



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



REVISIÓN

Meta-análisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+

J. Saez de la Fuente, A. Such Díaz, C. Sánchez Gil, C. Esteban Alba e I. Escobar Rodríguez*

Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

Disponible en Internet el 27 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de
proteasa;
Meta-análisis;
Ritonavir potenciado;
Lopinavir;
Darunavir;
Ritonavir

Resumen

Introducción: El objetivo del presente trabajo es analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de la estrategia de inducción mantenimiento con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir en pacientes adultos VIH respecto al tratamiento convencional.

Métodos: Se realizó un meta-análisis de ensayos aleatorizados y controlados en pacientes VIH para comparar la eficacia de una estrategia de monoterapia con inhibidores de proteasa potenciados frente al tratamiento antirretroviral convencional. La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, EMBASE (septiembre 1999–septiembre 2009) y en resúmenes de congresos de los últimos 5 años. Se calcularon los Odds Ratio del fracaso terapéutico y sus intervalos de confianza del 95%. Para combinar los resultados de los estudios individuales seleccionados, se empleó un modelo de efectos fijos basado en el método de Mantel-Haenszel o de efectos aleatorios, en función de que exista o no heterogeneidad en los resultados.

Resultados: Se localizaron inicialmente un total de 1.510 publicaciones, de las que solo 8 estudios cumplieron los criterios de inclusión en el meta-análisis. El Odds Ratio combinado de los 8 estudios es de 1,39 (IC 95% 1,02–1,90) a favor del grupo de tratamiento con tratamiento antirretroviral convencional, pero con un intervalo de confianza cercano a los límites de la no significación estadística.

Conclusión: Los resultados del análisis de eficacia combinado en el meta-análisis no encuentran diferencias significativas entre la estrategia convencional y la monoterapia. Esta estrategia se considera recomendable (nivel A de evidencia) en pacientes sin historia de fracaso previo a inhibidores de la proteasa, con carga viral plasmática indetectable y signos o síntomas de toxicidad por análogos de nucleósidos/nucleótidos.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ismael.escobar@salud.madrid.org (I. Escobar Rodríguez).

KEYWORDS

HIV protease inhibitors;
Meta-Analysis;
Boosted ritonavir;
Lopinavir;
Darunavir;
Ritonavir

Meta-analysis of the effectiveness of the strategy of monotherapy with boosted protease inhibitors in HIV+ patients

Abstract

Introduction: The objective of this study is to analyse the available evidence regarding the effectiveness of the strategy of induction maintenance with boosted protease inhibitors with ritonavir in adult HIV patients as compared to conventional treatment.

Methods: We performed a meta-analysis of randomised controlled trials in HIV patients to compare the efficacy of a monotherapy strategy of boosted protease inhibitors as compared with conventional antiretroviral therapy. The literature search was conducted in PubMed, EMBASE (September 1999–September 2009) and in conference abstracts of the last 5 years. The Odds Ratio of treatment failure and their 95% confidence intervals were calculated. To combine the results of individual studies selected, a fixed effects model based on the Mantel-Haenszel method or random effects was used, depending on whether or not the results were heterogeneous.

Results: Initially a total of 1510 publications were found, of which just 8 studies met the criteria for inclusion in the meta-analysis. The combined Odds Ratio of the 8 studies is 1.39 (95% CI 1.02–1.90) for the treatment group with conventional antiretroviral treatment, but with a confidence interval close to the limits of statistical non-significance.

Conclusion: The results of the combined effectiveness analysis in the meta-analysis found no significant differences between the conventional strategy and monotherapy. This strategy is considered recommended (level A evidence) in patients with no history of previous failure of protease inhibitor, with undetectable plasma viral load and signs or symptoms of nucleoside/nucleotide toxicity.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Después de más de 20 años de estudios clínicos con fármacos antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y utilizando los fármacos en monoterapia o en combinaciones de 2, 3 o más fármacos, está claramente establecido que el tratamiento antirretroviral (TAR) con combinaciones de al menos 3 fármacos es el tratamiento de elección de la infección por el VIH. Hay una sólida evidencia de que esta estrategia de tratamiento retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta de forma significativa la supervivencia¹.

No obstante y al lado de estas indudables ventajas, el tratamiento antirretroviral de combinación indefinido plantea un escenario terapéutico rígido y no exento de problemas. En primer lugar, la adherencia al TAR representa un papel primordial en el grado y duración de la respuesta antiviral². Por otro lado, la aparición de resistencias es un fenómeno inevitable cuando el virus VIH se expone a la presión selectiva de los fármacos que no consiguen suprimir la replicación viral^{3,4}. Finalmente, la toxicidad de los fármacos antirretrovirales a medio y largo plazo es también un factor limitante que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas manteniendo la misma potencia antiviral⁵.

La realidad actual, por tanto, es que un porcentaje amplio de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral se ven abocados a una situación de fracaso terapéutico (viroológico, inmunológico o clínico) que obliga a un cambio de tratamiento rápido para evitar mutaciones y la elevación de la carga viral plasmática. El objetivo terapéutico es alcanzar, de nuevo, la máxima supresión viral

instaurando una nueva combinación antiviral con dos o tres fármacos plenamente activos junto con otros fármacos ya empleados en el paciente pero que conserven actividad (estudios de resistencias) y sean bien tolerados. Este curso de evolución clínica ha hecho que, en la actualidad y a pesar de disponer de cerca de 25 fármacos antirretrovirales distintos, con también diferentes mecanismos de acción (a nivel del ciclo replicativo viral), se mantenga la imperiosa necesidad de seguir buscando nuevos fármacos que permitan el control duradero de la replicación viral.

Frente a esta forma de empleo convencional de los fármacos antirretrovirales se han intentado otras estrategias diferentes, más dinámicas y que pudieran permitir una mayor adaptación del TAR al estado inmunológico del paciente y consiguiendo ventajas añadidas en términos de toxicidad y adherencia al TAR.

Una de las estrategias que intentan emplear los fármacos antirretrovirales de una forma diferente es la denominada estrategia de inducción-mantenimiento, que puede definirse como la utilización de los medicamentos antirretrovirales en dos esquemas distintos aplicados de forma secuencial: *a)* fase de inducción, que coincide con el inicio del TAR, y tiene como objetivo alcanzar una respuesta virológica (carga viral plasmática indetectable), minimizando el riesgo de resistencias y favoreciendo una rápida reconstitución inmunitaria, y *b)* fase de mantenimiento, en la que, tras alcanzar el objetivo de la fase de inducción, se procede a modificar el TAR, y se simplifica mediante la reducción de este a dos o, preferiblemente, un único fármaco, pero con el objetivo de mantener la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

En la historia del tratamiento antirretroviral, los primeros ensayos clínicos que estudiaron la posible eficacia de esta

estrategia se tradujeron en fracasos notorios⁶⁻⁸ y pusieron de evidencia que no se puede llevar a cabo una estrategia de inducción-mantenimiento con fármacos de barrera genética baja (lamivudina) y/o farmacocinética (nelfinavir e indinavir). La aparición posterior de los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados con ritonavir volvió a replantear la hipótesis de que la monoterapia con alguno de estos fármacos (mantenimiento) pudiera ser suficiente para mantener el control de la replicación viral de forma eficaz y segura, una vez alcanzado dicho control con un TAR de combinación clásico (inducción).

De todos los IP potenciados, lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) ha sido el fármaco de referencia, con elevada potencia y barreras genética y farmacocinética también elevadas. Por ello, fue el mejor situado para probar, de forma experimental, la estrategia de monoterapia. La reciente incorporación a la práctica clínica de darunavir potenciado con ritonavir (DRV/r) y la investigación de su utilidad en la estrategia comentada le ha hecho también candidato a ser empleado en la misma. Los resultados de los estudios y ensayos clínicos realizados han permitido que, en las recomendaciones actuales de tratamiento antirretroviral del grupo de expertos de GESIDA y el Plan Nacional sobre el SIDA¹, se considere la simplificación a monoterapia con lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir como una opción utilizable en pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con carga viral plasmática indetectable durante más de 6 meses y signos o síntomas de toxicidad por análogos de nucleósidos/nucleótidos, siendo calificada esta recomendación como de nivel A (procedencia de los datos de estudios aleatorizados y controlados).

El éxito de esta estrategia y su incorporación como una recomendación de tratamiento permiten ser considerada como la única, en el momento actual, nueva estrategia de tratamiento que supone una alternativa al TAR indefinido y rígido, solo modificable en caso de toxicidad o fracaso terapéutico.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática y metaanálisis es analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de la estrategia basada en monoterapia con IP potenciados respecto al tratamiento antirretroviral convencional en el paciente VIH.

Métodos

Criterios de selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios aleatorizados y controlados en los que se comparaba una estrategia de monoterapia con IP potenciados frente al TAR. En el análisis se incluyeron aquellos estudios en los que la información relativa a eficacia estuviera disponible en forma de publicación o comunicación a congreso. Los criterios de selección de los estudios fueron:

- Tener un diseño randomizado y controlado,
- Duración mínima del ensayo de 48 semanas,
- Punto de corte de eficacia virológica en un valor de carga viral menor a 50 copias/ml.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para identificar los estudios de interés, se llevó a cabo una búsqueda en la bases de datos de PubMed y EMBASE, utilizando como descriptores «*HIV protease inhibitors or ritonavir boosted and (HIV or HIV infections) and (monotherapy or single agent or single drug or alone or simplified) and humans*». La búsqueda bibliográfica se realizó entre septiembre de 1999 y septiembre de 2009.

Además se revisaron los resúmenes de congresos de los últimos 5 años del *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI), de la European AIDS Clinical Society y de la Internacional AIDS Society. También se realizó una búsqueda en fuentes de información disponibles en internet sobre los resultados de ensayos clínicos en marcha (www.clinicaltrials.gov).

Asimismo, se identificaron las revisiones y artículos editoriales de interés publicados en las principales revistas médicas (AIDS, JAIDS, J Infect Dis, N Engl J Med, Lancet) en el último año y se examinó su contenido para identificar la posible información sobre ensayos de interés. En aquellos estudios que fueron objeto de varias publicaciones, utilizamos los datos de mayor tiempo de tratamiento.

Los artículos seleccionados se limitaron a aquellos publicados en español y en inglés.

Selección de los estudios

Tres revisores (SFJ, SDA y SGC) revisaron independientemente las fuentes de información disponibles, seleccionando los estudios en función de los criterios de inclusión y exclusión definidos previamente. Para la selección final se requirió el consenso total entre los tres revisores.

Variables y población del estudio

La variable de valoración principal de la eficacia en el análisis combinado fue el fracaso terapéutico. El análisis de la eficacia se realizó por intención de tratar (ITT), incluyendo a todos los pacientes de cada rama de tratamiento que reciben al menos una dosis y considerando fracaso terapéutico aquellos con CV >50 copias/ml, que abandonen el estudio por cualquier causa o que tengan un cambio de tratamiento.

La población objetivo del estudio fue el paciente infección por el VIH sin ninguna limitación inicial que condicionase la inclusión en el meta-análisis, únicamente considerando diferencias en cuanto a paciente naïve o pretratado en el análisis de sensibilidad. Como grupo control se consideró a la rama de TAR convencional que incluye 2 o 3 antirretrovirales en combinación.

Análisis estadístico

A partir de los datos tabulados se calcularon los Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para combinar los resultados de los estudios individuales seleccionados, se empleó un modelo de efectos fijos basado en el método de Mantel-Haenszel o de efectos aleatorios, en función de que exista o no heterogeneidad estadísticamente significativa ($p < 0,1$) en los resultados. Para estimar

y cuantificar la heterogeneidad entre los diferentes estudios se emplearon el estadístico Q de Cochran y el estadístico I^2 , de tal manera que los valores del 25%, el 50% y el 75% correspondían a grados bajo, moderado y alto de heterogeneidad, respectivamente⁹. La posible existencia del sesgo de publicación¹⁰ se evaluó visualmente mediante un gráfico de embudo, que enfrenta el efecto de los estudios (OR) con sus errores estándar¹¹. Por último se llevaron a cabo tres análisis de sensibilidad repitiendo el análisis combinado primero sin aquellos estudios con diferentes criterios de inclusión de pacientes, segundo eliminando los de menor tamaño muestral y por último separando los estudios en función del IP utilizado. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS statistics[®], versión 17.0 y con el programa Review Manager, versión 5.0 (Cochrane Collaboration).

Resultados

Selección de estudios y características principales

Se localizaron inicialmente un total de 1.510 publicaciones, de las que solo 8 estudios¹²⁻¹⁹ cumplieron los criterios de inclusión en el meta-análisis, como queda recogido en la figura 1. En los ensayos randomizados y controlados (ERC) incluidos en el meta-análisis, participaron un total de 1.071 pacientes, 577 (53,9%) en el grupo de tratamiento con monoterapia y 494 (46,1%) en el de TAR de combinación. Los datos del ensayo de Pulido et al¹² están incluidos en el estudio de Arribas et al¹³ debido a que forman parte del mismo trabajo publicado a 48 y 96 semanas. El IP utilizado en monoterapia durante la fase de mantenimiento fue lopinavir/ritonavir en seis de los estudios¹²⁻¹⁷ y darunavir/ritonavir en dos^{18,19}.

Las características principales y los criterios de inclusión de estos ensayos se resumen en la tabla 1. Las diferencias en los diseños de los estudios son principalmente: diferente duración del tratamiento, que va de 48 a 96 semanas, diferentes características basales de los pacientes en el momento de la inclusión en el ensayo y, por último, la existencia o no, así como su duración, de una fase de tratamiento de inducción con TAR previa a la randomización a monoterapia. Teniendo en cuenta el periodo de inducción, únicamente el estudio de Delfraissy et al¹⁴ incluye pacientes naïve sin tratamiento previo de inducción con TAR.

Análisis de la eficacia

Los OR del fracaso terapéutico de los diferentes estudios quedan reflejados en la figura 2. En ningún estudio se alcanza

la significación estadística, encontrando una gran dispersión en el intervalo de confianza de los estudios de Arribas et al¹⁵ y Nunes et al¹⁶, debido a su reducido tamaño muestral. El análisis estadístico de la heterogeneidad no es significativo (fig. 2), con lo que se utiliza el método de ponderación de Mantel-Haenszel. El OR combinado de los 8 estudios es de 1,39 (IC 95% 1,02–1,90) a favor del grupo de tratamiento con TAR convencional, pero con un intervalo de confianza cercano a los límites de la no significación estadística.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo tres análisis de sensibilidad para evaluar la validez de los resultados.

- En el primero se eliminó el estudio de Delfraissy et al¹⁴ por ser el único que incluye a pacientes sin tratamiento previo. El OR ponderado es 1,37 (IC 95% 0,98–1,92), fuera del margen de la significación estadística, con un análisis de la heterogeneidad no significativo.
- En el segundo análisis de sensibilidad se eliminó los estudios de menor tamaño muestral^{15,16}. El OR ponderado es 1,32 (IC 95% 0,96–1,83) con un análisis de la heterogeneidad entre los estudios no significativo.
- Por último se separaron los estudios en función del IP utilizado en monoterapia, obteniendo un OR ponderado de 1,27 (IC95% 0,74 a 2,17) para darunavir/ritonavir y de 1,46 (IC95% 0,99 a 2,14) para lopinavir/ritonavir, con análisis de la heterogeneidad no significativos en ambos casos.

Sesgo de publicación

Los resultados del análisis del sesgo de publicación mediante el gráfico de embudo muestran una distribución ligeramente asimétrica que parece indicar la posible existencia del denominado «efecto de los estudios pequeños», que supone una variabilidad entre el efecto encontrado en los estudios pequeños frente a los grandes (fig. 3). Estos estudios de menor tamaño muestral^{15,16}, que aparecen dispersos en el gráfico, son los eliminados en el segundo análisis de sensibilidad.

Discusión

Los resultados del análisis de eficacia combinado en el metanálisis no encuentran diferencias significativas entre la

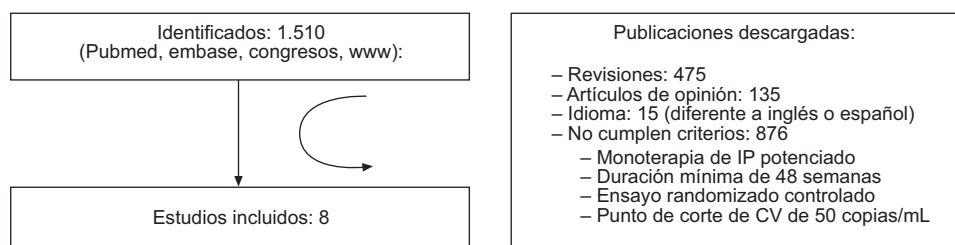


Figura 1 Selección de estudios

Tabla 1 Características principales de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudio	IP	TARGA	Tiempo de seguimiento	Pacientes inicio	Duración tto previo	Tipo de tto previo	Definición fracaso terapéutico por ITT	Mutación
Cameron et al ²¹	LPV/r	3TC+AZT+EFV	96 semanas	Naive En inclusión CV > 1.000 copias/mL Tras inducción CV < 50	Ninguno Inducción 6 meses	Ninguno. Tras inclusión LPV/r, 3TC, AZT	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	Resistencia a IP en 3 pacientes de monoterapia vs 1 de TARGA
Arribas et al (Piloto OK) ¹⁹	LPV/r	2NRTI+ LPV/r o TDF+NRTI+ LPV/r	48 semanas	CV < 50 copias/mL durante 6 meses	≥ 1 mes	2NRTI+ LPV/r o TDF+NRTI+ LPV/r	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	Mutación menor a IP en 1 paciente de monoterapia
Nunes et al ²⁰	LPV/r	NNRTI+NRTI, IP+NRTI, 3NRTI	96 semanas	CV < 400 copias/mL durante 6 meses En inclusión CV < 80 copias/mL	≥ 6 meses	NNRTI+NRTI, IP+NRTI, 3NRTI	> 80, pérdidas, cambios del tto	No mutaciones IP
Delfraissy et al (MONARK) ¹⁸	LPV/r	LPV/r+AZT+3TC	96 semanas	Naive CV < 100.000 copias/mL	Cero	Ninguno	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	Mutaciones de resistencia a IP 3 de monoterapia vs 0 TARGA Resistencia a NRTI en 1 paciente TARGA vs 0.
Pulido et al ¹⁶ Arribas et al ¹⁷ (OK)	LPV/r	2NRTI+ LPV/r o TDF+NRTI+ LPV/r	96 semanas	CV < 50 copias/mL durante 6 meses	≥ 1 mes	2NRTI+ LPV/r o TDF+NRTI+ LPV/r	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	Mutaciones que confieren resistencia a IP en 2 pacientes de monoterapia.
Arribas et al ²²	DRV/r	DRV+2 NRTI	48 semanas	CV < 50 copias/mL durante 6 meses	7,4 años M-IP vs 6,4 años HAART	2 NRTI+NNRTI o IP potenciado (no DRV)	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	Mutación genotípica a IP 1 vs 1 de TARGA No resistencia fenotípica a DRV
Katlama et al ²³	DRV/r	DRV+2 NRTI	48 semanas	En últimos 18 meses CV < 400 copias/mL En inclusión CV < 50 copias/mL	≥ 18 meses	No DRV (2NRTI+IP, 3NRTI, 2NRTI+NNRTI)	> 50, pérdidas, interrupciones, cambios del tto	No mutaciones que confieran resistencia a DRV ni a IP en general

AZT: zidovudina; CV: carga viral (copias/mL); DRV/r: darunavir potenciado con ritonavir; ITT: intención de tratar; IP: inhibidor de la proteasa; LPV/r: lopinavir potenciado con ritonavir; M-IP: monoterapia con IP; NNRTI: inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; NRTI: inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido; TARGA: terapia antirretroviral de alta actividad; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir; Tto: tratamiento.

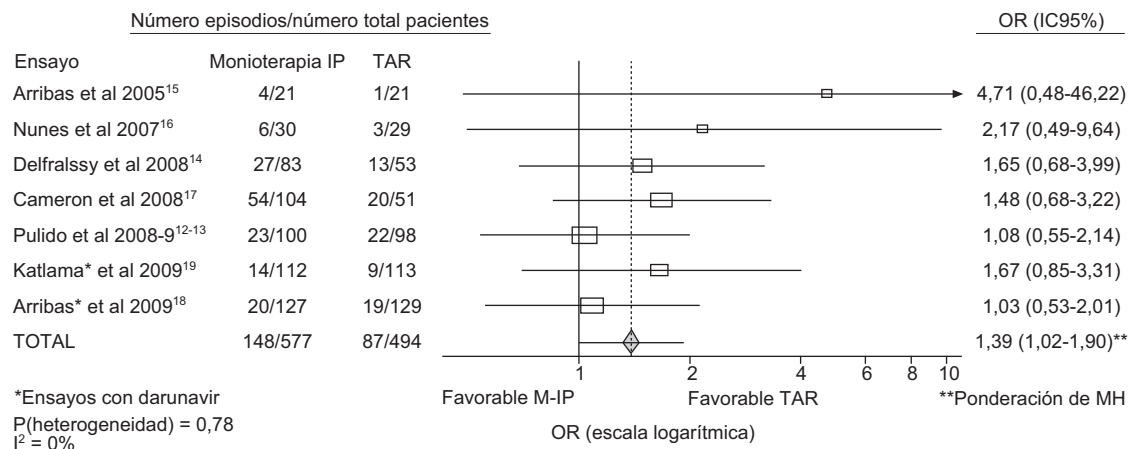


Figura 2 Análisis por ITT de la variable fracaso terapéutico. IC95%: intervalo de confianza 95%, IP: inhibidor de la proteasa, OR: odds ratio, TAR: tratamiento antirretroviral convencional, M-IP: monoterapia inhibidor de la proteasa, MH: Mantel-Haenszel.

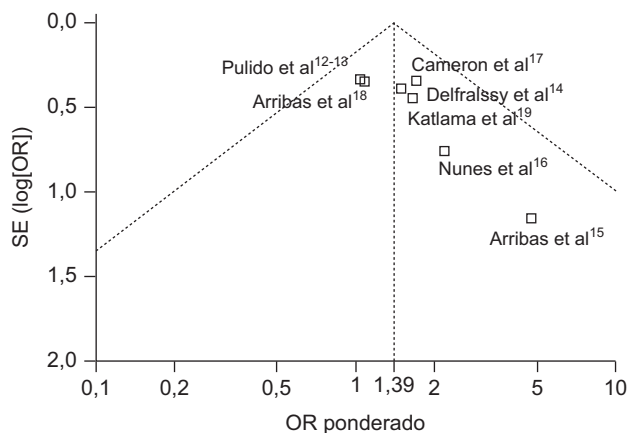


Figura 3 Grafico de embudo. Valoración del sesgo de publicación representando el Odds ratio de los diferentes estudios frente a su error estándar (SE). La línea central representa el OR ponderado y las laterales el intervalo de confianza 95%.

estrategia convencional y la monoterapia. El OR ponderado solo es ligeramente superior, con un IC95% rondando los límites de la no significación, que al llevar a cabo el análisis de sensibilidad comentado anteriormente pasa a ser no significativo. Los resultados del análisis establecen que, tanto la estrategia de simplificación a LPV/r como a DRV/r consigue mantener la CVP suprimida en un gran número de pacientes y, para el caso de LOP/r durante un período largo de tiempo.

Esta forma de simplificación tiene ventajas, en aspectos relacionados con la eficacia clínica y la seguridad y también en términos de eficiencia (relación entre el coste y la eficacia).

Respecto a la eficacia, solo cabe mencionar como cierta limitación y en el caso de los estudios con LOP/r, la mayor incidencia de viremia de bajo grado (50–500 copias/ml) lo que hace que esta estrategia solo esté recomendada, a fecha actual, como una alternativa para los casos con toxicidad o intolerancia a los fármacos acompañantes¹.

Todos los estudios muestran que el aumento de linfocitos CD4 no es menor en pacientes en monoterapia con LOP/r que en los que mantienen la triple terapia estándar, por lo que, en cualquier caso, esta baja viremia no parece afectar a la recuperación inmunológica de estos pacientes. Además, en la mayoría de los casos, la baja viremia no conllevó la aparición de mutaciones de resistencia. No parece, en el caso de LOP/r, que esta viremia de bajo grado esté relacionada con una potencia farmacológica insuficiente. El origen de esta viremia de bajo nivel no está del todo aclarado, pero parece que la adherencia inadecuada podría desempeñar un papel importante, más del que desempeña en pacientes en tratamiento con triple terapia estándar, ya que la corta vida media de LPV/r hace que el fallo en una toma de medicación en pacientes en monoterapia conlleve más riesgo de rebote viral. En cualquier caso, la validez de esta estrategia también se ha confirmado en estudios de efectividad en la práctica clínica real²⁰.

La estrategia de monoterapia con IP potenciados ha recibido críticas debido a un posible aumento en la incidencia de resistencias a IP encontrado en el análisis de subgrupos del estudio de Delfraissy et al^{14,21}. Como comentamos anteriormente, dicho estudio se diferencia del resto por reclutar pacientes naïve, con lo que sus resultados no pueden ser considerados equivalentes a los del resto de ensayos. Otros análisis de subgrupos de distintos trabajos muestran la adherencia al tratamiento como el principal predictor de respuesta virológica, seguido de niveles de CD4 nadir inferiores a 100 células/ μ l^{22,23}. En nuestro estudio el análisis de las resistencias debidas a mutaciones frente a IP no ha sido posible debido a la variabilidad de los datos presentados en los estudios dependiendo de su metodología. De esta forma algunos estudios llevan a cabo análisis de resistencias a todos los pacientes con fracaso terapéutico, mientras que otros únicamente a una muestra incompleta de los fracasos o solo a los pacientes en monoterapia (tabla 1).

Respecto a la seguridad, los estudios han confirmado que los pacientes tratados con LPV/r en monoterapia han

mejorado su calidad de vida y reducido los efectos adversos, entre ellos la lipodistrofia^{17,24}.

En cuanto a la eficiencia, hay dos ventajas que tienen una relación indudable en términos de costes: a) la primera, al disminuir el riesgo de efectos adversos a medio o largo plazo de los ITIAN, se reducen sus costes asociados, y b) la segunda, reducir los costes directos asociados al TAR. Respecto a la primera, en el estudio de Libre Codina et al.²⁵, se ha cuantificado en nuestro medio que los costes promedio totales provocados por los acontecimientos adversos asociados a los ITIAN, durante un período de 12 meses, ascendieron a 2.223 euros/año, y los de impacto económico más elevado son los derivados de la lipoatrofia, la lipodistrofia mixta y la neuropatía periférica. La supresión de los análogos de los nucleósidos en un esquema de TAR, con el mantenimiento del control de la replicación viral, debe contribuir a disminuir estos costes asociados a su toxicidad. En cuanto a la reducción de costes directos totales, es evidente que la reducción del número de fármacos que forman el TAR redundará en un descenso del coste final del tratamiento; habiéndose cuantificado la magnitud cuantitativa de la diferencia, tanto en el estudio piloto como en alguno de los ensayos clínicos^{26,27}.

Las limitaciones del presente trabajo son el reducido número de ERC actualmente publicados, la falta de homogeneidad entre los protocolos, así como la escasez de datos aportados por los estudios en relación a análisis de resistencias y a otros factores que faciliten la selección de los subgrupos de pacientes que se verán más beneficiados con esta estrategia.

En resumen, la simplificación a monoterapia, reintroduciendo los fármacos acompañantes al LPV/r en caso de rebrote viral, ha demostrado una eficacia similar al tratamiento combinado tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual. La falta de adherencia es el mayor condicionante de los fracasos virológicos de esta pauta. En el caso de emplear esta misma estrategia con DRV/r, ya está demostrada en ensayos clínicos la validez de la misma y es necesario estudios concretos que pongan de manifiesto sus posibles limitaciones, si las hubiere, así como el mantenimiento de la eficacia a largo plazo.

Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2010). 2009. [consultado 15/1/2010]. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/>.
- Polo R, Knobel H, Escobar I. (Coordinadores Panel de Expertos PNS/SEFH/GESIDA). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA. *Farm Hosp*. 2008;32:349-57.
- Hammer SR, Eron Jr JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the international AIDS Society USA-panel. *JAMA*. 2008;300:555-70.
- Pannel of antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008. [consultado 15/11/2009]. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov/>.
- Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-30.
- Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, Collier AC, Tebas P, Bassett RL, et al. AIDS Clinical Trials Group Study 343 Team. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:1261-8.
- Flandre P, Raffi F, Descamps D, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. *AIDS*. 2002;16:561-8.
- Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, Wit FW, Weigel HM, Ten Kate RW, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet*. 1998;352:185-90.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327. 557-60.25.
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:1119-29.
- Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:1046-55.
- Pulido F, Arribas J, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.
- 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.
- Delfraissy JF, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P-M, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS*. 2008;22:385-93.
- 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.
- Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, Pilotto JH, Ribeiro JE, Faulhaber JC et al. 96-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patient suppressed below 80 copies/mL on HAART -the KalMoStudy. 11th European AIDS Conference, European AIDS Clinical Society, 2007:Madrid, Spain. AbstractP75/04.
- 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.
- Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir monotherapy shows non-inferior efficacy to standard HAART, for patients with HIV RNA <50 copies/mL at baseline. En: V IAS Conference; Ciudad del Cabo, Sud Africa; 19-22 Julio 2009. Abstract TUAB106-LB.
- Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard GR, et al. A randomized multicenter study to compare the efficacy of a monotherapy of darunavir to a triple therapy with 2 nucleosides analogues combined to darunavir/r in HIV infected patients with full viral suppression. En: V IAS Conference; Ciudad del Cabo, Sud Africa; 19-22 Julio 2009. Abstract WELBB102.
- Molto 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.
21. Delaugerre C, Flandre P, Chaix ML, Ghosn J, Raffi F, Dellamonica P, et al. Protease inhibitor resistance analysis in the MONARK trial comparing first-line lopinavir-ritonavir monotherapy to lopinavir-ritonavir plus zidovudine and lamivudine triple therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2934–9.
22. 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.
23. 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.
24. Spire B, Marcellin F, Cohen-Codar I, Flandre P, Boue F, Dellamonica P, et al. Effect of lopinavir/ritonavir monotherapy on quality of life and self-reported symptoms among antiretroviral-naïve patients: results of the MONARK trial. *Antivir Ther.* 2008;13:591–9.
25. Libre Codina JM, Casado Gómez MA, Sánchez de la Rosa R, Pérez Elías MJ, Santos González J, Miralles Álvarez C, et al. Costes de la toxicidad asociada a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes con infección por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:98–107.
26. Escobar I, Pulido F, Pérez E, Arribas JR, García MP, Hernández A. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:490–4.
27. Arribas JR, Pulido F, Méndez I, Lázaro P, Norton M, Cabrero E, et al. 96 wks pharmacoeconomic outcome of lopinavir/r monotherapy as maintenance strategy in HIV+ patients with suppressed viral load. OK04-PharmECO analysis. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 9–13 Noviembre 2008. [Abstract P308.].