Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 24, núm. 5. 2013.

MONOTERAPIA ANTIRETROVIRAL EN EL PACIENTE ADULTO

Montserrat Gasol Boncompte. Gerencia de Farmacia y del Medicamento, Servei Català de la Salut
Núria Padullés Zamora. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL
Daniel Podzamczer Alter. Unidad VIH, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL

Resumen

El tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha evolucionado rápidamente y la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) ha dado lugar a una disminución significativa de la mortalidad y la morbilidad; sin embargo, esta TARGA no está exenta de problemas. La monoterapia puede ayudar a disminuir la toxicidad asociada al tratamiento, limitar las interacciones, mejorar el cumplimiento del tratamiento y disminuir los costes.

Los estudios realizados con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) en monoterapia muestran un ligero aumento del riesgo de fracaso virológico en comparación con la triple terapia, pero en la mayoría de casos se logra la resupresión vírica con la reintroducción de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos; la tasa de resistencias observada en los estudios fue baja o muy baja y, por lo tanto, se mantienen las opciones terapéuticas.

Los únicos fármacos que disponen de evidencia suficiente para ser usados en monoterapia son lopinavir y darunavir potenciados con ritonavir. No todos los pacientes pueden beneficiarse de esta estrategia; según los datos disponibles actualmente, los candidatos para recibir monoterapia son aquellos pacientes con una carga viral plasmática inferior a 50 copias/ml durante un mínimo de 6 meses, que no hayan presentado fracaso virológico previo a los IP y que hayan demostrado un cumplimiento excelente del tratamiento.

Palabras clave: VIH, tratamiento antiretroviral, monoterapia, simplificación, inhibidores de la proteasa

Introducción

El objetivo del tratamiento antiretroviral (TAR) es suprimir la replicación vírica y mantener, además, una presión sobre el virus suficientemente intensa para evitar el desarrollo de variantes mutantes que escapen a la actividad de los fármacos. Actualmente, está claramente establecido que el TAR de inicio se tiene que basar al menos en la combinación de 3 fármacos;[1] así, las guías de tratamiento actuales[1-3] recomiendan para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 la combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN), más 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) o 1 inhibidor de la proteasa (IP) o 1 inhibidor de la integrasa.

El tratamiento de la infección por el VIH ha evolucionado rápidamente y la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) ha dado lugar a una disminución significativa de la mortalidad y la morbilidad; sin embargo, el TAR no está exento de la suma de los problemas siguientes:

- Toxicidad, que se ha convertido en uno de los principales focos de atención, cosa que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas.
- Aparición de resistencias a múltiples fármacos, que limita la selección y la eficacia del TAR en pacientes que fracasan con un tratamiento.
- Regímenes de dosificación complicados, que afectan el cumplimiento del tratamiento y, en consecuencia, su efectividad.[4]

La posibilidad de usar monoterapia para controlar la infección por el VIH sin perder las ventajas de eficacia y durabilidad asociadas al TARGA puede tener con-

Tabla 1: Características de los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir

	LOPINAVIR/R	DARUNAVIR/R	ATAZANAVIR/R	SAQUINAVIR/R	FOSAMPRENAVIR/R
POSOLOGIA	400/100 mg c/12 h 800/200 mg c/24 h	800/100 mg c/24 h 600/100 mg c/12 h	300/100 mg c/24 h	1000/100 mg c/12 h	700/100 mg c/12 h
SEMIVIDA PLASMÁTICA	5-6 horas (LPV)	15 horas (DRV/r 600/100 mg/12h)	12 horas (ATV/r)	7 horas (SQV)	7,7 horas (FPV) 15-23 horas (FPV/r)
PENETRACIÓN EN LCR (RATIO LCR:PLASMA)	Grado 3 de penetración**	Grado 2 de penetración** LCR/plasma: de 0,0021 a 0,0226	Grado 3 de penetración**	Grado 1 de penetración**	Grado 2 de penetración**
POTENCIA EN PACIENTES NAIF Y BARRERA GENÉTICA	++++	++++	++++	++++	++++
TOLERANCIA	++	+++	+++	+++	++
PERFIL LIPIDICO*	+	+++	+++	++	+
PERFIL DE INTERACCIONES	+++	++	+	++	++

Fuente: adaptado de BHIVA *treatment guidelines* (2008)[5] y *Documento de Consenso de GESIDA* (enero de 2013)[1]
++++ = excelente, +++ = muy bueno, ++ = bueno, + = pobre
*comparado con lopinavir/r
** en LCR, según clasificación del estudio CHARTER, de 1 a 4, de menor a mayor

secuencias relevantes por el hecho de limitar el uso de fármacos potencialmente tóxicos, incrementar las opciones terapéuticas disponibles y disminuir los costes del tratamiento.[4]

La aparición de los IP potenciados con ritonavir (IP/r) y sus características (elevada potencia y alta barrera genética[a]) hizo plantear la hipótesis que la monoterapia con estos fármacos podía ser suficiente para mantener el control de la replicación viral de forma eficaz y segura (ver la tabla 1). Los IP con los cuales se ha explorado la monoterapia en diferentes escenarios y con resultados desiguales han sido: lopinavir/ritonavir (LPV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), atazanavir/ritonavir (ATV/r), fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) y saquinavir/ ritonavir (SQV/r). En cualquier caso, el uso de estos fármacos en monoterapia no está considerado en la ficha técnica.

Evidencia disponible

1. Monoterapia en paciente naif

La elección del primer TAR es muy relevante, puesto que tiene que ser suficientemente potente y capaz de mantener la supresión de la carga viral plasmática (CVP) el máximo tiempo posible. El único estudio aleatorizado en monoterapia en paciente naif es el estudio MONARK,[6] que comparó la eficacia y seguridad de LPV/r en monoterapia ante triple terapia (TT) con LPV/r combinado con zidovudina/ lamivudina en 136 pacientes con CVP <100.000 copias/ml y CD4 >100 células/µl.

La variable principal del estudio fue la respuesta virológica en la semana 48 (CVP <50 copias/ml). El porcentaje de pacientes, en análisis por intención de tratar (ITT), que lograron respuesta virológica fue menor en el grupo de monoterapia que en el de TT (64% vs. 75% de los pacientes, respectivamente; p=0,19). En la semana 96,7 en el análisis por ITT, 39 de 83 pacientes (47%) del brazo monoterapia tenían CVP <50 copias/ml y 5 de 83 (6%) desarrollaron mutaciones mayores.[b] Los resultados de este estudio fueron desalentadores y no se puede recomendar la monoterapia con un IP/r como tratamiento de inicio.

2. Monoterapia como tratamiento de mantenimiento: simplificación

Se entiende por *simplificación* el cambio de un esquema terapéutico que ha conseguido la supresión de la replicación viral por otro más sencillo que sigue manteniendo la supresión. Los objetivos de esta estrategia son mejorar la calidad de vida, facilitar el cumplimiento del tratamiento, prevenir o revertir algunos efectos adversos y reducir o eliminar las interacciones.[1] Se puede simplificar el TAR reduciendo el número de comprimidos, el número de tomas o bien el número de fármacos, como es el caso de la estrategia de simplificación a monoterapia con IP/r.[1]

2.1. Lopinavir/ritonavir

OK04[8] es un estudio aleatorizado, abierto, de no-inferioridad (margen de no-inferioridad para la IC 95% <12%) que compara la TT con la monoterapia con LPV/r, seguido de reinducción con 2 ITIAN si aparece rebote viral.[8] Este estudio incluyó 205 pacientes con CVP indetectable durante un mínimo de 6 meses, que estaban tomando LPV/r asociado a 2 ITIAN. La variable principal era la proporción de pacientes sin fracaso terapéutico, que excluía de este fracaso terapéutico a los pacientes en monoterapia con fracaso virológico que lograban la resupresión (CVP < 50 copias/ml) con la reintroducción de los 2 ITIAN.

En la semana 48, en el análisis por protocolo (PP), el porcentaje de pacientes sin fracaso terapéutico fue del 94% con monoterapia vs. el 90% en TT (IC 95%=11,8-3,4) para los criterios preestablecidos de noinferioridad. El porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/ml a las 48 semanas (ITT) –considerando las reinducciones como fracaso– fue inferior en

[1] Barrera genética: cantidad de mutaciones en el virus que son necesarias para conferir una modificacion relevante de la sensibilidad fenotípica o clínica frente a un fármaco; es decir, para que se produzca resistencia en fármacos con barrera genética alta hace falta que se acumulen varias mutaciones y, por lo tanto, esta resistencia se desarrolla lentamente.
[1] Mutaciones mayores: son aquellas que se seleccionan primero en presencia del fármaco y que confieren una reducción sustancial de la sensibilidad al medicamento; en cambio, las mutaciones menores o secundarías por sí solas no tienen un efecto significativo en el fenotipo.

el grupo de monoterapia que en el de TT (85% vs. 90%, respectivamente; p=0,31). Los episodios de viremia de bajo nivel (entre 50 y 500 copias/ml) fueron más frecuentes en el grupo de monoterapia, donde el cumplimiento del tratamiento es un factor probable de riesgo. No se encontraron diferencias en el perfil lipídico entre ambos grupos.

Cameron, DW y col.[9] realizaron un estudio con estrategia inducción-mantenimiento que incluyó 155 pacientes sin TAR previo y se aleatorizaron para recibir zidovudina/lamivudina con LPV/r o con efavirenz (EFV).[9] Después de 24-48 semanas de tratamiento, en los pacientes del grupo LPV/r con más de 3 controles (12 semanas) con CVP <50 copias/ml, el tratamiento se cambió a monoterapia con LPV/r. Los resultados en la semana 96 señalan que menos pacientes con LPV/r presentaron respuesta virológica (48% vs. 61% del grupo EFV, p=0,17). Hay que destacar que este análisis contabilizaba cualquier determinación de CVP >50 copias/ml como fracaso. Un análisis secundario, en que se incluían los pacientes rescatados con ITIAN dentro del grupo de respondedores, mostró resultados similares para los dos grupos (60% vs. 63% del grupo EFV, p=0,73). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con lipoatrofia, que fue menor en el grupo LPV/r que en el grupo EFV (5% vs. 34%, respectivamente; p<0,001).

Ambos estudios tienen ciertas limitaciones:

- En el estudio OK04, se excluyen del fracaso virológico aquellos pacientes en que se obtiene la resupresión al reintroducir los ITIAN; además, en este análisis, la monoterapia no fue inferior a TT, aun así en el subanálisis por ITT sin considerar las reinducciones, la monoterapia mostró un menor número de pacientes con CVP indetectable.
- En el estudio de Cameron y col., el comparador EFV no permite conocer si las diferencias se pueden explicar por la TT vs. monoterapia o por la comparación EFV vs. LPV/r.[10]

Una de las diferencias entre estos dos estudios es el tiempo con supresión vírica previo a la simplificación: en el estudio OK048 era de 6 meses y en el de Cameron se simplificaba el TAR a los 3 meses de supresión; es por esta razón que se sugiere que para poder simplificar un tratamiento a monoterapia con LPV/r el periodo de supresión mínimo tiene que ser de 6 meses.

El estudio KalMo[11], que incluyó 60 pacientes con supresión vírica durante un mínimo de 6 meses antes de la simplificación, también apoyaría a esta conclusión. El estudio MOST[12] se paró prematuramente, puesto que 6 pacientes (20%) de los primeros 30 incluidos en el grupo de monoterapia presentaron fracaso virológico; todos ellos tenían un nadir de CD4 <200 células/µl, 5 de los pacientes evidenció replicación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y 4 presentaban sintomatología neurológica. La reintroducción de los ITIAN bloqueó de nuevo la replicación vírica.

2.2. Darunavir/ritonavir

Hay 2 estudios importantes de monoterapia con DRV/r, MONET y el MONOI.

- En el estudio MONET,[13] se incluyeron 256 pacientes con CVP indetectable (<50 copias/ml) durante un mínimo de 6 meses, en TAR con 2 ITIAN y 1 ITINAN o 1 IP/r. Los pacientes eran naif a DRV y se aleatorizaron a DRV/r 800/100 mg una vez al día, en monoterapia o bien en combinación con 2 ITIAN. Se trata de un estudio de no-inferioridad (margen de no-inferioridad para la IC 95% <12%), abierto y controlado, en que el objetivo primario es el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica en la semana 48.

  El fracaso terapéutico se definió como CVP >50 copias/ml en 2 determinaciones consecutivas en la semana 48 o cambios en el TAR. En el análisis por ITT, el 84,3% de los pacientes con DRV/r frente al 85,3% de TT presentaban CVP indetectable (δ=- 1,0%, IC 95%=-9,9 a 8,8) y el análisis PP también demostró la no-inferioridad (δ=-1,6%, IC 95%=- 10,1 a 6,8). En otro análisis por ITT del estudio MONET, que incluía como responsius los cambios de tratamiento, el 93,5% en monoterapia y el 95,1% en TT tenían CVP <50 copias/ml en la semana 48.

  En relación con la aparición de resistencias, se detectó 1 paciente/grupo con resistencia a IP, pero ninguno de ellos con susceptibilidad disminuida a DRV. Hay que destacar que en la semana 96,[14] pero, no se pudo demostrar la no-inferioridad de la monoterapia frente a TT en el análisis primario (78% vs. 82%, respectivamente), en que se consideraban los cambios de tratamiento como fracasos; sí que se demostró la no-inferioridad de la monoterapia en el análisis en que la reintroducción de los ITIAN no se consideraba como fracaso. Se encontraron resultados en la misma línea después de 3 años de seguimiento.[15]

  En el brazo monoterapia del estudio MONET, el porcentaje de pacientes coinfectados con el VHC era superior (18% vs. 12%); un análisis multivariante mostró que la coinfección con VHC era un predictor significativo de pérdida de respuesta (p <0,01). En cuanto a la seguridad, no se encontraron diferencias entre los grupos.

- El estudio MONOI[16] es un estudio prospectivo, abierto y de no-inferioridad (margen de no-inferioridad para la IC 90% <10%), que evalúa la eficacia y la seguridad en 225 pacientes con supresión vírica con TT, aleatorizados a DRV/r monoterapia (DRV/r 600/100 mg, 2 veces/día) o TT con DRV/r. La variable principal era la proporción de pacientes con CVP <400 copias/ ml en la semana 48.

El fracaso terapéutico se definió como 2 determinaciones consecutivas >400 copias/ml o cambios del tratamiento. En la semana 48, en el análisis PP, la proporción de pacientes con éxito terapéutico con

DRV/r en monoterapia fue de 94,1% vs. 99,0% en la TT, hecho que demuestra la no-inferioridad (δ=-4,9%, IC 90%=- 9,1 a -0,8); aun así no se pudo concluir la no-inferioridad en el grupo ITT (87,5% vs. 92%; δ=-4,9%, IC 90%=-11,2 a 2,1). En ninguno de los 3 casos de fracaso virológico con monoterapia se presentaron mutaciones de resistencias a DRV/r. Dos pacientes del grupo de monoterapia presentaron síntomas neurológicos y CV (carga viral) detectable en la LCR, pero el análisis citoquímico del LCR era normal. En la fase siguiente del estudio (de la semana 48 a la 96), la dosis de DRV/r se cambió a 800 mg/100mg 1 vez/día; en el análisis ITT en la semana 96[17] no se encontraron diferencias con la proporción de pacientes con CVP <50 copias/ml, entre el grupo de monoterapia y el de TT (88% vs. 84%, respectivamente, p=0,42).

2.3. Atazanavir/ritonavir

Se dispone de pocos estudios publicados de simplificación con ATV/r; se trata de estudios piloto y abiertos, ninguno de ellos comparativo:

- El estudio ATARITMO[18], de seguimiento de 24 semanas, incluyó 30 pacientes y un 7% mostró fracaso virológico; se obtuvo muestra de LCR en 20 pacientes y un 15% presentó replicación viral.[18]
- El estudio de Wilkin y col.[19] incluyó 34 pacientes y, en la semana 48, el 88% de los pacientes no presentó fracaso terapéutico; no se observaron mutaciones mayores en los pacientes con fracaso virológico.

2.4. Fosamprenavir/ritonavir

Un estudio piloto, prospectivo no controlado de 48 semanas (estudio FONT), en pacientes con supresión vírica con TT, evaluó la respuesta virológica de FPV/r en monoterapia en plasma y reservorios (LCR y semen).[20] La inclusión fue suspendida prematuramente debido al elevado número de pacientes con fracaso virológico (7/20, 35%); se disponía de test de resistencia en 5 de los casos: 1 paciente presentaba mutación mayor por FPV y con el cambio a DRV/r se logró la supresión vírica, en los otros 6 pacientes la resupresión se logró con la reintroducción de los ITIAN previos. Los autores concluyeron que no se puede recomendar la monoterapia con FPV/r como estrategia de simplificación. No se han realizado estudios aleatorizados con FPV/r en monoterapia.

2.5. Saquinavir/ritonavir

Un pequeño estudio piloto,[21] abierto y controlado, incluyó 28 pacientes que se aleatoritzaron para continuar con la TT o bien con monoterapia de SQV/r. Un paciente del grupo SQV/r presentó fracaso virológico en la semana 48.

En la tabla 2 se muestran los principales resultados y conclusiones de los estudios realizados con un IP/r en monoterapia.

3. Metanálisis y revisiones disponibles

Una revisión sistemática[22] mostró –sobre todo con LPV/r– tasas de fracaso significativamente mayores en la monoterapia que en la TT. Se encontraron resultados en el mismo sentido en una metanálisis,[23] que incluyó 8 estudios (6 LPV/r, 1 DRV/r), el OR del fracaso terapéutico de los estudios combinados fue de 1,39 (IC 95%, 1,02- 1,90) a favor del grupo de tratamiento con TT; es justo decir que en ambos se incluía el estudio MONARK en pacientes naif. En otro metanálisis[24] que analizó 10 ensayos clínicos (7 con LPV/r, 2 DRV/r y 1 SQV/r), aleatorizados en pacientes con supresión vírica mínima durante 6 meses, se mostraba que la monoterapia con IP/r comparada con la TT está asociada a una supresión vírica menor y a un riesgo aumentado de fracaso virológico; con el criterio de CVP <50 copias/ml, el riesgo relativo por ITT de supresión vírica en la semana 48 con monoterapia en comparación con TT fue de 0,94 (IC 95%, 0,89-1,00). Aun así, con la reintroducción de los ITIAN el 93% de los pacientes lograban resupresión vírica.

4. Factores de riesgo asociados a la pérdida de supresión vírica

Los factores de riesgo asociados a fracaso virológico en pacientes con LPV/r en monoterapia fueron un cumplimiento subóptimo del tratamiento, una hemoglobina basal baja y un nivel de CD4 <100 células/µl.[25] En el caso de DRV/r,[26] los factores de riesgo fueron la presencia de un *blip*[c] inicial, un tiempo menor en TAR antes de iniciar la monoterapia y un cumplimiento del tratamiento menor del 100% durante la monoterapia.

La semivida terminal de LPV/r es corta comparada con la de los ITIAN –que tienen una semivida intracelular larga–; por lo tanto, en monoterapia, fallar en una sola toma, comporta más riesgo que en la TT. Con DRV/r también se han observado viremias de bajo nivel en pacientes con cumplimiento subóptimo del tratamiento. La asociación entre un nadir de CD4 bajo y la aparición de fracaso virológico podría explicarse por la existencia de un deterioro irreversible de la respuesta inmunitaria frente al VIH.[25]

5. Lugares santuario o de difícil acceso

Ha sido cuestionada la capacidad de la monoterapia para mantener la supresión del VIH-1 en el sistema nervioso central (SNC).

- En el estudio MOST,[12] se reveló una alta tasa de fracaso con monoterapia de LPV/r, probablemente relacionada con la replicación residual en el SNC.
- En el estudio MONOI,[16] 2 pacientes con sintomatología neurológica presentaban CV detectable en el LCR. Aun así, en una revisión de la evidencia disponible,[27] no se observó un riesgo aumentado de fracaso virológico en el SNC o empeoramiento neurocognitivo durante el tratamiento con IP/r en monoterapia.

[c]*Blip*: elevaciones mínimas y transitorias de la CV sin consecuencias clínicas aparentes, que retornan de manera espontánea a valores indetectables.

Tabla 2: Principales conclusiones de los estudios con monoterapia

ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	COMENTARIOS
NAIF				
MONARK[6] (LPV/r vs. TT)	136 (n=83 MTP)	Respuesta virológica en la semana 48: CVP <50 copias/ml	El porcentaje de pacientes con respuesta virológica fue menor en el grupo de monoterapia (p=0,19)	En la semana 96,[7] 5 pacientes del grupo de monoterapia presentaron mutación mayor a LPV/r
SIMPLIFICACIÓN				
OK04[8] (LPV/r *vs.* TT)	205 (n=103 MTP)	Proporción de pacientes sin fracaso terapéutico (excluyente resupresión con la reintroducción de los 2 ITIAN)	Se demostró la no-inferioridad de la monoterapia vs. TT, en la semana 48 (PP)	En el análisis (ITT) en que la reinducción se consideró fracaso, el porcentaje de pacientes con CVP <50 copias/ml fue inferior en MTP, 48 semanas (ITT) (p=0,31) Los episodios de viremia de bajo nivel fueron más frecuentes en MTP, y el cumplimiento del tratamiento un factor probable de riesgo
Cameron y col.[9] (LPV/r vs. TT con EFV)	155 (n=104 MTP)	Proporción de pacientes (ITT) con respuesta virológica en la semana 96: CVP <50 copias/ml	Menos pacientes en el grupo LPV/r presentaron respuesta virológica (p=0,17) en la semana 96	Menor lipoatrofia MTP (p<0,001)
KalMO[11] (LPV/r *vs.* TT)	60 (n=30 MTP)	Respuesta virológica en la semana 96: CVP <80 copias/ml	Menos pacientes del grupo de monoterapia presentaron respuesta virológica en la semana 96 (ITT)	
MONET[13] (DRV/r *vs.* TT)	256 (n=127 MTP)	Tiempo hasta pérdida de respuesta virológica	Se demostró la no-inferioridad en las análisis ITT y PP en la semana 48	No se demostró la no-inferioridad en el grupo MTP en la semana 9614 y 144,15 incluyendo los cambios de tratamiento como fracaso
MONOI[16] (DRV/r *vs.* TT)	225 (n=112 MTP)	Proporción de pacientes con CVP <400 copias/ml en la semana 48 o cambio de tratamiento	En el análisis PP, en la semana 48 se demostró la no-inferioridad de la monoterapia; pero no se demostró en el análisis ITT	Dos pacientes con sintomatología neurológica presentaban CV detectable en el LCR En la semana 96[17] no se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con CVP <50 copias/ml con el cambio de posologia
ATARITMO[18] (ATV/r)	30	Proporción de pacientes con fracaso virológico en la semana 24	7% presentaron fracaso virológico	15% de los pacientes presentaban replicación viral en LCR
Wilkin y col.[19] (ATV/r)	34	Tiempo hasta pérdida de respuesta virológica en la semana 48 (CVP >200 copias/ml)	88% no presentaron fracaso virológico	No se desarrollaron mutaciones mayores de resistencia
Echevarría y col.[21] (SQV/r *vs.* TT)	28 (n=17 MTP)	Fracaso virológico en la semana 48	3,6% de fracaso virológico en el grupo de monoterapia	17,6 % de la rama SQV/r interrumpieron prematuramente el tratamiento por otros motivos

Fuente: los estudios MOST (LPV/r)[12] y FONT (FPV/r)[20] se pararon prematuramente por una tasa alta de fracaso virológico y no se incluyen a la tabla
LPV: lopinavir; /r: potenciado con ritonavir; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; TT: triple terapia; SQV: saquinavir; FPV: fosamprenavir; EFV: efavirenz, MTP: monoterapia, ITT: análisis por intención de tratar, PP: análisis por protocolo, CVP: carga viral plasmática

Se espera que dos estudios en curso (PIVOT y PROTEA) proporcionen datos que correlacionen la CV plasma y LCR y la función neurocognitiva.

6. Recomendaciones de guías de práctica clínica

Según la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida/ Grupo de Estudio de Sida (PNS/GeSIDA),1 la monoterapia con DRV/r (1 vez/día) o LPV/r (2 veces/ día) se tiene que usar de manera excepcional y siempre que el paciente presente toxicidad o intolerancia a los ITIAN. Además, restringe la indicación en aquellos pacientes que cumplan todos los criterios siguientes:

a) ausencia de fracaso previo a IP

b) CVP <50 copias/ml durante al menos 6 meses

c) haber mostrado un cumplimiento del tratamiento excelente.

Hay que valorar caso por caso los pacientes que presentan un CD4 <100 células/µl puesto que pueden presentar un riesgo más alto de fracaso y, en ningún caso, no recomiendan la monoterapia con LPV/r en pacientes naif. Así:

- Según la Guía de la Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS),[2] la monoterapia con LPV/r o DRV/r podría ser una opción en pacientes intolerantes a los ITIAN o como estrategia de simplificación, pero sólo en aquellos pacientes sin fracaso previo a IP y con CVP <50 copias/ml durante al menos 6 meses.
- Según la Guía de la Asociación Británica del Sida (BHIVA),[28] no se recomienda el uso de monoterapia debido a información insuficiente.
- Según la Guía del Departamento de Salud y Servicios Sociales (DHHS) de los EE.UU., no se recomienda la monoterapia con IP/r fuera del entorno a los ensayos clínicos.[3]

La monoterapia no se tiene que usar en pacientes coinfectados con hepatitis crónica B, puesto que el tratamiento siempre tiene que incluir fármacos eficaces frente al VHB.[28]

7. Coste tratamiento

En Cataluña en 2012 se trataron 22.007 pacientes con fármacos antiretrovirales, el gasto de los cuales fue de 146.840.907 €, con un coste medio por paciente y año de 6.672 € (datos facilitados por el CatSalut).

Tabla 3: Comparación de los costes con terápias combinadas y monoterapia con DRV/r o LPV/r*

Nombre genérico	Nombre comercial	Posologia	Coste (€)/dia	Coste (€) anual (365 dias)*
TDF/FTC + RAL	Truvada + Isentress	1 c/24 h + 1 c/12 h	36,00	13.140,00
ABC/3TC + RAL	Kivexa + Isentress	1 c/24 h + 1 c/12 h	33,53	12.238,45
TDF/FTC + ATV/r	Truvada + Reyataz + Norvir	1 c/24 h + 1 c/24 h +1 c/24 h	28,60	10.439,00
TDF/FTC + DRV/r	Truvada + Prezista + Norvir	1 c/24 h + 2 c/24 h + 1 c/24 h	28,30	10.329,50
TDF/TFC + ETR	Truvada + Intelence	1 c/24 h + 1c/12 h	27,34	9.979,10
TDF/FTC + LPV/r	Truvada + Kaletra	1 c/24 h + 2 c/12 h	26,72	9.752,80
ABC/3TC + ATV/r	Kivexa + Reyataz + Norvir	1 c/24 h + 1 c/24 h +1 c/24 h	26,13	9.537,45
ABC/3TC + LPV/r	Kivexa + Kaletra	1 c/24 h + 2 c/12 h	24,25	8.851,25
TDF/FTC/EFV	Atripla	1 c/24 h	22,48	8.205,20
TDF/FTC/RPV	Eviplera	1 c/24 h	20,14	7.351,10
ABC/3TC + EFV	Kivexa + Sustiva	1 c/24 h + 1 c/24 h	19,91	7.267,15
TDF/FTC + NVP	Truvada + Viramune	1 c/24 h + 1 c/24 h	19,81	7.230,65
DRV/r	Prezista + Norvir	2 c/ 24 h + 1 c/24 h	14,42	5.263,30
LPV/r	Kaletra	2 c/12 h	12,84	4.686,60

Fuente: TDF: tenofovir, FTC: emtricitabina, ABC: abacavir, 3TC: lamivudina, NVP: nevirapina, EFV: efavirenz, ATV/r: atazanavir/ritonavir, DRV/r: darunvair/ritonavir, LPV/r: lopinavir/ritonavir, RAL: raltegravir, ETR: etravirina, RPV: rilpivirina

* Ordenado por cost del tratamiento por año de más alto a más bajo: PVL(€) -7,5% RDL + 4% IVA, consultado en el Catalogo de productos farmaceuticos del CatSalut, abril 2013: Atripla(245/200/600mg), 30 comp: 674,44; Kivexa (600/300 mg), 30 comp: 342,03; Truvada (245/200 mg), 30 comp: 416,29; Sustiva (600 mg), 30 comp: 254,96; Viramune (400 mg, de liberación prolongada),

Un reciente estudio de evaluación económica estimó el impacto económico potencial de usar DRV/r en monoterapia en España[29] y asumió que un 15% de los pacientes tratados en España serían tributarios de monoterapia. El ahorro por paciente/año que supondría tratar con DRV/r en monoterapia sería del 20% en pacientes previamente tratados con ITINAN y del 33% en pacientes tratados con combinaciones de IP/r. Esta estimación podría cambiar con la aparición próximamente en España de medicamentos genéricos.

En Cataluña, en 2012, un 4,8% de los pacientes estaba tratado con LPV/r en monoterapia y un 9,1% con DRV/r en monoterapia (datos facilitados por el CatSalut).

En la tabla 3 se muestra el coste del tratamiento con las terapias combinadas y la monoterapia con LPV/r o DRV/r.

Conclusiones

La monoterapia con IP/r no ha sido aprobada por las autoridades sanitarias; aun así hay una expectativa justificada para poder simplificar el TAR, puesto que aunque los estudios muestran un ligero aumento del riesgo del fracaso virológico con monoterapia, en la mayoría de casos se logra la resupresión cuando se reintroducen los ITIAN, con lo cual la tasa de resistencias es baja o muy baja.

El LPV/r y el DRV/r son los únicos fármacos que disponen de evidencia científica suficiente para ser utilizados en monoterapia. A pesar de la falta de consenso en las diferentes guías, los datos disponibles actualmente indican que los pacientes candidatos para recibir monoterapia son los que cuentan con una CVP <50 copias/ml durante como mínimo 6 meses, que no hayan presentado fracaso virológico previo a IP y que hayan demostrado un cumplimiento del tratamiento excelente. En ningún caso no se recomienda la monoterapia como tratamiento de inicio.

Los datos disponibles indican, pues, que la monoterapia con IP/r podría representar una opción de tratamiento en pacientes seleccionados; aún así, quedan algunas cuestiones por contestar y son necesarios más estudios con un número mayor de pacientes y con un seguimiento a más largo plazo para que se puedan confirmar los datos observados en relación con la eficacia y la tolerancia a largo plazo, que permitan demostrar el efecto positivo de la monoterapia sobre las funciones cognitivas.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. 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 de enero de 2013). Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2013-TAR-adulto.pdf

2. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines. Version 6.1. November 2011. Disponible en: http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf

3. 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 (10 January 2011). Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf

4. 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 Res Ther. 2013;10:3

5. Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G et al; BHIVA treatment guidelines writing group. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infectedadults with antiretroviral therapy 2008. HIV Med. 2008:9(8):563-608

6. 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-naif HIV-infected patients. AIDS 2008; 22:385-393

7. Ghosn J, Flandre P, Cohen-Codar L, Girard P-M, Chaix M-L, Dellamonica P et al. Longterm (96-week) follow-up of antiretroviral-naïf HIV-infected patients treated with first-line lopinavir/ritonavir monotherapy in the MONARK trial. HIV Medicine 2010;11:137-142

8. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elias MJ et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. AIDS 2008; 22(2):F1-F9

9. 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 2008:198:234-240

10. Pulido F, Matarranz M, Rodriguez-Rivera V, Fiorante S, Hernando A. Boosted protease inhibitor monotherapy. What have we learnt after seven years of research? AIDS Rev. 2012;12:127-134

11. Nunes EP, Santini de OM, Mercon 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(6):368-374

12. Gutmann C, Cusini A, Gunthard 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-nadir. AIDS 2010;24(15):2347-2354

13. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. AIDS 2010;24(2):223-230

14. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, Van Delf Y et al. 96 week results from the MONET trial: a randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA <50 copies/ml at baseline. J Antimicrob Chemother 2011;66:1878-1885

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. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. AIDS 2010;24:1365-2374

17. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabie A, Meynard JL. 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;67:691-695

18. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T et al. the role of compartment penetration in PI-monotherapy: the atazanavir-ritonavir monomaintenance (ATARITMO) trial. AIDS 2007;21:1309-1315

19. Wilkin TH, McKinnon JE, DiRienzo AG, Mollan K, Fletcher CV, Margolis DM. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. J Infect Dis 2009; 199(6):866-871

20. Saumoy M, Tiraboschi JM, Gutierrez M, Niubo J, Domingo P, Vila A. Viral response in stable patients switching to fosamprenavir/ritonavir monotherapy (the FONT study). HIV Med 2011;12:438-441

21. Echevarria P, Domingo P, Gutierrez M, Gracia M, Fuster M, Molto J. Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. Curr HIV Res 2010;8(6):467-470

22. Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. AIDS 2009;23:279-291

23. De la Fuente JS, Such Diaz A, Sanchez Gil C, Esteban Alba C, Escobar Rodriguez I. Metanalisis sobre la eficacia de la estrategia de monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes VIH+. Farm Hosp. 2010;34(5):251-258

24. 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

25. 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(2):195-201

26. 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(8):1211-1216

27. Perez-Valero I, Bayon C, Cambron I, Gonzalez A, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy and the CNS: peace of mind? J Antimicrob Chemother 2011;66:1954-1962

28. British HIV Association guidelines for treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Med 2012; 13 (Suppl 2):1-85

29. Pasquau J, Gostkorzewicz J, Ledesma F, Anceau A, Hill A, Moecklinghoff C. Budget impact analysis of switching to darunavir/ritonavir monotherapy for HIV-infected people in Spain. Appl Health Econ Health Policy 2012; 10(2):139-141

Fecha de redacción: **Julio 2013**

En el próximo número: **Terápia de substitución con metadona: Interacciones farmacológicas y no farmacológicas**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Roser Vallés Navarro
Subdirección: Neus Rams i Pla
Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, Mª José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer
Soporte técnico: CedimCat
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS