



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Posicionamiento de lopinavir/ritonavir en los esquemas de la terapia antirretroviral

Ángela Camacho y Antonio Rivero*

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

RESUMEN

Palabras clave:

Lopinavir/ritonavir
Tratamiento antirretroviral
Infección por el VIH

El uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue aprobado por la EMEA en marzo de 2001. LPV/r es el inhibidor de la proteasa del que se ha realizado un mayor número de ensayos clínicos. Toda la evidencia generada en los últimos 15 años permite que, a pesar del tiempo transcurrido desde su aprobación, LPV/r siga posicionado como un fármaco antirretroviral con excelentes perspectivas. En primer lugar, LPV/r más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos se sigue considerando una buena opción para el tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio. Además se ha evaluado ampliamente la eficacia y seguridad de nuevas estrategias de TAR de inicio basadas en el uso de LPV/r en biterapia. Los resultados obtenidos sugieren que LPV/r más lamivudina (3TC) o raltegravir pueden ser tan eficaces en TAR de inicio como la triple terapia estándar y justifica su consideración como regímenes alternativos en este escenario. En tercer lugar, LPV/r es el fármaco pionero y el que cuenta con un mayor número de evidencias procedentes de ensayos clínicos en el escenario de simplificación a monoterapia (LPV/r) o biterapia (LPV/r + 3TC). Por último, LPV/r es un fármaco de gran utilidad en situaciones especiales, con bajo riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con hepatopatía crónica, recomendado como de uso preferente para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-2, y seguro y eficaz para prevenir la transmisión del VIH durante el embarazo.

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

Positioning of lopinavir/ritonavir in antiretroviral treatment schemes

ABSTRACT

Keywords:

Lopinavir/ritonavir
Antiretroviral therapy
HIV infection

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) was approved for use in the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in 2001 and is the protease inhibitor that has been most widely studied in clinical trials. Despite the time interval since its approval, all the evidence accumulated in the last 14 years indicates that LPV/r continues to occupy an important position among antiretroviral drugs. Firstly, LPV/r plus 2 nucleoside/nucleotide analogs is still considered a good option for initial antiretroviral therapy (ART). Secondly, numerous studies have evaluated the efficacy and safety of new initial ART strategies based on LPV/r in dual therapy. The results obtained suggest that LPV/r plus lamivudine (3TC) or raltegravir can be as effective in initial ART as standard triple therapy and justify their consideration as alternative regimens in this scenario. Thirdly, LPV/r is a pioneer drug, as well as being the agent with the largest amount of evidence from clinical trials on simplification to monotherapy (LPV/r) or dual therapy (LPV/r + 3TC). Lastly, LPV/r is highly useful in special situations. It has a low risk of liver toxicity in patients with chronic liver disease, its use is preferred in the treatment of patients with HIV-2, and it is safe and effective in preventing vertical HIV transmission.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariveror@gmail.com (A. Rivero).

Introducción

Lopinavir (LPV) es un inhibidor de la proteasa (IP) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), análogo del ritonavir (r), aproximadamente unas 10 veces más potente *in vitro* que este. El uso de LPV/r para el tratamiento de la infección por el VIH fue aprobado por la EMEA en marzo de 2001. Los regímenes que contienen LPV/r se asocian con un 10-15% de pacientes que presentan diarrea leve-moderada o elevación de los triglicéridos, que a veces motivan la sustitución del fármaco. Sin embargo, estos problemas son reversibles y la mayor parte de los pacientes tolera el fármaco muy bien a largo plazo. Ello explica que la "cuota de mercado" de LPV/r se mantenga relativamente estable a pesar de los años transcurridos y los nuevos fármacos antirretrovirales introducidos desde 2002.

Lopinavir/ritonavir en tratamiento antirretroviral de inicio clásico

En el año 2002 se publicó el estudio M98-863¹⁻³, en el que se demostró la superioridad de LPV/r frente a nelfinavir, ambos asociados a 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) en el tratamiento inicial de la infección VIH. Así, LPV/r fue el primer fármaco que demostró las características esenciales y las ventajas de los regímenes basados en IP/r: alta eficacia incluso en escenarios muy exigentes (carga viral alta, CD4 bajos), alta barrera genética y protección para el desarrollo de mutaciones de resistencia, tanto a la propia de familia de IP como a los fármacos acompañantes. Desde entonces, LPV/r combinado con 2 ITIAN ha sido el fármaco de referencia frente al que se han comparado otros fármacos antirretrovirales⁴⁻¹¹ y ha figurado en todas las recomendaciones terapéuticas como pauta preferente o alternativa para el tratamiento de los pacientes *naïve*¹²⁻¹⁵.

LPV/r es el IP del que se ha realizado un mayor número de ensayos clínicos en pacientes *naïve*. Entre estos conviene resaltar los resultados obtenidos en el ensayo clínico M96-720¹⁶⁻¹⁸, que es el ensayo clínico realizado con fármacos antirretrovirales con mayor tiempo de seguimiento efectuado hasta la fecha (6 años). Tras 312 semanas de seguimiento, el 98% de los pacientes incluidos en el estudio mantenía carga viral (CV) < 50 copias/ml en el análisis en tratamiento. En el capítulo 1 de esta monografía Zamora et al¹⁹ describen ampliamente los resultados de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de LPV/r combinado con 2 ITIAN en tratamiento antirretroviral (TAR) inicial. Toda la evidencia generada en los últimos 15 años permite que, a pesar del tiempo transcurrido desde su aprobación, LPV/r más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos siga siendo una buena opción para el tratamiento antirretroviral de inicio.

Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral de inicio

El TAR basado en la combinación de 3 fármacos (2 ITIAN y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos/nucleótidos [ITINN], un IP o un inhibidor de la integrasa) ha demostrado ampliamente su eficacia para suprimir la replicación viral del VIH, restaurar (al menos parcialmente) la inmunidad y reducir la morbimortalidad de los pacientes. Por ello, desde hace 2 décadas se considera la terapia inicial estándar de la infección VIH. Sin embargo, durante todos estos años se ha comprobado la toxicidad de diversos ITIAN recomendados previamente como de uso preferente en TAR de inicio (zidovudina, estavudina y didanosina). Más recientemente, al disponer de más datos sobre el perfil de toxicidad a largo plazo de otros ITIAN incorporados al TAR en etapas posteriores (tenofovir [TDF] y abacavir), se ha incrementado el interés por explorar nuevos regímenes de tratamiento que ahorren estos fármacos.

El estudio de nuevas estrategias de TAR de inicio basadas en el uso de LPV/r en biterapia ha sido ampliamente evaluado incluyendo

combinaciones de LPV/r con ITINN (efavirenz o nevirapina), TDF, raltegravir (RAL), maraviroc y lamivudina (3TC). Todos estos estudios han sido analizados con detalle en la excelente revisión de Cahn et al en el capítulo 2 de esta monografía²⁰.

De todos estos estudios, el que probablemente mayor interés ha despertado ha sido el estudio GARDEL²¹, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de LPV/r + 3TC en pacientes *naïve*, en comparación con una terapia triple (LPV/r + 2 ITIAN [que incluyó 3TC o FTC] + otro ITIAN). La proporción de pacientes con ARN HIV-1 < 50 copias/ml a las 48 semanas en el análisis por intención de tratar (algoritmo FDA-snapshot) fue del 88,3% en el brazo de doble terapia y del 83,7% en el brazo de triple terapia ($p = 0,171$, diferencia 4,6%; intervalo de confianza del 95% [CI del 95%], -2,2 a 11,8). En pacientes con CV basal > 100.000 copias/ml se obtuvieron resultados similares (el 87,2 frente al 77,9%, respectivamente). El número de pacientes con fallo virológico fue similar entre las 2 ramas (10 frente a 12 pacientes, respectivamente; $p = 0,72$). Por tanto, el estudio GARDEL es el primero en demostrar la no inferioridad de un régimen basado en IP/r y 3TC en comparación con un régimen estándar de terapia triple en TAR de inicio, independientemente de la CV basal y sin incremento del riesgo de fracaso virológico.

Por otro lado, en el estudio PROGRESS²² se comparó la seguridad y eficacia de un régimen con LPV/r + RAL (2 veces al día [bid]) frente a LPV/r + TDF/FTC (1 vez al día) en 206 pacientes sin TAR previo. La eficacia de LPV/r + RAL demostró ser no inferior a la de LPV/r + TDF/FTC (el 83,2 frente al 84,8%, respectivamente) a las 48 semanas de tratamiento. Además se comprobó una reducción estadísticamente significativa en el índice de filtrado glomerular y en la densidad ósea en el grupo de pacientes que recibía LPV/r + TDF/FTC comparado con el grupo de LPV/r + RAL.

Estos resultados sugieren que regímenes compuestos por LPV/r más 3TC o RAL pueden ser tan útiles en TAR de inicio como la triple terapia estándar y justifican la evaluación adicional de estos en futuros estudios. Con la evidencia científica disponible, las guías del IAS de 2014 han considerado tanto a LPV/r + 3TC como a LPV/r + RAL regímenes alternativos para recomendar como TAR de inicio¹³.

Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral

El interés por la simplificación del TAR surge de la necesidad de prescindir de los ITIAN por su toxicidad a largo plazo. De esta forma, la posibilidad de utilizar tratamientos con un menor número de fármacos ha sido evaluada como una opción para optimizar el uso del TAR. El fármaco pionero en el estudio de esta estrategia y el que cuenta con un mayor número de evidencias procedentes de ensayos clínicos es LPV/r.

Los primeros ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia y seguridad de una estrategia de simplificación a monoterapia con IP/r se realizaron con LPV/r. Los estudios OK aportaron los primeros datos de seguridad y eficacia de la monoterapia con LPV/r en un amplio grupo de pacientes²³⁻²⁵. Resultados similares han sido obtenidos en otros estudios (KaMo y KALESOLO) que utilizaron la dosificación de LPV/r bid^{26,27}. Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados en el único estudio (IMANI-III) en el que se utilizó LPV/r administrado una vez al día²⁸. Por tanto la evidencia disponible solo avala el uso clínico de LPV/r en monoterapia con administración bid del fármaco. En un metaanálisis publicado en 2011²⁹, que incluyó 10 estudios que evaluaron la estrategia de simplificación a IP/r (7 de ellos con LPV/r), la estrategia fue efectiva (incluyendo resupresión tras reintroducir ITIAN) en un 93% de los casos, no propició mayor riesgo de desarrollo de resistencias y redujo las tasas de efectos adversos respecto a la triple terapia. Los resultados de este metaanálisis han sido confirmados en otro realizado más recientemente³⁰. Por todo ello, Pulido et al³¹, en la excelente revisión realizada en otro capítulo de esta monografía, señalan que en pacientes previamente

bien controlados durante al menos 6 meses, sin fracaso previo a IP y buenos cumplidores del TAR, la simplificación a monoterapia con LPV/r (permitiendo la reintroducción de ITIAN si es preciso) es tan eficaz como mantener una triple terapia. Con la evidencia científica disponible, las guías de práctica clínica han realizado recomendaciones para la aplicación de la estrategia de simplificación a monoterapia en la práctica habitual. Las guías de GESIDA 2014¹² consideran que es una opción razonable para evitar toxicidad de ITIAN si el paciente cumple los siguientes criterios: a) ausencia de hepatitis B crónica; b) CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses; c) ausencia de mutaciones en el gen de la proteasa o fracasos virológicos previos a IP, y d) buena adherencia al TAR. Las guías de la EACS¹⁵ consideran la monoterapia con IP/r como una opción a considerar en caso de intolerancia a ITIAN y establecen unos criterios similares a los de GESIDA. Por último, las guías de DHHS e IAS 2014^{13,14} consideran que no hay evidencia científica suficiente para recomendar el uso de monoterapia con IP/r y que, por lo general, no debería utilizarse.

El estudio de estrategias de simplificación a biterapias basadas en LPV/r es cronológicamente posterior al estudio de la monoterapia. El IP permitiría mantener la alta barrera genética del régimen pese a disminuir el número de fármacos. El mayor ensayo clínico de simplificación a un régimen de simplificación a biterapia basada en LPV/r es el estudio OLE, realizado recientemente en España³². En este estudio, 250 pacientes con CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses se aleatorizaron a permanecer en una triple terapia que incluía LPV/r o simplificar LPV/r + 3TC. Los resultados han sido presentados muy recientemente en el Congreso del IAS de 2014. La proporción de pacientes libres de fracaso terapéutico a las 48 semanas de seguimiento (m-ITT) fue del 90,9% (110/121) en triple terapia y del 91,5% (108/118) en biterapia (diferencia, -0,61; IC del 95%, -6,9 a 8,1). En el análisis *on treatment*, la proporción de pacientes sin fracaso virológico fue del 97,3% (110/113) en triple terapia y del 97,3% (108/111) en biterapia (diferencia, 0,05; CI95%, -5,3 a 5,1%). Por último, la proporción de pacientes sin episodios de CV detectable fue del 87,6 y del 87,3%, respectivamente (diferencia, 0,3%; IC del 95%, -8,9 a 8,3).

Respecto a la biterapia con IP/r + 3TC, dado que los datos son limitados y muy recientes, los paneles de expertos no han emitido ninguna recomendación. Sin embargo, en este escenario la utilización de la combinación LPV/r con 3TC tiene importantes ventajas que pueden situarla como una pauta de referencia en simplificación: a) lamivudina es un fármaco muy bien tolerado y de precio muy reducido al estar disponible como fármaco genérico; b) existe evidencia de la elevada eficacia de la combinación en pacientes *naïve*²¹, y c) la potencial coformulación de la combinación en un futuro próximo.

Lopinavir/ritonavir en situaciones especiales

López Aldegue et al han revisado en otro capítulo de esta monografía la utilidad de LPV/r en el TAR en pacientes con comorbilidades o situaciones especiales como insuficiencia renal, hepatopatía crónica, alteraciones neurocognitivas (ANC) e infección por VIH-2³³.

El uso de LPV/r, como otros IP/r, en insuficiencia renal es seguro, con la diferencia de que, al contrario de lo que ocurre con otros IP/r en los que se han detectado concentraciones elevadas y cristales de atazanavir (ATV) y darunavir (DRV) en orina de pacientes asintomáticos, esto no se ha encontrado en pacientes tratados con LPV/r³⁴. Esta peculiaridad puede ser de gran utilidad en el manejo de algunos pacientes.

Por otro lado, las diferencias en la penetración en el sistema nervioso central (SNC) entre los distintos antirretrovirales y, por lo tanto, la actividad antiviral en el espacio subaracnoideo podrían jugar un papel en la evolución de las ANC. Los IP presentan en general un mayor tamaño molecular y una elevada unión a proteínas y, por ello, su penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada. Sin embargo, la penetración del SNC no es homogénea para todos los IP/r. LPV/r es el IP/r con mejor penetración en LCR, con un índice LCR/

plasma del 0,23%³⁵. DRV y fosamprenavir alcanzan concentraciones en LCR cercanas al 1% de la concentración en sangre y, al igual que LPV, suelen estar por encima de la concentración inhibitoria del 50% (IC50)^{36,37}. No sucede lo mismo con ATV, cuya concentración en LCR es 100 veces inferior a la plasmática y en una proporción de pacientes no supera la IC50 del virus. Esta ventaja puede resultar útil para el manejo de determinados pacientes con ANC.

LPV/r es un fármaco con bajo riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con hepatopatía crónica, independientemente del grado de fibrosis, con una tolerabilidad similar a la de otros IP/r.

El VIH-2 es intrínsecamente resistente a los ITINN, es sensible a los ITIAN (aunque con barrera genética más baja que el VIH-1) y presenta una sensibilidad variable frente a los IP. Dentro de estos últimos, LPV/r, saquinavir y DRV son los fármacos más activos³⁸⁻⁴⁰. Por ello, LPV/r es un fármaco de uso preferente para el TAR de inicio en pacientes infectados por el VIH-2 o con infección dual por VIH-1/2.

Lopinavir/ritonavir en la mujer infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana

M.J. Téllez, en el capítulo 5 de esta monografía⁴¹, analiza la importancia que puede tener para la elección del régimen de TAR en mujeres la escasa representación de estas en los ensayos clínicos pivotaes de los fármacos antirretrovirales. En este escenario, LPV/r es uno de los fármacos antirretrovirales más extensamente utilizados y evaluados en mujeres infectadas por el VIH. Esta alta experiencia confiere a LPV/r importantes ventajas respecto a otros fármacos antirretrovirales en distintos escenarios del TAR en mujeres. En primer lugar, por su perfil de seguridad y eficacia, un régimen basado en LPV/r + 2 ITIAN se debe considerar como régimen de primera elección en embarazadas que inician o continúan TAR. Además, por las mismas razones anteriores, su uso se puede considerar como preferente en mujeres en edad fértil y con deseo gestacional.

En los estudios poscomercialización realizados por el Antiretroviral Pregnancy Registry⁴², no se ha notificado un incremento del riesgo de defectos en el nacimiento por exposición a LPV/r en las más de 1.000 mujeres expuestas al fármaco durante el primer trimestre del embarazo. Del mismo modo, la prevalencia en defectos en más de 3.000 recién nacidos de mujeres expuestas a LPV/r en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general. Sobre la base de estos datos, recientemente se ha modificado la ficha técnica de Kaletra^{®43}, en la que se incluye que "es improbable un riesgo de malformación en humanos" y que, por tanto, "lopinavir puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario".

Nuevos desafíos de lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Las necesidades futuras en el cuidado del paciente infectado por el VIH van a estar condicionadas por el solapamiento de varios factores, la propia infección VIH como enfermedad crónica, los eventos no-sida, las comorbilidades propias de la edad y de los hábitos de vida, la toxicidad a largo plazo de TAR y el riesgo de un síndrome de envejecimiento acelerado. En este escenario, mantener el desarrollo clínico de regímenes libres de ITIAN basados en LPV/r o biterapias basadas en la combinación LPV/r + 3TC es la mejor estrategia. En el capítulo 6 de esta monografía, K. Aguirrebengoa realiza una exhaustiva revisión de los nuevos desafíos de LPV/r en el tratamiento de la infección por VIH⁴⁴.

Conflicto de intereses

A. Camacho declara no tener ningún conflicto de intereses.

A. Rivero ha recibido fondos para investigación y/u honorarios por asesorías y/o conferencias por parte de Boehringer Ingelheim, Viiv, BMS, AbbVie, Gilead, Janssen y Merck.

Bibliografía

- King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naïve patients. *J Infect Dis.* 2004;190:280-4.
- King MS, Brun SC, Kempf DJ. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J Infect Dis.* 2005;191:2046-52.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.* 2002;346:2039-46.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-106.
- Sierra-Madero J, Villasis-Keever A, Méndez P, Mosqueda-Gómez JL, Torres-Escobar I, Gutiérrez-Escobedo F, et al. Prospective, randomized, open label trial of Efavirenz vs Lopinavir/Ritonavir in HIV+ treatment-naïve subjects with CD4+<200 cell/mm³ in Mexico. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:582-8.
- Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2006;368:476-82.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotissakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet.* 2008;372:646-55.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotissakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;53:323-32.
- Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS.* 2008;22:1389-97.
- Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.
- Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS.* 2009;23:1679-88.
- Consensus Statement by GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:602.
- Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Teletti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 recommendations of the International Antiviral Society—USA Panel. *JAMA.* 2014;312:410-25.
- DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, Update May 2014. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- European AIDS Clinical Society, EACS. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 7.02. June 2014. Disponible en: http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf
- Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48-week results. *AIDS.* 2001;15:1-9.
- Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naïve patients: 4 year follow-up study. *AIDS.* 2004;18:775-779.
- Murphy RL, Da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008;9:1-10.
- Zamora L, Gatell JM. Eficacia del tratamiento antirretroviral de inicio basado en lopinavir/ritonavir más 2 análogos de nucleósidos/nucleótidos en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32;Supl 3:2-6.
- Rolón MJ, Figueroa MI, Sued O, Cahn P. Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral de inicio. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32; Supl 3:7-11.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. 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.
- 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.
- Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, 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, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS.* 2008;22:F1-9.
- Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir – ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51:147-52.
- Nunes EP, Santini de Oliveira M, Merçon M, Zajdenverg R, Faulhaber JC, Pilotto JH, et al. Monotherapy with lopinavir/ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials.* 2009;10:368-74.
- Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, Bonnard P, Baillat V, Cabie A, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: hte KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2436-44.
- Gathe J Jr, Mayberry C, Miguel B, Norton M, Pasley M. Oncedaily single-agent therapy with LPV(r) in subjects virologically suppressed on twice-daily LPV(r) single-agent therapy- IMANI III 48-week final results [abstract PS4/5]. 12th European AIDS Conference (EACS). Cologne; 11-14 November 2009. *HIV Med.* 2009;10 Suppl 2:9.
- Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e22003.
- Hill A, Arribas J, Van Delft Y, Moecklinghoff. Efficacy of PI monotherapy in randomised trials: Differences between switch failure and switch included analysis. 14th EACS. Bruselas; 16-19 Octubre 2013. #PE7/8.
- De Lagarde Sebastián M, Bisbal Pardo O, Pulido Ortega F. Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32;Supl 3:12-7.
- Gatell JM, Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, et al. Dual therapy (DT) with lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) vs. triple therapy (TT) with LPV/r plus two nucleos(t)ides for maintenance of HIV viral suppression. 48-Week Results. OLE Study. 20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia; July 20-25, 2014.
- Tasias M, López Aldegue J. Lopinavir/ritonavir en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en situaciones especiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32;Supl 3:18-21.
- Lastours V, De Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemoter.* 2013;68:1850-6.
- Capparelli EV, Holland D, Okamoto C, Gragg B, Durelle J, Marquie-Beck J, et al. Lopinavir concentrations in cerebrospinal fluid exceed the 50% inhibitory concentration for HIV. *AIDS.* 2005;19:949-52.
- Best BM, Letendre SL, Brigid E, Clifford DB, Collier AC, Gelman BB, et al. Low atazanavir concentrations in cerebrospinal fluid. *AIDS.* 2009;23:83-7.
- Yilmaz A, Izadkhashti A, Price RW, Mallon PW, De Meulder M, Timmerman P, et al. Darunavir concentrations in cerebrospinal fluid and blood in HIV-1-infected individuals. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009;25:457-61.
- Smith RA, Anderson DJ, Pyrak CL, Preston BD, Gottlieb GS. Antiretroviral drug resistance in HIV-2: three amino acid changes are sufficient for classwide nucleoside analogue resistance. *J Infect Dis.* 2009;199:1323-6.
- Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des.* 2008;71:298-305.
- Benard A, Damond F, Campa P, Peytavin G, Descamps D, Lascoux-Combes C. Good response to lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral regimens in antiretroviral-naïve HIV-2-infected patients. *AIDS.* 2009;23:1171-9.
- Téllez MJ. Lopinavir/ritonavir en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32;Supl 3:22-5.
- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989–31 July 2013 [consultado 5-3-2014]. Disponible en: <http://www.APRRegistry.com>
- Kaletra 200/50 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica. Revisión 04/2014. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- Aguirrebengoa K. Desafíos de lopinavir/ritonavir en la cronicidad de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32; Supl 3:26-30.