



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Lopinavir/ritonavir en nuevas estrategias de simplificación del tratamiento antirretroviral

María de Lagarde Sebastián, Otilia Bisbal Pardo y Federico Pulido Ortega*

Unidad de VIH, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Monoterapia
Terapia dual
Lopinavir/ritonavir
VIH
Simplificación

El interés por la simplificación surge de la necesidad de prescindir de los análogos de nucleósidos, por su toxicidad a largo plazo. Desde hace más de 10 años, en que surgieron los primeros estudios para analizar la seguridad y eficacia de esta estrategia con lopinavir/ritonavir, sigue despertando interés científico, clínico y económico. En el presente no hay un consenso en las recomendaciones; la interpretación de los resultados es discordante, y mientras algunos enfatizan el mayor riesgo de pérdida de la supresión viral, otros destacan que el posible repunte virológico con esta estrategia no se asocia con una pérdida de opciones terapéuticas ni emergencia de resistencias al inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir. Este panorama determina las recomendaciones que se pueden hacer en la práctica clínica; casi todos los grupos están de acuerdo en que deben seleccionarse los pacientes candidatos a una simplificación con menos fármacos.

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

Lopinavir/ritonavir in new simplification strategies in antiretroviral therapy

ABSTRACT

Keywords:

Monotherapy
Dual therapy
Lopinavir/ritonavir
HIV
Simplification

Interest in simplification arises from the need to dispense with nucleoside analogs due to their long-term toxicity. Since the first trials analyzing the safety and effectiveness of the strategy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) emerged more than 10 years ago, simplification continues to arouse scientific, clinical and economic interest. At present, there is no consensus on recommendations; interpretations of results are discordant: while some emphasize the greater risk of loss of virologic control, others indicate that the possible virological rebound with this strategy is unrelated to a loss of therapeutic options or to the emergence of resistance to ritonavir-boosted protease inhibitors. This scenario governs the recommendations that can be made in clinical practice; almost all groups agree that candidates should be selected for a simplification strategy with fewer drugs.

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

Introducción

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

mutaciones asociadas a timidina cuando se utiliza esta familia de fármacos³.

La implementación de la triple terapia (TT) antirretroviral de gran actividad (TARGA) supuso un punto de inflexión en la historia natural y el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hasta ese momento, la monoterapia (MT) y la biterapia (BT) con fármacos antirretrovirales desarrollados en los años noventa no habían conseguido impedir la replicación del virus a medio-largo plazo, por lo que los clínicos dedicados a tratar pacientes con VIH adoptaron la TT como un principio primordial para el manejo de esta enfermedad.

Con el tiempo se fueron estableciendo las pautas preferentes, y se llegó al consenso de que la TT idealmente debe incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN)

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pulidof@gmail.com (F. Pulido Ortega).

y un tercer fármaco de una familia diferente, como la de los nucleósidos (ITINN), inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) o inhibidores de la integrasa¹⁻⁴.

Sin embargo, teniendo en cuenta que el tratamiento de la infección por VIH es crónico, con una esperanza de vida cada vez más cercana a la de un sujeto sin infección por VIH, comenzaron a surgir inquietudes en cuanto a toxicidad acumulada de los fármacos, posibles interacciones con otros medicamentos, preservación de antirretrovirales para potenciales terapias de rescate y costes elevados de las terapias. Es cierto que el desarrollo de múltiples fármacos con toxicidad reducida en los últimos años ha permitido minimizar algunas de estas cuestiones, pero siguen siendo inciertas las consecuencias a largo plazo del tratamiento antirretroviral (TAR).

En este escenario, la posibilidad de utilizar tratamientos con un menor número de fármacos se ha venido estudiando como una opción para optimizar el uso del TAR, intentando evitar la sobreexposición a fármacos manteniendo el control virológico. El factor determinante para tener un éxito hipotético recae en la elección del fármaco o fármacos que mantengan una barrera genética suficiente para evitar el escape viral mediante la selección de virus con resistencia al tratamiento. La generalización del uso de lopinavir/ritonavir (LPV/r) como primer IP potenciado, con una barrera genética similar o superior a la conseguida con las triples terapias previas, permitió el inicio de múltiples estudios orientados a confirmar la posibilidad de utilizar estrategias de TAR con un menor número de fármacos.

Proponemos una revisión de los ensayos que, a lo largo de la última década, han proporcionado datos de eficacia y seguridad de la MT y BT con LPV/r, como estrategia de reducción en el número de fármacos.

Monoterapia con lopinavir/ritonavir

Los primeros ensayos de simplificación multicéntricos con LPV/r abordaron directamente la MT; hay que tener en cuenta que la toxicidad de los análogos utilizados en ese momento (zidovudina [AZT], didanosina [ddI], zalcitabina [ddC], estavudina [d4T]) era una preocupación mayor (lipodistrofia, acidosis láctica, neuropatía, anemia, etc.) y prescindir de ellos se convertía en una necesidad. Conceptualmente constituye la base de lo que hoy se conoce como terapias ahorradoras de nucleósidos (*nucleoside-sparing regimens*).

Los estudios OK (Only Kaletra) aportaron los primeros datos de seguridad y eficacia de la MT con LPV/r en un amplio grupo de pacientes⁵⁻⁷. La aleatorización de los pacientes a mantener su TT previa con 2 ITIAN y LPV/r, o bien a simplificar a una MT con LPV/r, es el denominador común de estos ensayos clínicos. Hay que destacar que la gran mayoría de los pacientes recibía AZT/lamivudina (3TC) o d4T/3TC. El primer estudio *piloto* con 42 pacientes (21 en la rama de MT) permitió establecer que una mayoría de pacientes simplificados a MT (81%) mantenía indetectable la carga viral (CV) tras 1 año y que el fracaso virológico no se asociaba a una rápida selección de resistencias, permitiendo volver a suprimir la replicación viral con la reintroducción de los nucleósidos⁵. También permitió confirmar que las características elegidas para la selección de candidatos (CV < 50 copias/ml durante al menos 6 meses sin historia de fracaso previo con IP) parecían aceptablemente seguras para desarrollar un estudio con potencia para valorar la no inferioridad de esta estrategia terapéutica.

El segundo estudio, OK04⁶, aleatorizado, multicéntrico y abierto, incluyó 205 pacientes seleccionados con los mismos criterios que el estudio *piloto*, pero además, como punto clave, el diseño del estudio contemplaba la reinducción programada con 2 ITIAN en caso de repunte virológico confirmado en la rama de MT en ausencia de mutaciones de resistencia a IP. Si bien inicialmente se permitía esta intensificación con CV > 500 copias/ml una vez descartado el desarrollo de resistencias a IP, tras el primer año el protocolo se enmendó para permitir la intensificación en pacientes con CV 50-500 copias/ml de forma mantenida (3 determinaciones en 2 meses), en ausencia de estudio de resistencias. En el análisis principal (proporción de pa-

cientes con CV < 50 copias/ml a las 48 semanas, por intención de tratar: cambios de tratamiento y pérdidas = fracaso, sin considerar fracaso la reintroducción de los nucleósidos si la CV volvía a suprimirse), la MT demostró la no inferioridad sobre mantener la TT: el 94% en MT y el 90% en TT (límite superior del intervalo de confianza [IC] del 95% de la diferencia, 3,4; p = 0,28); el 89% de los aleatorizados en la rama de MT con LPV/r permanecía en ese esquema.

A las 96 semanas⁷, con ese mismo análisis, se confirmó la no inferioridad (el 87% en MT frente al 78% en TT; límite superior del IC del 95%, 1,2; p = 0,09).

En el análisis convencional, según el algoritmo de tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR) de la Food and Drug Administration, en el que además se consideran fracaso las pérdidas de seguimiento y los cambios de tratamiento (la presencia de 2 CV > 50 copias/ml se consideró siempre como fracaso independientemente de la respuesta a la reintroducción de los nucleósidos), no se apreciaron diferencias significativas: el 85% en MT frente al 90% en TT a las 48 semanas (p = 0,31) y el 77 frente al 77,6% a las 96 semanas (p = 0,86). Por último, en el análisis de datos observados, considerando fracaso solo los repuntes virológicos confirmados (independientemente de la respuesta a la reinducción con nucleósidos), se mostró una tendencia hacia menor control virológico en los pacientes en MT, que a las 48 semanas resulta significativa (el 89 frente al 97%; IC del 95%, 0,8-15,5; p = 0,049), aunque no a las 96 semanas (el 86,4% en MT frente al 94,4% en TT; p = 0,06).

Como conclusión de estos estudios podemos resumir que, en sujetos seleccionados —pacientes previamente bien controlados durante al menos 6 meses y sin fracaso previo a IP—, la simplificación a MT con LPV/r (permitiendo la reintroducción de ITIAN si es preciso) es tan eficaz como mantener una TT y la mayor parte de los pacientes puede mantener la supresión virológica con este esquema simplificado. Si bien, en líneas generales, no hay diferencias significativas, la MT tiene un peor rendimiento en el análisis por tratamiento observado, ya que los pacientes presentan mayores tasas de replicación viral de bajo nivel. El principal factor pronóstico de fracaso virológico en pacientes en MT fue la adherencia insuficiente, lo que podría relacionarse con una menor permisividad al retraso u omisión de dosis (*forgiveness*) respecto a la TT, probablemente por la mayor vida media intracelular de los ITIAN. Como enseñanza podemos deducir que las consecuencias a corto plazo de una mala adherencia tienen mayor impacto negativo con un régimen de MT con IP/r y solo debería plantearse como estrategia en sujetos cumplidores. La oportunidad de reintroducir los mismos ITIAN aporta seguridad a la MT con LPV/r, en cuanto que no implica pérdida de opciones terapéuticas (un 83% de los repuntes virales en MT se controla de nuevo), hecho importante en la práctica clínica habitual. La aparición de resistencias fue muy infrecuente (el 0,5% por 100 pacientes-año), similar a la observada en pacientes que mantenían la TT. Por otra parte, no debemos pasar por alto el hecho de que hay más abandonos en la rama de TT por efectos adversos.

Posteriormente se han realizado otros estudios con parecidas características y resultados⁸⁻⁹. Son los estudios KalMo (n = 60, 96 semanas de seguimiento) y KALESOLO (n = 186, 48 semanas), con tasas de mantenimiento de supresión virológica (CV < 50 copias/ml) en el 83-91% de pacientes en MT frente al 86-88% en TT si aceptamos la reintroducción de nucleósidos por protocolo, y el 80-84% en MT frente al 87-88% en TT si consideramos cualquier cambio del tratamiento asignado en la aleatorización como fracaso.

Todos los estudios mencionados utilizaron la dosificación de LPV/r 2 veces al día (bid). La MT con LPV/r administrado 1 vez al día (qd) se probó en un pequeño estudio no controlado (IMANI-III)¹⁰, en el que pacientes que recibían LPV/r en MT bid como primer tratamiento y mantenían CV indetectable se simplificaron a LPV/r en MT en régimen qd. La aparición de resistencias en el fracaso de 3 de estos pacientes, un hallazgo inusual en estudios de MT en pacientes con viremia previamente controlada, motivó el abandono de esa línea de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3401459>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3401459>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)