|---|---|---|--------|-----------------------|---|
| Allavena et al, 2005 (BIKS) | Piloto, abierto, prospectivo, una sola rama | LPV/r + EFV | 65/21* | 48 | VIH-ARN < 400 copias/ml: 73 y 97%, análisis por ITT y OT |
| Riddler et al, 2008 (ACTG 5142) | Aleatorizado, abierto | LPV/r + EFV frente a EFV + 2 ITIAN frente a LPV/r + 2 ITIAN | 757 | 96 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 89% grupo EFV; 77% grupo LPV/r, y 83% grupo ahorrador de ITIAN |
| Van Vonderen et al, 2009 | Aleatorizado, multicéntrico | LPV/r + AZT/3TC frente a LPV/r + NVP | 50 | 96 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 17/22 (77%) grupo ZDV/3TC/LPV/r; 21/26 (80%) grupo NVP/LPV/r |
| Pinola et al, 2010 (KALEAD) | Prospectivo, aleatorizado, abierto | LPV/r + TDF frente a LPV/r + 2 ITIAN (no-TDF) | 152 | 72 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 51,4 y 52,5% en doble y triple terapia, respectivamente (p = 0,89, ITT) |
| Nozza, et al, 2012 (VEMAN) | Prospectivo, abierto, aleatorizado, multicéntrico | MVC + LPV/r frente a TDF/FTC + LPV/r | 50 | 48 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 26/26 pacientes en MVC (100%) y 22/24 (96%) en grupo TDF/FTC (p = 0,225) |
| Reynes et al, 2013 (PROGRESS) | Piloto, aleatorizado, abierto | LPV/r + RAL frente a TDF/FTC + LPV/r | 206 | 96 | W48: VIH-ARN < 50 copias/ml: 83,2% en LPV/r + RAL y 84,8% en grupo de LPV/r + TDF/FTC (FDA-TLOVR) (p = 0,850, diferencia -1,6%, IC del 95%, -12,0 a 8,8%) W96: VIH-ARN < 40 copias/ml: 66,3% grupo LPV/r + RAL y 68,6% grupo LPV/r + TDF/FTC (FDA-TLOVR) (p = 0,767) |
| Landman et al, 2014 (DAYANA Trial ANRS 12115) | Piloto, abierto, aleatorizado | TDF/FTC + NVP (grupo 1), TDF/LPV/r (grupo 2), TDF/FTC + AZT (grupo 3) y TDF/FTC + EFV (grupo 4) | 119 | 96 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 74% de los pacientes en el grupo 1, 38% en el grupo 2, 72% en el grupo 3 y 73% en el grupo 4 |
| Andrade et al, 2011 (LOREDA) | Piloto, una sola rama | LPV/r + 3TC | 39 | 48 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 26/39 (66,7%, ITT) y 26/32 (81,3%, OT) |
| Cahn et al, 2014 (GARDEL) | Abierto, multicéntrico, aleatorizado | LPV/r + 3TC frente a LPV/r + 3TC o FTC + otro ITIAN | 416 | 48 | VIH-ARN < 50 copias/ml: 88,3% en DT y 83,7% en TT (p = 0,171; diferencia 4,6%; IC del 95%, -2,2 a 11,8%) ITT algoritmo FDA-snapshot |

3TC: lamivudina; DT: terapia dual; EFV: efavirenz; FDA: Food and Drug Administration; FTC: emtricitabina; IC: intervalo de confianza; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITT: intención de tratar; ITTe: ITT expuestos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; MVC: maraviroc; NVP: nevirapina; OT: en tratamiento; RAL: raltegravir; TDF: tenofovir; TLOVR: tiempo a la pérdida de la respuesta virológica; TT: terapia triple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ZDV: zidovudina.

*65 pacientes eran *naïve* de TAR y 21 eran pacientes expuestos previamente a TAR, *naïve* de ITIAN.

El estudio KALEAD fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto de 72 semanas que comparó LPV/r + TDF frente a LPV/r + 2 ITIAN (diferentes de TDF) en pacientes *naïve*. El objetivo primario fue la proporción de pacientes con CV < 50 copias en la semana 72. Un total de 152 pacientes fueron aleatorizados. En la semana 72, un 51,4 y un 52,5% de los participantes en doble y triple terapia, respectivamente, tenían VIH-ARN < 50 copias/ml (p = 0,89; ITT [intención de tratar], NC = F). En el análisis OT, el 87,2 y el 93% en doble y triple terapia, respectivamente, tenían VIH-ARN < 50 copias/ml (p = 0,47). El aumento de CD4 fue mayor en la rama de biterapia. La proporción de discontinuación global fue alta, el 41,7 y el 43,8% en doble y triple terapia, respectivamente. La adherencia, los efectos adversos y las alteraciones de laboratorio fueron comparables en ambas ramas. Los resultados de este estudio indican que un régimen de biterapia con LPV/r + TDF presenta adecuados niveles de eficacia y seguridad, pero la alta tasa de discontinuación y algunas limitaciones en el diseño del estudio dificultan su interpretación²³.

El estudio VEMAN es un estudio piloto, prospectivo, abierto, aleatorizado, multicéntrico, en pacientes sin exposición previa a TAR donde se compararon 2 estrategias de tratamiento: LPV/r + MVC 1 vez al día frente a LPV/r + TDF/FTC. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia virológica e inmunológica a las 48 semanas. Se evaluaron 50 pacientes, las características basales fueron similares en ambas ramas. A la semana 48, el 100% de los pacientes en el grupo que recibió MVC y el 96% en el grupo de TDF/FTC tenían VIH-ARN < 50 copias/ml (p = 0,225); el aumento de linfocitos CD4+ fue estadísticamente mayor en el grupo MVC. El tratamiento fue bien tolerado. No se observó diferencia significativa entre los 2 grupos en cuanto a valores de laboratorio de seguridad, perfil metabólico (glucosa e insulina en ayuno) y perfil de lípidos. Esta combinación dual basada en LPV/r sin ITIAN presentó eficacia virológica con mayor aumento de CD4²⁴. Sin embargo, un estudio posterior que combinaba DRV y MVC no mostró resultados similares, dado que 38 pacientes presentaron fallo virológico en la rama

dual frente a 13 que fallaron en la rama comparadora. Esto podría estar asociado a que las concentraciones de MVC fueron menores que las alcanzadas en combinación con otros IP, lo que parece indicar que los resultados obtenidos con un fármaco no pueden ser extrapolados a otros compuestos de la misma clase²⁵.

El estudio PROGRESS es un estudio piloto aleatorizado, abierto, que comparó la seguridad y eficacia a 96 semanas de un régimen con LPV/r 400/100 con raltegravir (RAL) 400 mg 2 veces al día (bid) frente a TDF/FTC 300/200 + LPV/r 1 vez al día en PVTA. Se aleatorizaron 206 pacientes. A las 48 semanas, la eficacia de LPV/r + RAL demostró ser no inferior a la de LPV/r + TDF/FTC: el 83,2% en el grupo de LPV/r + RAL y el 84,8% en el grupo de LPV/r + TDF/FTC presentaban una CV indetectable. Además, la combinación de LPV/r + RAL demostró seguridad, tolerabilidad y riesgo de emergencia de resistencia similar a LPV/r + TDF/FTC. El estudio fue diseñado para continuar a 96 semanas. En este punto, la eficacia virológica (CV < 40 copias/ml) fue similar, con un 66,3% en el grupo que recibía LPV/r + RAL y un 68,6% en el grupo que recibía LPV/r + TDF/FTC, corroborándose la no inferioridad de LPV/r respecto a la rama control. El aumento de linfocitos CD4 respecto del valor basal fue similar en ambas ramas. La seguridad y la tolerabilidad fueron similares, aunque el régimen de LPV/r + RAL dio lugar a mayores aumentos en la grasa periférica, pero no en la grasa del tronco, comparada con LPV/r + TDF/FTC. Hubo una reducción estadísticamente significativa en el índice de filtrado glomerular, así como también en la densidad ósea en el grupo que recibía LPV/r + TDF/FTC comparado con el grupo de LPV/r + RAL. Cabe destacar que la proporción de pacientes que participó en este estudio con CVp de VIH-1 ARN > 100.000 copias/ml fue muy baja, lo que dificulta la interpretación de la eficacia de la estrategia en este grupo de pacientes. Estos hallazgos justifican la evaluación adicional del régimen de LPV/r + RAL en futuros estudios²⁶.

El estudio DAYANA (ANRS 12115) se desarrolló con el objetivo de evaluar diferentes tratamientos basados en TDF como primera línea

de TAR en África subsahariana. En este estudio piloto, aleatorizado, abierto, de 96 semanas de duración se evaluaron 4 regímenes de TAR de inicio: TDF/FTC + NVP (grupo 1), TDF/ LPV/r (grupo 2), TDF/FTC + zidovudina (grupo 3) y TDF/FTC + EFV (grupo 4) infectados por el VIH en Senegal y Camerún. El objetivo primario fue lograr que el 50% o más de los sujetos en cada grupo logaran una CV < 50 copias/ml (límite de detección de estudio) a la semana 16 utilizando el análisis por intención de tratar: se enrolaron 119 pacientes, el objetivo primario se logró para los grupos 1, 3 y 4 (58, 62 y 53%, respectivamente), pero no para el grupo 2 (38%). En la semana 96 se observó CV indetectable en el 74, 38, 72 y 73% en los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. En la semana 16 la CV detectable fue más frecuente en los pacientes que partieron con CV basal ≥ 100.000 copias/ml. En 3 pacientes se detectaron mutaciones del VIH asociadas con resistencia a los IP (todos en el grupo 2). El único evento adverso grave fue anemia en 2 pacientes del grupo 3 relacionada con el tratamiento. Si bien se identificaron 3 regímenes triples eficientes y seguros con TDF, el régimen de 2 fármacos (LPV/r + TDF) no alcanzó el objetivo primario de eficacia virológica definida por el protocolo²⁷. Estos resultados reafirman la importancia de contar con fármacos como FTC o 3TC en los regímenes de inicio.

El estudio LOREDA fue un estudio piloto, de una sola rama de tratamiento, abierto, diseñado para evaluar la combinación de LPV/r (400/100 mg bid) + 3TC (300 mg 1 vez al día) en pacientes *naïve*. Se enrolaron 39 pacientes. Se evaluó la eficacia virológica, la respuesta inmunológica, los eventos adversos, la tolerabilidad y la adherencia. A la semana 48 el 66,7% (ITT) y el 81,3% (OT) alcanzaron CVp del VIH < 50 copias/ml. La media de aumento del recuento de linfocitos CD4+ fue de 250 células/ μ l. Cinco participantes fueron discontinuados antes de la semana 48 debido a fallo virológico. En 3 sujetos en los que el genotipo estaba disponible, no se observó mutaciones primarias de resistencia a IP, pero todos presentaron la mutación *M184V* para 3TC. En este estudio piloto, la combinación de LPV/r + 3TC resultó segura en pacientes no tratados previamente y presentó una eficacia comparable a otros tratamientos de primera línea, lo que apoyó el desarrollo de estudios aleatorizados con un tamaño muestral que permitiera obtener conclusiones basadas en un adecuado poder estadístico²⁸.

El estudio GARDEL se diseñó con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de una doble terapia combinada (DT) de LPV/r (400/100 mg bid) + 3TC (150 mg bid), comparada con una terapia triple (TT) con LPV/r (400/100 mg bid) + 3TC o FTC y un tercer inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (ITIAN) (en combinación de dosis fija) seleccionado por el investigador. Fue un estudio abierto, internacional con aleatorización basada en la CV basal, en pacientes adultos infectados con VIH *naïve*. Los participantes elegibles no tenían resistencia a ITIAN o IP (definidas por el panel de resistencia de la IAS-USA como 1 mutación mayor o 2 mutaciones menores). El objetivo primario fue la tasa de respuesta virológica, definida como la proporción de pacientes con VIH-1 ARN < 50 copias/ml en el análisis de intención de tratar expuestos (ITTe) según el algoritmo FDA-*snapshot*. Las características basales entre los 416 participantes que recibieron dosis fueron similares entre las 2 ramas. En la semana 48, el 88,3% de los sujetos tratados con DT y el 83,7% de los sujetos que recibieron TT fueron respondedores ($p = 0,171$, diferencia 4,6%; intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,2 a 11,8%). Los pacientes con una CV basal ≥ 100.000 copias/ml mostraron resultados similares (el 87,2 frente al 77,9%, respectivamente; $p = 0,785$). El fallo virológico se distribuyó de manera similar entre las 2 ramas ($n = 22$): 10 en la DT, 12 en la TT ($p = 0,72$). La media de aumento de CD4+ fue similar entre las 2 ramas (DT = 227 células/ μ l, TT = 217 células/ μ l; $p = 0,625$). Se reportaron 153 eventos adversos clínicos grados 2-3: 65 en DT, 88 en TT ($p = 0,007$). Solo 1 evento adverso serio se reportó como posiblemente relacionado con los fármacos del estudio (DT). Se observó una tendencia no significativa de discontinuación de tratamiento más frecuente en la semana 48 en el grupo TT (DT = 16 [4,5%], TT = 27 [13,4%]; $p = 0,07$; IC del 95%, -12,2 a 0,5%). Las discontinuaciones debido a toxicidad/tolerabilidad ($n = 11$) fueron más frecuentes en

Tabla 2

Proporción de pacientes con menos de 50 copias de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 ARN/ml en la semana 48 usando diferentes análisis en el estudio GARDEL

| | LPV/r + 3TC (n = 214) | LPV/r + 2 ITIAN (n = 202) | Diferencia (IC del 95%) | p |
|--|--------------------------|------------------------------|----------------------------|-------|
| CVp < 50 cp/ml semana 48; ITTe- <i>snapshot</i> (n = 416) | 88,3% | 83,7% | 4,6% (-2,2 a 11,8) | 0,171 |
| CVp < 50 copias/mL sem 48; ITTe- <i>snapshot</i> , en pacientes con CVp basal ≥ 100.000 copias/ml (n = 180) | 87,2% | 77,9% | 9,3% (-2,8 a 21,5) | 0,145 |
| CVp < 50 copias/ml semana 48; LOCF expuestos (n = 416) | 91,1% | 87,1% | 4,0% (-2,5 a 10,5) | 0,245 |
| CVp < 50 copias/ml semana 48; observado (n = 373) | 95,5% | 96,6% | -1,1% (-5,6 a 3,4) | 0,777 |

3TC: lamivudina; CVp: carga viral plasmática; IC: intervalo de confianza; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITTe: intención de tratar expuestos; LOCF: última observación realizada; LPV/r: lopinavir/ritonavir.

el grupo TT (DT = 1 [0,4%], TT = 10 [4,9%]; $p = 0,01$; IC del 95%, -8,1 a 0,9%). Nuestros resultados demuestran que la DT con LPV/r + 3TC fue no inferior a la TT tras 48 semanas de tratamiento, independientemente de la CV basal. El régimen de DT tendió a tener mejor seguridad y tolerabilidad. Estos resultados sugieren que una DT con LPV/r + 3TC justifica una mayor investigación clínica y la consideración como una opción terapéutica para los sujetos no tratados previamente con antirretrovirales²⁹.

Este estudio es, a nuestro conocimiento, el primero en demostrar la no inferioridad de un régimen de DT compuesto por un IP/r y 3TC en comparación con un régimen estándar de TT en pacientes *naïve* de TAR. La no inferioridad de la DT se observó independientemente de la CV basal y se confirmó en análisis adicionales (tabla 2). No se observó la emergencia de mutaciones de resistencia a IP en los pacientes que fallaron al tratamiento. Solo 2 pacientes desarrollaron resistencia a 3TC en la rama de DT. A las 48 semanas esta nueva estrategia resultó en eficacia similar a la TT, con menos efectos adversos y menor tasa de discontinuaciones, atribuible a la no inclusión de un segundo ITIAN. Nuestros resultados sugieren que la adición de 3TC fue suficiente para aumentar la potencia de esta combinación. La DT con LPV/r y 3TC demostró ser un tratamiento efectivo y simple y, en algunos contextos, una opción de primera línea para pacientes *naïve* de TAR.

Razones para buscar nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral

El TAR combinado ha demostrado ampliamente su eficacia para obtener la supresión de la replicación viral, restaurar (al menos parcialmente) la inmunidad y reducir dramáticamente la morbimortalidad, así como para reducir la incidencia de nuevos casos.

Dado este panorama, ¿cuál sería la razón para buscar nuevas estrategias? Claramente, las razones no se refieren al virus, sino al huésped. Con 28 fármacos de 6 clases diferentes, el formulario terapéutico aparece como suficientemente robusto para la acción antiviral. Es la prolongación de la sobrevida de las personas que viven con el virus, con su correlato de patologías vinculadas a la edad, a las que se suman las comorbilidades que se generan a partir del estado de inflamación crónica generado por la inmovilización, lo que motiva la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento.

La reducción del número de fármacos necesarios para suprimir la replicación viral tiene una serie de ventajas potenciales; entre ellas, evitar efectos adversos, mejorar la tolerabilidad y, con ello, la adherencia al TAR. Asimismo, el uso de menos fármacos podría resultar en una reducción de costes y en ventajas para la logística de aprovisionamiento.

namiento en países con infraestructuras deficitarias, que frecuentemente tienen las mayores cargas de enfermedad por VIH.

Si bien una revisión integral de las estrategias de DT excede los objetivos de este capítulo, debe señalarse que a la fecha solamente los regímenes que incluyen LPV/r han logrado demostrar no inferioridad frente a comparadores que contienen 3 fármacos. Este IP ha demostrado ser un fármaco potente y de alta barrera genética en diversos estudios. La coformulación de LPV/r representa una ventaja adicional, sobre todo a partir del momento en que se presenta en tabletas termoestables que no requieren refrigeración. Las desventajas de LPV/r son el número de tabletas diarias requeridas, su efecto sobre los lípidos y una mayor incidencia de intolerancia gastrointestinal, que sin embargo no generan discontinuación del tratamiento en la amplia mayoría de los casos.

La causa del fallo de diferentes estrategias de DT que no incluyen LPV/r para alcanzar la no inferioridad en pacientes con diversos valores de CV y CD4 se desconoce. Aun una combinación de fármacos potentes como DRV/r + RAL, explorada en el estudio NEAT 001, mostró una mayor tasa de fallo virológico en pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/ μ l⁹⁰. El estudio PROGRESS, que exploró la combinación de RAL con LPV/r, con las limitaciones de tamaño muestral ya descritas, demostró no inferioridad frente al comparador de 3 fármacos.

Esta diferencia se observa también al comparar los resultados de los estudios VEMAN y MODERN, basados en LPV/r y DRV/r, respectivamente.

El estudio GARDEL, que asoció LPV/r con 3TC, logró demostrar no inferioridad frente al mismo IP asociado con 2 ITIAN, aun en pacientes con CV \geq 100.000 copias/ml, lo que motiva a explorar otras opciones tendientes a optimizar los regímenes de TAR. El moderado aumento de dislipidemias en la rama dual y la emergencia de resistencia limitada a 2 casos de selección de la mutación *M184V* no parecen tener entidad suficiente para contrabalancear las ventajas de esta estrategia que, a su vez, evita los efectos adversos de los ITIAN.

En conclusión, las estrategias ahorradoras de análogos de nucleósidos basadas en LPV/r constituyen una alternativa interesante que requiere más estudios para ser validada como alternativa para pacientes que inician TAR.

Conflicto de intereses

Los autores participaron en el estudio GARDEL, donde la Fundación Huésped fue el *sponsor* del estudio, con aportes financieros del laboratorio AbbVie y provisión de fármacos por los laboratorios AbbVie y ViiV-GSK.

Bibliografía

- May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al; Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet*. 2006;368:451-8.
- Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M, et al. Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland: prospective multicentre study. *Swiss HIV Cohort Study*. *BMJ*. 1997;315:1194-9.
- Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al; International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
- Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, Van Delft Y, Moeklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012;13:398-405.
- 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.
- 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.
- Pulido F, Delgado R, Pérez-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.
- Tourret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1519-27.
- Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2012;14:179-87.
- 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. 2014.
- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24:1667-78.
- McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*. 2011;203:1791-801.
- DAD Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26.
- Durand M, Sheehy O, Baril JG, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57:245-53.
- Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy/INSIGHT; DAD Study Groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:F17-24.
- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:441-7.
- Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? 21st CROI. Boston; 3-6 March 2014. Poster abstract 747 LB.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-79.
- Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al; Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-8.
- Perry CM, Faulds D. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*. 1997;53:657-80.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358:2095-106.
- Van Vonderen MG, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS*. 2009;23:1367-76.
- Pinola M, Lazzarin A, Antinori A, Carosi G, Di Perri G, Moroni M, et al. Lopinavir/ritonavir + tenofovir dual therapy versus lopinavir/ritonavir-based triple therapy in HIV-infected antiretroviral naïve subjects: The Kalead Study. *J Antivir Antiretrovir*. 2010;2:056-62.
- Nozza SG, Chiappetta S, Antinori A, Tommasi C, Di Pietro M, Malnati M, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTI-sparing regimen for HIV-infected naïve patients: 48-weeks final results. The Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 Suppl 4:18232. Disponible en: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18232>
- Sax P. MODERN Study Stopped: an NRTI-sparing, two-drug initial regimen disappoints again [consultado 20-4-2014]. Disponible en: <http://blogs.jwatch.org/hiv-id-observations/index.php/modern-study-stopped-an-nrti-sparing-two-drug-initial-regimen-disappoints-again/2013/10/14/>
- Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29:256-65.
- Landman R, Koulla-Shiro S, Sow PS, Ngolle M, Diallo MB, Guèye NF, et al; DAYANA Study Group. Evaluation of four tenofovir-containing regimens as first-line treatments in Cameroon and Senegal: the ANRS 12115 DAYANA Trial. *Antivir Ther*. 2014;19:51-9.
- Andrade R, Mall M, Shillington A, Pasley M, Trinh R, Schrader S. Estudio piloto: lopinavir/ritonavir (LPV/r) más lamivudina (3TC) como biterapia en sujetos infectados por el VIH *naïve* de tratamiento antiretroviral (Estudio LOREDA). IAS. 2011. Abstract CDB354.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al; GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:572-80.
- Raffi F, Richert L, et al. First-line RAL + DRV/r is non-inferior to TDF/FTC + DRV/r: The NEAT001/ANRS143 randomised trial. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston; March 3-6. Abstract 84LB.