

Nicolás Di Benedetto
Marta Montero-Alonso
Marino Blanes
José Lacruz
Sandra Cuellar
Eva Calabuig
José López
Miguel Salavert

Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes infectados por el VIH: resultados de un estudio en la "vida real"

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

RESUMEN

Introducción. La monoterapia con inhibidores de la proteasa (IP) potenciados (IP/r) podría ofrecer eficacia antiviral, disminuyendo interacciones medicamentosas, toxicidad y costes. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la monoterapia con darunavir/ritonavir (DRV/r) y lopinavir/ritonavir (LPV/r) en un escenario de "vida real".

Métodos. Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes infectados por VIH tratados con DRV/r o LPV/r en monoterapia. Se incluyeron los que antes de iniciar esta estrategia tuvieran carga viral indetectable en dos controles consecutivos, sin trastornos neurocognitivos, ni coinfección con el virus de la hepatitis B.

Resultados. Se incluyeron 60 pacientes. La mediana (IQR) de seguimiento fue de 66 semanas (33-118). La proporción de fallos virológicos (IC95%) fue del 6,3% (1,7-20,2) y del 25,0% (12,7-43,4) en pacientes tratados con DRV/r y LPV/r, respectivamente ($p=0,0424$). La proporción de éxitos terapéuticos (IC95%) fue del 90,6% (80,5-100) en el grupo de DRV/r y del 60,7% (42,6-78,8) en el de LPV/r ($p=0,0063$). No se detectaron mutaciones de resistencia a IP. Seis pacientes con dislipemia normalizaron los niveles. La mediana de reducción del coste terapéutico mensual fue de 410 (IQR 242-416) euros/paciente.

Conclusión. La monoterapia con IP/r es una estrategia efectiva en pacientes evaluados en un escenario de "vida real". Este estudio demuestra diferencias a favor de DRV/r en términos de éxito terapéutico, aunque estos resultados deben ser confirmados en estudios prospectivos. Si bien este trabajo no fue diseñado para evaluar perfil metabólico ni costes, también se ha observado un impacto positivo de la monoterapia en ambos términos.

Palabras clave: lopinavir, darunavir, inhibidores proteasa, VIH, terapia antirretroviral altamente activa

Correspondencia:
Nicolás Di Benedetto
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Av. Fernando Abril Martorell, 106. 46026. Valencia.
Dirección postal: Lladró i Mallí, 6-18. 46007. Valencia.
Tfno.: 0034 96 3236506 - Fax: 0034 96 1246254
E-mail: dibenedettonicolas@gmail.com

Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected patients: results of a study in a real life setting

ABSTRACT

Background. Boosted protease inhibitor monotherapy may offer antiviral efficacy while reducing drug interactions, costs and toxicity. The aim of this study was to assess the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) and lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy in a real life setting.

Methods. A retrospective analysis of all HIV infected patients, who had initiated DRV/r or LPV/r monotherapy, was performed. Patients whose HIV viral load had remained undetectable for at least two consecutive follow-up visits and who had no neurocognitive disorder or hepatitis B co-infection, were included.

Results. Sixty patients were included. The median (IQR) time to follow-up was 66 (33-118) weeks. The proportions (CI95%) of patients with virological failure were 6.3% (1.7-20.2) and 25.0% (12.7-43.4), respectively, in the DRV/r and LPV/r groups ($p=0.0424$). The proportions (CI95%) of patients with therapeutic success were 90.6% (80.5-100) in the DRV/r group and 60.7% (42.6-78.8) in the LPV/r group ($p=0.0063$). No protease inhibitor mutations were detected. During the follow-up, 6 patients with dyslipidemia normalized their lipid values. The median monthly cost was 410 (IQR 242-416) euros per person lower for the monotherapy than for the combined antiretroviral therapy.

Conclusions. Boosted protease inhibitor monotherapy was effective in a real life setting. This study showed differences in favour of DRV/r as compared with LPV/r in terms of therapeutic success; however prospective studies are needed to confirm these results. Finally, although this study was not specifically designed to detect benefits in terms of costs and lipid profile, it shows evidence of a positive impact of monotherapy in these fields.

Key words: lopinavir, darunavir, HIV protease inhibitors, HIV, Highly Active Antiretroviral Therapy.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral combinado (TARc), usualmente compuesto por la combinación de tres fármacos de dos clases distintas, es una estrategia exitosa que significó un gran avance en el manejo de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Si bien la utilización del TARc de forma regular redujo la morbi-mortalidad, debe ser empleado de forma crónica, por su incapacidad para erradicar definitivamente al VIH. Por ello la toxicidad a largo plazo, las interacciones medicamentosas y los costes se han convertido en elementos claves a considerar.

El éxito de un tratamiento no solo debe definirse en términos de supresión viral efectiva, sino que debe establecerse a partir de un balance entre eficacia y tolerancia en relación a otras alternativas terapéuticas¹.

El cambio a monoterapia de mantenimiento con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (IP/r), podría ofrecer la oportunidad de mantener la eficacia antiviral (por su potencia y barrera genética), reduciendo la complejidad del tratamiento, los riesgos de toxicidad, las interacciones medicamentosas, el coste y preservando opciones terapéuticas futuras.

Según un metanálisis la estrategia de monoterapia de mantenimiento con IP/r presenta un incremento de riesgo absoluto de fallo virológico del 10 al 13% por año. A pesar de su eficacia levemente inferior al tratamiento estándar, el riesgo de desarrollo de resistencia es mínimo y los fallos virológicos usualmente son resueltos con la re-introducción de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)².

Si bien existe evidencia actual indicando que en una gran proporción de pacientes la monoterapia con IP/r logra un control virológico efectivo, aun no existe consenso acerca de su utilización. En este aspecto las guías de la European AIDS Clinical Society (según sus siglas en inglés, EACS) y las recomendaciones del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) reconocen que la utilización de monoterapia con lopinavir/ritonavir (LPV/r) o darunavir/ritonavir (DRV/r) son opciones posibles ante intolerancia a los ITIAN o para simplificación del tratamiento en pacientes sin historia previa de fallo terapéutico a IP y con supresión de la carga viral en los últimos 6 meses^{3,4}. Sin embargo, las guías del departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos comentan que no se dispone de evidencia suficiente para recomendar monoterapia con IP/r de rutina fuera de ensayos clínicos⁵. Por su parte, la International Antiviral Society (según sus siglas en inglés: IAS) no recomienda la utilización de monoterapia con IP/r sin embargo hace mención de que aproximaciones terapéuticas libres de ITIAN podrían ser consideradas⁶.

El objetivo principal del trabajo fue determinar la eficacia de la monoterapia con IP/r (DRV/r y LPV/r) en pacientes infectados por el VIH en un escenario de "vida real". Como objetivos secundarios se evaluaron factores de riesgo asociados al fallo virológico, comportamiento del perfil lipídico y reducción de costes respecto al TARc.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en todos los pacientes adultos infectados por el VIH que se encontraban en seguimiento por la Unidad de Enfermedades Infecciosas de un hospital terciario que hubieran recibido, al menos por un día, monoterapia con LPV/r o DRV/r durante el periodo comprendido entre junio de 2005 y abril de 2013. Se incluyeron aquellos que, previamente al inicio de la misma, tuvieron supresión virológica en dos controles consecutivos, sin diagnóstico de hepatitis B, ni trastornos neurocognitivos y hubieran otorgado su consentimiento. Se analizaron todos los pacientes con al menos un control de carga viral posterior a la indicación de monoterapia. Se realizó el análisis global de la población, por subgrupos de tratamiento (LPV/r y DRV/r) y por tiempo de tratamiento con monoterapia superior a 48 semanas.

Se determinó la proporción de fallos virológicos (ARN del VIH-1 plasmático superior a 50 copias/mL, confirmado en dos determinaciones consecutivas) y de éxitos de tratamiento, definiendo como fracaso terapéutico al desarrollo de fallo virológico, discontinuación o modificación del tratamiento de cualquier causa. También se determinó el tiempo al primer rebrote virológico confirmado, los factores de riesgo asociados al fallo virológico, la proporción de viremias de bajo nivel desarrolladas durante el seguimiento (detección de ARN del VIH-1 mayor a 50 y menor a 400 copias/mL con resolución espontánea), el comportamiento del perfil lipídico y la reducción de costes respecto al TARc.

Para expresar las variables continuas se utilizaron estadísticos descriptivos (n, media, IC95%, rango, mediana e intervalos intercuartiles-IQR) y para las categóricas las frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones de las variables cuantitativas se realizaron con el test de t-Student o prueba Wilcoxon Rank Sum según condiciones de aplicabilidad, mientras que las comparaciones de las cualitativas se llevaron a cabo con el test de Chi cuadrado y F Fisher. El tiempo al fallo virológico fue analizado mediante el método de Kaplan-Meier. La variable principal de resultado fue la proporción de éxitos de tratamiento. Ésta se comparó entre los dos grupos del estudio con un test bilateral de Chi cuadrado con nivel de significación de 0,05. El análisis estadístico se ha realizado con el paquete software Statistix 8.0.

RESULTADOS

Se identificaron 73 pacientes que habían recibido monoterapia con LPV/r o DRV/r dentro de una cohorte de 1025 pacientes infectados por VIH en seguimiento activo. Sesenta de ellos cumplieron criterios de inclusión, 32 fueron tratados con DRV/r (31 con 800/100 mg una vez al día y 1 con 600/100 dos veces por día) y 28 con LPV/r (800/200 mg divididos en dos tomas diarias). La mediana de edad al inicio de la monoterapia fue de 43,5 años (rango de 27 a 73 años) y el 65% fueron hombres. Las características demográficas y basales de los gru-

pos de tratamiento fueron comparadas, demostrando diferencias estadísticamente significativas en el recuento de linfocitos T CD4+ (nadir y al inicio de la monoterapia), en la proporción de pacientes estadio CDC categoría C y en la proporción de pacientes tratados previamente con regímenes basados en IP. También hubo diferencias en la mediana de triglicéridos, aunque no así en el diagnóstico de hipertrigliceridemia (tabla 1).

El IP/r más utilizado en combinación fue LPV/r (52,3%), mientras que la combinación de ITIAN utilizada con más frecuencia fue emtricitabina/tenofovir en el 56,7% de los casos. De los 28 pacientes del grupo de monoterapia con LPV/r, el 86% recibía LPV/r como parte de su terapia combinada, mientras que de los 32 pacientes del grupo de DRV/r, 43,8% recibieron DRV/r previamente.

En cuanto al criterio para el inicio de monoterapia, 13 pacientes la iniciaron por presentar efectos adversos, 8 (62%) de ellos eran tratados con esquemas basados en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos. El resto la iniciaron por estrategia de simplificación, excepto en un caso que fue por decisión del paciente.

La mediana de seguimiento fue de 66 semanas (IQR 33 a 118). Dos pacientes se perdieron en el seguimiento y tres falle-

cieron, uno por complicaciones relacionadas con cirrosis hepática y dos por complicaciones cardiovasculares (todos tratados con LPV/r). A lo largo de todo el seguimiento el 15% de los pacientes (IC95% 8,1 a 26,1%) presentó fallo virológico, 2/32 (6,3% - IC 95% 1,7 A 20,2) en pacientes tratados con DRV/r y 7/28 (25,0% - IC95% 12,7 a 43,4) en tratados con LPV/r ($p=0,0424$). El tiempo medio hasta el primer rebrote virológico confirmado fue de 71,2 semanas (IC 95% 13,1 a 129,4 semanas), 31,5 para DRV/r y 82,6 para LPV/r ($p=0,4642$). En todos los casos se consiguió nuevo control virológico con la reintroducción del TARc y no se detectaron mutaciones de resistencia a IP.

En 5 pacientes se modificó el tratamiento por un motivo diferente al fallo virológico (tres por efectos adversos y dos porque el médico lo creyó indicado), de modo que la proporción de pacientes tratados con éxito (sin fallo virológico, modificación o discontinuación del tratamiento) fue de 90,6% (80,5-100) y de 60,7% (IC95% 42,6-78,8) en los grupos de DRV/r y LPV/r, respectivamente ($p=0,0063$) (figura 1).

De los pacientes incluidos, 49 tuvieron un seguimiento superior a 48 semanas; 22 de ellos tratados con DRV/r y 27 tratados con LPV/r. Las características basales no presentaron diferencias con respecto a los pacientes seguidos por menos de 48 semanas, excepto en que no se demostró diferencia significativa entre los tratados con DRV/r y LPV/r con respecto al estadio CDC y la proporción de tratados previamente con regímenes basados en IP. Todos los fallos virológicos y fracasos terapéuticos descritos han sido observados en este subgrupo que estuvo en seguimiento más allá de 48 semanas, de modo que la proporción de fallos virológicos, considerando únicamente a los integrantes de este subgrupo, fue de 9,1% (IC95% 2,5 a 27,8) y de 25,9% (IC95% 13,2 a 44,7) en los tratados con DRV/r o LPV/r, respectivamente. Paralelamente, la proporción de éxitos terapéuticos en los tratados con DRV/r fue del 86,4%, mientras que en los tratados con LPV/r fue del 59,3%.

Durante el seguimiento 10 pacientes presentaron viremias de bajo nivel con resolución espontánea (5 pacientes en cada grupo de tratamiento). Solo un paciente desarrolló posteriormente fallo virológico que requirió por ello la reintroducción del TARc, y ninguno requirió modificación del tratamiento por otra causa. La adherencia al tratamiento recogida tanto durante el TARc, como durante la monoterapia con IP/r, fue en todos los casos superior al 80%.

El incremento medio del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 30 cel/ μ L, sin diferencias significativas entre los subgrupos de tratamiento ($p 0,4542$).

Tabla 1 Características basales de la población según inhibidor de la proteasa utilizado

	Darunavir/r N= 32	Lopinavir/r N= 28
Edad en años - Mediana (rango)	42,5 (27 a 59)	44,5 (32 a 73)
Sexo masculino - N (%)	20 (62,5)	19 (67,9)
CD4+ T-cel/ μ L - Mediana (IQR)		
Nadir ^a	226 (139-324)	127 (27-198)
Basales ^a	603 (511-826)	469 (269-606)
VIH ARN log ₁₀ copias/mL (basal)- Mediana (IQR)	4,6 (3,8-4,9)	4,4 (3,2-4,9)
Estadio CDC - C - N (%) ^a	5 (15,6)	11 (39,3)
Serología anti-VHC positiva - N (%)	14 (43,8)	15 (53,6)
Esquema previo basado en IP- N (%) ^a	20 (62,5)	24 (85,8)
Duración de infección VIH - Mediana años (IQR)	14 (5-22,8)	14 (8,5-20,5)
Años de tratamiento previo - Mediana años (IQR)	7,5 (2-15,8)	11,5 (6-14)
Supresión viral previa - Mediana meses (IQR)	30,5 (15,5-63,8)	35 (10,3-59,8)
Perfil lipídico-Mediana en mg% (IQR)		
Colesterol total	188 (158-207)	204 (159-226)
LDL (low density lipoprotein)	100 (80-121)	113 (72-135)
HDL (high density lipoprotein)	47 (42-55)	49 (39-67)
Triglicéridos ^a	116 (86-172)	155 (124-314)
Diagnóstico de hipertrigliceridemia ^b - N (%)	4 (12,5)	9 (32,1)

IQR: rango intercuartil. IP: Inhibidores de la proteasa. VHC: virus de la hepatitis C.

^aCaracterísticas con diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

^bHipertrigliceridemia (según valores superiores al percentil 90, esperados para sexo y edad, obtenidos de National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES III).

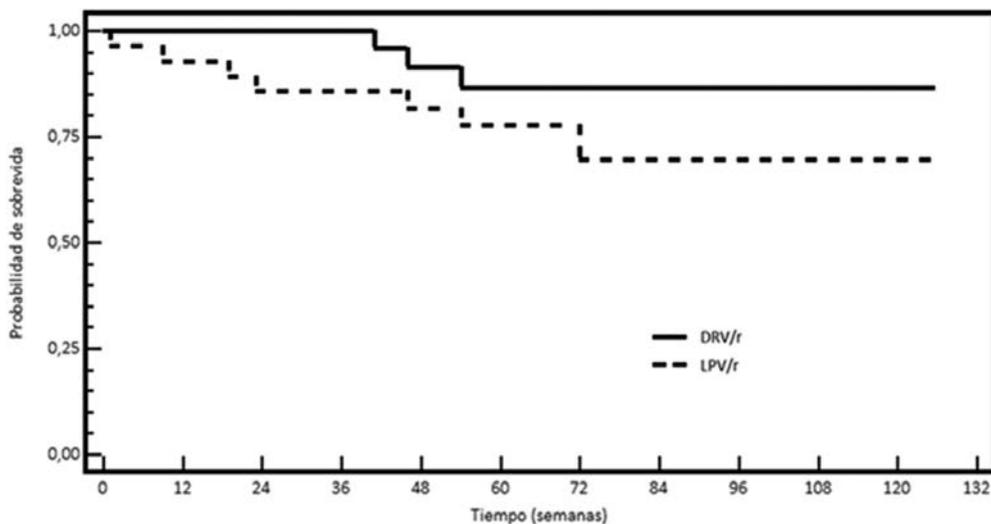


Figura 1 Tiempo hasta el fracaso terapéutico. La figura muestra el tiempo hasta el fracaso terapéutico (fallo virológico, modificación o discontinuación del tratamiento por cualquier causa) en pacientes tratados con monoterapia de mantenimiento con DRV/r o LPV/r durante 128 semanas de seguimiento inicial.

De los factores de riesgo descritos que predisponen al fallo virológico (adherencia, carga viral previa al TARc, niveles de hemoglobina basal, tiempo de duración del TARc previo a la simplificación, tiempo de carga viral indetectable previo al inicio de la monoterapia, nadir de linfocitos T CD4+ y recuento basal de linfocitos T CD4⁺)⁷⁻¹⁰, en este estudio solo se asociaron significativamente al fallo virológico la carga viral previa al TARc ($p=0,0176$) y el nadir en el recuento de linfocitos T CD4+ ($p=0,0137$).

Debe mencionarse que en la serie no se identificaron pacientes con insuficiencia renal y en solo uno de ellos se describió la presencia de síntomas neurológicos inespecíficos (olvidos frecuentes).

Antes de iniciar la monoterapia solo 1 de los 60 pacientes presentó hipercolesterolemia-LDL y 13/60 pacientes (4 en el grupo DRV/r y 9 en LPV/r) presentaba hipertrigliceridemia, según valores de LDL y triglicéridos correspondientes al percentil 90, esperados para raza, sexo y edad, obtenidos del Estudio Nacional de Salud y Nutrición (según siglas en inglés, NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey). Durante el seguimiento pudo observarse que 5 de los pacientes con hipertrigliceridemia (4 en tratamiento con LPV/r) y el paciente con hipercolesterolemia-LDL (en tratamiento con DRV/r) normalizaron los niveles de lípidos.

Para determinar el nivel de reducción de costes con la utilización de esta estrategia se realizó un análisis de los costes de los TARc previos y de la monoterapia. Para ello se consideraron solo los precios de los esquemas terapéuticos y no el coste derivado de la ocurrencia de fallos virológicos (estudio genotípico de resistencias) y/o efectos adversos. Los costes de cada pauta se calcularon a partir del precio de venta del laboratorio más el

4% del impuesto sobre el valor añadido (IVA) con la reducción obligatoria del 7,5%, obtenidos del documento de consenso de GESIDA/PNS de 2013⁴. La mediana de reducción del coste mensual fue de 410 euros (IQR 242-416 euros), sin diferencias significativas en los dos grupos de tratamiento ($p=0,4830$).

DISCUSIÓN

La modificación del régimen terapéutico en pacientes infectados por VIH que han logrado supresión virológica es una práctica habitual, mediante la cual se intenta mejorar la adherencia o conveniencia, preservar opciones terapéuticas futuras, reducir la toxicidad, evitar interacciones medicamentosas y reducir costes¹.

Actualmente se plantean tres indicaciones principales para la realización de un cambio de estrategia terapéutica en pacientes con supresión virológica, éstas son: el cambio por toxicidad documentada, la modificación para prevenir toxicidad a largo plazo y el cambio por simplificación³.

En pacientes con buena adherencia al tratamiento, sin historia de fallo terapéutico con IP y sin coinfección con el virus de la hepatitis B, el cambio a monoterapia con IP/r podría constituir una estrategia válida. Sin embargo, aún no es una práctica globalmente aceptada^{1,5,6}.

Hasta ahora se han publicado varios ensayos clínicos evaluando la estrategia de monoterapia de mantenimiento con IP¹¹⁻¹⁶; sin embargo, existen pocos estudios disponibles realizados en el contexto de la práctica clínica habitual^{17,18}.

La proporción de fallos virológicos (6,3% y 25% en los tratados con DRV/r y LPV/r respectivamente) hallada en este estu-

dio se asemeja tanto a la publicada en los ensayos clínicos¹¹⁻¹⁶ que comunican fallos entre el 15-20% para LPV/r y entre 12-31% para DRV/r (considerando los resultados en semana 144 del estudio MONET)¹⁵, como a los publicados en estudios en la práctica clínica habitual. Entre ellos, en 2012 Santos y col. mostraron en pacientes tratados con DRV/r una proporción de fallos virológicos del 9,8%, mientras que Moltó y col. en 2007 describieron un porcentaje del 25,5% en tratados con LPV/r^{17,18}. Si bien en estos últimos dos estudios mencionados no había una comparación directa entre los fármacos, puede apreciarse, al igual a lo observado en el actual estudio, que la proporción de fallos virológicos descritos es superior en la estrategia con LPV/r. En este aspecto, y considerando que los pacientes tratados con LPV/r fueron seguidos por más tiempo, se realizó un sub-análisis del grupo de pacientes con seguimiento superior a las 48 semanas, manteniéndose la diferencia de eficacia entre los dos IP/r.

Con respecto a las características basales de la población incluida en este estudio, cabe destacar que la proporción de mujeres (35%) y coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC - 48%) fue superior a la mayoría de los ensayos clínicos publicados. Sin embargo, en los dos estudios realizados en la práctica clínica habitual, la proporción de mujeres fue de 43% y 33 %, y la coinfección con VHC del 49% y el 24%, lo que se asemeja más a la población incluida en el presente estudio^{17,18}.

De los factores de riesgo descritos que predisponen al fallo virológico (adherencia, carga viral previa al TARc, niveles de hemoglobina basal, tiempo de duración del TARc previo a la simplificación, tiempo de carga viral indetectable previo al inicio de la monoterapia, nadir de linfocitos T CD4+ y recuento basal de linfocitos T CD4⁺)⁷⁻¹⁰ sólo la carga viral previa al TARc ($p=0,0176$) y el nadir en el recuento de linfocitos T CD4+ ($p=0,0137$) demostraron asociación significativa con el fallo virológico. Probablemente no se encontraron como factores de riesgo de fallo la falta de adherencia, ni el tiempo de duración del TARc previo, porque todos los pacientes presentaron niveles de adherencia superior al 80% (dado que la monoterapia fue iniciada en pacientes que demostraban buen grado de cumplimiento) y la mediana de tiempo de duración del TARc fue elevada.

Durante el seguimiento se han detectado rebotes transitorios de carga viral del VIH, los denominados "*blips*", en 5 pacientes tratados con DRV/r y en 5 con LPV/r; de ellos solo un paciente desarrolló posteriormente fallo virológico, que requirió por tanto la reintroducción del TARc. Aún en pacientes tratados satisfactoriamente con TARc, las cargas virales transitoriamente detectables no son infrecuentes. Por lo cual, algún grado de fluctuación de la carga viral en pacientes tratados con monoterapia con IP/r también es esperable¹.

Por lo mencionado la monoterapia de mantenimiento con IP/r pareciera ser una estrategia eficaz, al menos al utilizar como medidas de desenlace la detección de carga viral plasmática por métodos habituales. Sin embargo, también resulta interesante valorar la eficacia de esta estrategia mediante la detección de viremia residual por métodos ultrasensibles. En

este aspecto, un estudio español recientemente publicado, demostró, en el contexto de la práctica clínica habitual, que el tratamiento a largo plazo con monoterapia no se asocia con mayor prevalencia de viremia residual plasmática comparado con el TARc. Por otra parte también han valorado el comportamiento de los marcadores inflamatorios/pro-coagulantes (PCR, IL-6, fibrinógeno y dímero D), sin encontrar diferencias entre estrategias terapéuticas¹⁹.

Por su parte otro estudio español evaluó la presencia de replicación viral en tejido linfático en pacientes tratados con TARc comparado con monoterapia con IP/r, demostrando la presencia de replicación viral en ambos grupos de tratamiento (a pesar de mantener carga viral indetectable en plasma), por lo que tampoco existirían diferencias en este aspecto entre las dos estrategias de mantenimiento²⁰.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, en este estudio, todos los pacientes que presentaron fallo virológico consiguieron carga viral indetectable con la reintroducción del TARc y no se han detectado mutaciones de resistencia a IP. Con respecto al desarrollo de mutaciones de resistencia y al potencial compromiso de opciones terapéuticas futuras, varios estudios han demostrado que la monoterapia es una estrategia segura. Entre ellos se puede mencionar un estudio realizado por Torres-Cornejo et al. en el que se valoraron cambios en el perfil genotípico de la proteasa del VIH en plasma y células mononucleares de sangre periférica en pacientes tratados con monoterapia basada en DRV/r durante episodios de replicación viral. En este estudio no se observaron mutaciones principales asociadas a DRV, concluyendo que la estrategia de simplificación con DRV/r en monoterapia no compromete opciones terapéuticas futuras²¹.

Si bien los únicos tres pacientes que fallecieron durante el seguimiento se encontraban en el grupo tratado con LPV/r, las muertes observadas no fueron asociadas a eventos determinantes de sida y la mediana de tiempo de seguimiento fue superior en este grupo, por lo que la ocurrencia de este evento no podría ser atribuida al fármaco utilizado.

Con respecto al comportamiento del metabolismo lipídico, el paciente con hipercolesterolemia-LDL y 4 de los 5 pacientes con hipertrigliceridemia que normalizaron los niveles, habían sido tratados con tenofovir como parte del esquema previo. Los ITIAN se asocian a insulinoresistencia, dislipemia, lipodistrofia/lipoatrofia. Sin embargo, al tenofovir se le atribuye un cierto efecto hipolipemiante. En los estudios OK y OK04^{11,12} no se evidenciaron diferencias en los niveles de lípidos en grupos de mono y triple terapia, mientras que en el estudio MONET se observó una mayor proporción de alteraciones lipídicas en el grupo de monoterapia¹⁵. Por otro lado, en los estudios desarrollados en el contexto de la práctica clínica habitual se observó un aumento significativo de la media de LDL de 116 mg/dl a 137 mg/dl a las 48 semanas en los tratados con DRV/r, mientras que en el estudio de monoterapia con LPV/r se describe un descenso significativo de los niveles de triglicéridos (de 168 a 151 mg/dl)^{17,18}. En el presente estudio no se encontró un claro empeoramiento en cuanto a la evolución del perfil

lipídico, y hasta en algunos casos pudo observarse una mejoría. Sin embargo, al no haber estudiado modificaciones en el estilo de vida (dieta, ejercicio físico), sería apresurado adjudicar esta mejoría únicamente a la monoterapia.

La penetración de los antirretrovirales en el sistema nervioso central podría resultar de importancia para prevenir la replicación del VIH-1 en esta localización. Estudios observacionales han demostrado correlación entre el CPE (según siglas en inglés: *central nervous system penetration effectiveness rank*) y los niveles de carga viral de VIH-1 en el líquido cefalorraquídeo. Aunque el CPE aún no ha sido correctamente validado, debe reconocerse que la monoterapia con DRV/r y LPV/r tiene una menor CPE comparada con la triple terapia¹. Este hecho derivaría de datos que sugieren que los pacientes tratados con IP/r en monoterapia tienen mayor frecuencia de replicación viral del VIH en el líquido cefalorraquídeo y que la replicación en el sistema nervioso central no siempre se correlaciona con los niveles plasmáticos². Sin embargo la relevancia clínica de estos hallazgos aún no ha sido del todo aclarada. En el año 2013 Perez-Valero et al. publicaron los resultados de un trabajo en el que evaluaron el desarrollo de trastornos neurocognitivos en pacientes tratados con monoterapia comparado con pacientes que recibían TARc, demostrando que en individuos con supresión virológica adecuada la monoterapia con DRV/r o LPV/r no incrementa el riesgo de desarrollar deterioro neurocognitivo²². En la misma línea una revisión publicada recientemente ha analizado el riesgo de eventos adversos a nivel del sistema nervioso central en pacientes incluidos en 11 ensayos clínicos aleatorizados no encontrando diferencias claras en el riesgo de eventos adversos neurológicos entre los pacientes tratados con monoterapia y los tratados con TARc²³. Por su parte otra revisión publicada el mismo año se ha demostrado que los pacientes en monoterapia podrían tener mayor riesgo de replicación viral sintomática en sistema nervioso central, (principalmente los que se encuentran en fallo virológico y han presentado un nadir en el recuento de linfocitos T CD4+ bajo) que se resuelve con la reintroducción del TARc, mientras que no han encontrado mayor riesgo de replicación viral en sistema nervioso central en pacientes asintomáticos²⁴. En este estudio solo se ha identificado sintomatología neurológica en un único paciente, el cual refirió olvidos frecuentes y fue derivado al servicio de neurología para continuar su evaluación.

Finalmente, en el presente estudio se observó una mediana de reducción de coste terapéutico mensual por persona de 410 euros (IQR 242-416). En este aspecto, otros autores han estimado mediante un modelo de simulación el coste-efectividad de la simplificación con IP/r comparado con el tratamiento estándar, demostrando una disminución de costes con la estrategia de monoterapia con IP/r que oscilaron entre US\$ 26500 y US\$ 72400 por vida²⁵.

Si bien se reconocen como principales debilidades del presente estudio, entre otras, su carácter retrospectivo, el no contar con controles tratados con triple terapia y la existencia de diferencias basales entre los grupos comparados que pudieron influir en el éxito terapéutico (tiempo de seguimiento, estadio CDC-C, nadir de linfocitos T CD4+ y recuento de linfocitos T

CD4+ al iniciar la monoterapia), podrían considerarse algunas fortalezas como la de haber sido desarrollado en un escenario de práctica clínica habitual y el haber contado con un tiempo de seguimiento prolongado (la mayor parte de los pacientes fueron seguidos por más de 48 semanas).

En conclusión, la monoterapia de mantenimiento con IP/r es una estrategia efectiva en pacientes evaluados en un escenario de "vida real". Este estudio demuestra diferencias a favor de DRV/r en términos de éxito terapéutico; sin embargo estos resultados deben ser confirmados en estudios prospectivos. Aunque este trabajo no fue diseñado para evaluar perfil metabólico ni costes, también se ha observado un impacto positivo de la monoterapia en ambos términos.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue financiada en parte por la Fundación Carolina, la Fundación BBVA y por el proyecto RD12/0017/0032, integrado en el Plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Este trabajo fue presentado en el V Congreso Nacional GESIDA, desarrollado del 19 al 22 de noviembre de 2013 en Sitges. Póster #142.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arribas JR, Doroana M, Turner D, Vandekerckhove L, Streinu-Cercel A. Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Research and Therapy* 2013; 10:3.
2. 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(7): e22003.
3. European AIDS Clinical Society (EACS). European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. European AIDS Clinical Society Version 7.1; November 2014. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_english_71_141204.pdf.
4. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2015). Disponible en: www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf.
5. 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; last updated, November 13, 2014. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
6. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti 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.
7. Pulido F, Pérez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla

- J, et al: Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther* 2009; 14:195-201.
8. Campo RE, Da Silva BA, Cotte L, Gathe JC, Gazzard B, Hicks CB, et al. Predictors of loss of virologic response in subjects who simplified to lopinavir/ritonavir monotherapy from lopinavir/ritonavir plus zidovudine/lamivudine. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:269-75.
 9. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ritonavir monotherapy. *J Infect Dis* 2011; 204:1211-6.
 10. Gutmann C, Cusini A, Günthard HF, Fux C, Hirschel B, Decosterd LA, et al. Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-naïve. *AIDS* 2010; 24:2347-54.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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: the KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2436-44.
 14. 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 (KalMo study). *HIV Clin Trials* 2009; 10: 368-74.
 15. Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff 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.
 16. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabie A, Meynard JL, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 691-5.
 17. Moltó J, Santos JR, Negredo E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:436-9.
 18. Santos JR, Moltó J, Libre JM, Negredo E, Bravo I, Ornelas A, et al. Antiretroviral Simplification with Darunavir/Ritonavir Monotherapy in Routine Clinical Practice: Safety, Effectiveness, and Impact on Lipid Profile. *PLoS ONE* 2012; 7: e37442.
 19. Estébanez M, Stella-Ascariz N, Mingorance J, Pérez-Valero I, Bernardino JI, Zamora FX, et al. Inflammatory, procoagulant markers and HIV residual viremia in patients receiving protease inhibitor monotherapy or triple drug therapy: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2014;14:379.
 20. Vinuesa D, Parra-Ruiz J, Chueca N, Alvarez M, Muñoz-Medina L, Garcia F, et al. Protease inhibitor monotherapy is not associated with increased viral replication in lymph nodes. *AIDS* 2014;28:1835-7.
 21. Torres-Cornejo A, Benmarzouk-Hidalgo O, Gutierrez-Valencia A, Ruiz-Valderas R, Viciano P, López-Cortés L. Low concordance and resistance mutation emergence in the HIV protease gene among circulating and cell-associated viruses at viral replication episodes during darunavir/ritonavir monotherapy. *HIV Med* 2014 Jun 9. doi: 10.1111/hiv.12170. [En prensa].
 22. Pérez-Valero I, González-Baeza A, Estébanez M, Montes-Ramírez ML, Bayón C, Pulido F, et al. Neurocognitive impairment in patients treated with protease inhibitor monotherapy or triple drug antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013;8:e69493.
 23. Powderly W, Hill A, Moecklinghoff C. Is there a higher risk of CNS adverse events for PI monotherapy versus triple therapy? A review of results from randomized clinical trials. *HIV Clin Trials* 2014;15:79-86.
 24. Gianotti N, Lazzarin A, Cinque P. Central nervous system HIV infection in "less-drug regimen" antiretroviral therapy simplification strategies. *Semin Neurol* 2014;34:78-88.
 25. Schackman BR, Scott CA, Sax PE, Losina E, Wilkin TJ, McKinnon JE, et al. Potential risks and benefits of HIV treatment simplification: a simulation model of proposed clinical trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1062-70.