



ORIGINAL BREVE

Simplificación del tratamiento antirretroviral: una buena alternativa para nuestros pacientes y para la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario

L. González Rivas^{a,*}, E. Sánchez Gómez^a, R. Sánchez del Moral^a,
S. Grutzmancher Saiz^a, E. Pujol de la Llave^b y C. Bocanegra Martín^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital General de Especialidades Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Especialidades Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 10 de junio de 2010; aceptado el 27 de enero de 2011

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2011

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de la proteasa;
Lopinavir/ritonavir;
Tratamiento antirretroviral;
VIH

KEYWORDS

Protease inhibitors;
Lopinavir/ritonavir;
Antiretroviral therapy;
HIV

Resumen

Objetivo: Describir la efectividad, seguridad, adherencia y ahorro económico de la monoterapia basada en lopinavir/ritonavir.

Método: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que evaluó la monoterapia. La adherencia se calculó utilizando un método objetivo. Se estimaron los costes directos derivados de la no dispensación de la triple terapia.

Resultados: Identificamos 17 pacientes. La adherencia por intervalos fue: > 95%, 9 pacientes; 90-95%, 2 pacientes; 90-85%, 2 pacientes; inferior al 85%, 4 pacientes. La carga viral fue indetectable durante las semanas 12, 24, 36 y 48 excepto en 2 pacientes. Las cifras de CD4 se mantuvieron en la mayor parte de las analíticas > 350 células/μl, y solo un paciente tuvo una cifra inferior. El ahorro medio fue 4.819 euros/paciente/año (rango 1.116 - 8.700).

Conclusiones: En pacientes seleccionados la monoterapia puede ser una opción terapéutica coste-efectiva.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Simplification of antiretroviral therapy: a good choice for our patients and the sustainability of our health care system

Abstract

Objective: To describe the efficacy, safety, compliance and cost savings of lopinavir/ritonavir monotherapy.

Method: Observational, descriptive and retrospective study evaluating monotherapy. Adherence was calculated using an objective method. We estimated the direct costs of dispensing non-triple therapy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisglezrivas@hotmail.com (L. González Rivas).

Results: We identified 17 patients. Interval adherence was > 95% in 9 patients, 90-95% in 2 patients, 90-85% in 2 patients, and less than 85% in 4 patients. Viral load was undetectable during weeks 12, 24, 36 and 48, except in 2 patients. The CD4 count in most analytical tests remained at > 350 cells/ml, only 1 patient had a lower figure. The average savings was 4819 Euros/patient/year (range 1116 to 8700).

Conclusions: In selected patients, monotherapy can be a cost-effective treatment option.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Tras más de 20 años de experiencia en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), parece claro que son necesarias 2 propiedades fundamentales para que el tratamiento antirretroviral (TAR) sea efectivo a largo plazo^{1,2}: potencia para inhibir la replicación viral y alta barrera genética para impedir la aparición de mutaciones de resistencia en el genoma del virus.

Actualmente es evidente que los primeros TAR a base de monoterapia con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (AN) carecían de ambas cualidades y de ahí que, con la aparición de nuevos fármacos, la terapia combinada fuera un camino lógico a seguir. A partir de 1997 quedó bien establecido que una combinación de al menos 3 fármacos, 2 AN más un inhibidor de la proteasa (IP) o 2 AN más un no análogo de nucleósidos (NAN), era necesaria para obtener una inhibición eficaz y duradera de la replicación viral y se convirtió en el tratamiento de elección para la infección por VIH^{1,2}.

El concepto de la triple terapia hubiera permanecido sin cuestionar durante más tiempo si no hubiera sido porque estas combinaciones de fármacos, aunque muy eficaces desde el punto de vista antiviral, se han visto penalizadas por la aparición de toxicidades importantes a medio y largo plazo³ y por el alto coste económico que suponen⁴. Por estos motivos, en los últimos años, la investigación clínica ha abordado de nuevo la posibilidad de tratamientos más sencillos, menos tóxicos y menos costosos, e incluso se ha planteado poner en cuestión la utilidad de la triple terapia.

En este sentido, el análisis de las propiedades farmacocinéticas, de la eficacia y de la barrera genética de los IP cuando se asocian a dosis bajas de ritonavir está siendo muy prometedor. Las coformulaciones de lopinavir con ritonavir (LPV/r), atazanavir con ritonavir (ATZ/r) y darunavir más ritonavir (DRV/r) han sido estudiadas en estudios de no inferioridad². Al ser LPV/r la más empleada hasta la fecha por ser la primera en aparecer, es una excelente combinación para valorar en la práctica y sin las limitaciones propias de los ensayos clínicos, la posibilidad de tratar la infección VIH con un solo fármaco⁵⁻⁷.

La concepción del VIH como una enfermedad crónica cuando la adherencia es máxima, dada la reducción en la morbimortalidad conseguida con el TAR⁸, hacen que la monoterapia pueda prevenir resistencias a otros fármacos en un futuro, evitar también efectos secundarios asociados al tratamiento, e incluso, una disminución del coste de la

farmacoterapia como consecuencia de la simplificación del tratamiento.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la efectividad, seguridad, adherencia (ADH) y reducción de los costes respecto a la triple terapia que venían realizando los pacientes de nuestra área hospitalaria que se encuentran actualmente en tratamiento con monoterapia basada en LPV/r.

Método

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo llevado a cabo en un hospital general de especialidades (611 camas), en el que se evaluó la efectividad, seguridad, y ahorro económico de la monoterapia con LPV/r 200/50mg con una pauta de 2 comprimidos cada 12 h de todos los pacientes que se encontraban con dicho tratamiento desde el inicio del mismo hasta la fecha en que se recogieron los datos (abril de 2010).

La información se obtuvo a partir del programa de dispensación a pacientes externos del Servicio de Farmacia *Dominion Transtool*® 4.3.rev.7.0.8, revisión de historias clínicas de los pacientes y aplicación informática CLINET (historia clínica digital).

La población analizada fueron todos los pacientes infectados por el VIH que a los que se les dispensó con LPV/r en monoterapia con una duración mínima de tratamiento de 3 meses.

Se analizó el cumplimiento de los criterios que recomiendan la indicación de la monoterapia², que son:

- Pacientes sin antecedentes de fracaso previo a IP.
- Pacientes con carga viral plasmática (CVP) indetectable al menos 6 meses antes del cambio a monoterapia.
- Pacientes con signos o síntomas de toxicidad por AN.

Para la recogida de datos se realizó un formulario que incluía:

- Variables demográficas referidas al período de monoterapia con LPV/r (edad, sexo, estadio de la enfermedad e inicio TAR).
- Variable de respuesta virológica: Es la variable principal de efectividad. Se define como los valores de la CVP. Es una variable cuantitativa discreta.

Como variables secundarias de efectividad se definieron:

- Variable de respuesta inmunológica: definida como los valores en cél./ μ l de los linfocitos CD4. Es una variable cuantitativa discreta.
- Variable de respuesta clínica: definida como la aparición de infecciones y/o neoplasias oportunistas relacionadas. Es una variable cualitativa dicotómica.

Otras variables fueron:

- Variable de seguridad: definida por la aparición de reacciones adversas al medicamento (RAM). Es una variable cualitativa nominal. La intensidad de los episodios adversos se clasificó de acuerdo con el sistema de Criterios Comunes de Toxicidad para Acontecimientos Adversos v3.0 de la Organización Mundial de la Salud. La relación de causalidad para las reacciones adversas se estableció mediante el algoritmo de Karch-Lasagna modificado.
- Variable de adherencia: puede expresarse como variable continua o dicotómica, ya que se consideran 2 categorías:
 - a) Buen cumplidor si adherencia > 95%.
 - b) Mal cumplidor si adherencia < 95%.

El cálculo se efectuó a partir de los registros de dispensación mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{n.º de unidades galénicas totales dispensadas}}{\text{n.º de unidades galénicas totales previstas}}$$

Se consideraron unidades previstas las necesarias para cumplir el tratamiento en los días incluidos desde la primera dispensación hasta la última.
- Variable de ahorro económico: definida como el ahorro producido de la no utilización de la triple terapia. Es una variable cuantitativa continua. El ahorro fue calculado por el periodo en días de tratamiento de monoterapia con LPV/r, al cual se le restó el valor de ese mismo periodo de tiempo que hubiese estado con la triple terapia. Para realizar estos cálculos se utilizó el precio de venta del laboratorio más IVA de cada especialidad farmacéutica.

El análisis estadístico de los datos fue descriptivo. Los valores de las variables fueron expresados como medias, medianas, porcentajes y frecuencias.

Los pacientes fueron informados sobre cualquier cuestión acerca de esta nueva estrategia terapéutica y su consentimiento quedó reflejado en la historia clínica. En todo momento de la investigación se garantizó el anonimato de los participantes y la confidencialidad de los datos recogidos.

Resultados

En nuestro centro realizan tratamiento en monoterapia con LPV/r un total de 17 pacientes, de los cuales 12 son hombres y 5 mujeres. La edad media es de 43 años (rango 39-56 años).

Sus estadios clínicos fueron de categoría 3 en el 82,35% de los casos y categoría 2 en el 17,64%. Los años transcurridos desde el inicio del TAR hasta el comienzo de la monoterapia fueron 10,87 (rango 9-11). La duración media de la monoterapia con LPV/r de nuestros pacientes fue de 13 meses (rango 3-45 meses) hasta el día de la fecha de la recogida de datos del estudio.

La adherencia por intervalos fue: ADH > 95%, 9 pacientes; 90-95%, 2 pacientes; 90-85%, 2 pacientes; inferior al 85%, 4 pacientes.

Todos los pacientes al comenzar el tratamiento tenían una CVP indetectable, y un recuento medio de CD4 de 683 cél./ μ l (rango 415-1.292 cél./ μ l). La CVP se mantuvo indetectable (por debajo de 20 copias/ml) durante las semanas 12, 24, 36 y 48 en todos nuestros pacientes salvo en 2 en las semanas 24, 36 y 48 (siempre < 150 copias/ml).

Las cifras de CD4 se mantuvieron en la mayor parte de las analíticas por encima de 350 cél./ μ l. La media de los valores de CD4 en las distintas semanas analizadas fue de 537 cél./ μ l la semana 12; 588 cél./ μ l a las 24; 647 cél./ μ l a las 36 y 580 cél./ μ l a las 48 semanas. Solo un paciente tuvo una cifra inferior 350 cél./ μ l en la semana 36 (267 cél./ μ l) y en la 48 (384 cél./ μ l). Los valores por paciente se muestran en la [tabla 1](#).

Se observaron RAM en 3 pacientes: un caso con diarrea y otros 2 con hipercolesterolemia. Además, se pudo constatar una mejoría de otras RAM inducidas por la triple terapia como fueron el caso de 3 lipodistrofias y un episodio de náuseas y sofocos. La valoración de la mejora de la lipodistrofia se hace por el médico, quien observa las zonas más comunes de aparición como son la grasa facial, fascia temporal, grasa suborbitaria, cuello, glúteo y miembros inferiores, lo cual lo deja reflejado en la historia clínica sin poderse cuantificar.

En ningún paciente analizado se suspendió el tratamiento desde que este fue prescrito.

El ahorro económico medio derivado del empleo de la monoterapia fue de 4.819 euros/paciente/año (rango 1.116-8.700).

Discusión

En pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses y signos y síntomas de toxicidad por los AN, es posible la simplificación a monoterapia con darunavir o lopinavir potenciado con ritonavir con un grado de evidencia A².

El tratamiento antirretroviral basado en monoterapia, por tanto, no solo ha demostrado ser eficiente en mantener la situación clínica de nuestros pacientes, manteniendo la CVP indetectable y el recuento de células CD4 elevado, sino que ha permitido disminuir la exposición de nuestros pacientes a combinaciones de fármacos con potenciales RAM graves y frecuentes, posible generación de resistencias por parte del virus, y además el consumo farmacéutico por paciente, pese a que excepcionalmente en algún paciente se ha observado respuesta virológica sostenida pero con pobre respuesta inmunitaria.

Pulido et al.⁹ observan, en un ensayo clínico, que LPV/r es eficaz para mantener CVP indetectables en muchos de los pacientes seleccionados (67%) tras 4 años de tratamiento basado en monoterapia; pero especialmente interesante es el hecho de que en los casos descritos en los que fue necesario reintroducir un tratamiento combinado no se evidencia que aparecieran resistencias a los IP⁹, no comprometiéndose de esta forma tratamientos futuros¹⁰.

En nuestro caso hemos visto, en pacientes fuera de las condiciones excepcionales propias de un ensayo clínico, cómo los resultados clínicos han sido prometedores. La

Tabla 1 Datos pacientes en tratamiento con monoterapia basada en LPV/r

Paciente	Sexo	%ADH	CVP Inicio (copias/ml)	CD4 Inicio (cél./ μ l)	CVP semana 12	CD4 semana 12	CVP semana 24	CD4 semana 24	CVP semana 36	CD4 semana 36	CVP semana 48	CD4 semana 48
1	Mujer	42,85	< 20	560	< 20	562	< 20	636	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
2	Hombre	90,22	< 20	1.292	< 20	623	133	414	141	267	140	410
3	Hombre	100,00	< 20	592	n.v.							
4	Hombre	99,00	< 20	517	< 20	352	n.v.	925	< 20	598	< 20	334
5	Hombre	92,49	< 20	863	n.v.	n.v.	39	814	n.v.	854	n.v.	n.v.
6	Hombre	85,67	< 20	821	< 20	711	< 20	814	< 20	441	< 20	538
7	Hombre	96,97	< 20	463	n.v.	n.v.	n.v.	719	< 20	913	34	848
8	Mujer	100,00	< 20	850	n.v.	n.v.	73	719	< 20	913	n.v.	n.v.
9	Hombre	96,15	< 20	554	n.v.	n.v.	< 20	545	< 20	713	n.v.	n.v.
10	Hombre	83,00	< 20	888	< 20	782	n.v.	n.v.	< 20	745	< 20	832
11	Hombre	100,00	< 20	775	< 20	925	n.v.	n.v.	< 20	994	n.v.	n.v.
12	Hombre	78,57	< 20	415	< 20	309	< 20	294	< 20	298	< 20	329
13	Hombre	100,00	< 20	658	< 20	424	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
14	Mujer	70,00	< 20	568	< 20	562	< 20	636	n.v.	n.v.	< 20	722
15	Mujer	99,00	< 20	433	< 20	500	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
15	Mujer	99,00	< 20	533	< 20	371	< 20	315	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
17	Hombre	80,00	< 20	767	< 20	738	< 20	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.

CD4: oimfocitos CD4; CVP: carga viral plasmática; n.v.: no valorado.

efectividad del tratamiento entre los adherentes es incuestionable, y la posibilidad de la no generación de resistencias es una gran estrategia a valorar. En el caso de los pacientes no adherentes, en los que fracasase el tratamiento, cabría la posibilidad de rescatar al paciente con la reintroducción de los AN que fueron suspendidos al pasar a monoterapia.

Posiblemente la monoterapia con un IP sea una opción de tratamiento cada vez más frecuente en un futuro próximo; de hecho, las guías de referencia muestran claramente cómo ya son 3 los IP (ATZ/r, DRV/r y LPV/r) que han mostrado no ser inferior a su equivalente en tratamiento combinado, pese a lo cual carecemos de estudios comparativos entre ellos. Además, una vez más, la ciencia adelanta a las recomendaciones fijadas en las fichas técnicas por laboratorios y aprobaciones por las agencias reguladoras competentes, ya que ninguno de los 3 IP tiene recogido oficialmente por el Ministerio de Sanidad y Política Social su empleo en monoterapia, al igual que sucede con la EMEA y la FDA.

En nuestro caso, el número de pacientes con monoterapia se ha triplicado en el último año. Es posible que frente al tratamiento clásico de 2 análogos más un tercer fármaco IP o no análogo, la opción de un IP potenciado como monoterapia vaya expandiéndose abarcando un porcentaje total de nuestros pacientes nada despreciable.

En un marco de incremento continuado del consumo farmacéutico, el ahorro generado por el empleo de la monoterapia es de especial relevancia. En nuestro caso, siendo el coste del tratamiento antirretroviral la tercera parte de todo nuestro consumo externo, con una media de 6.880 € por paciente/año para el año 2009, el coste de la monoterapia puede suponer disminuir el consumo total de estos tratamientos. Con los datos de nuestro trabajo, la disminución del consumo supondría descender en cada paciente el consumo medio a la mitad; encontrar hoy día opciones farmacoterapéuticas que sean igualmente eficaces, potencialmente más seguras y, además, notablemente menos costosas es casi una quimera.

No obstante, debemos ser conscientes que pese a la gran ventaja que puede suponer para muchos de nuestros pacientes recibir un tratamiento antirretroviral basado en monoterapia, y las muestras evidentes que en un futuro cercano se empleará con mayor intensidad, desconocemos a fecha de hoy cuál es el mejor IP potenciado para emplear en monoterapia, pues no existen estudios comparativos entre lopinavir y darunavir. Sería tremendamente interesante incidir en cuál debe ser la prioridad, basada en el perfil de efectividad/seguridad, para escoger entre los distintos IP a emplear en monoterapia.

Como limitaciones de este trabajo podemos destacar la corta duración del seguimiento del tratamiento de los pacientes y no disponer de estudios de resistencias en los que fracasan, por tanto sería interesante realizar estudios científicos con diseños que aporten mayor evidencia.

En función de lo observado podemos concluir que en pacientes seleccionados la monoterapia puede ser una opción terapéutica coste-efectiva.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. 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. January 29, 2008;1-128 [consultado noviembre de 2009]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
2. Panel de expertos de GESIDA/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].
3. Panel de expertos de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documentos de Consenso de GESIDA: Terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH, 2000-2002. p. 157-171.
4. Escobar I, Pulido F, Pérez E, Arribas JR, García MP, Hernando A. Análisis fármaco-económico de una estrategia de mantenimiento con LPV/r como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:490-4.
5. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. LPV/r 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.
6. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Eliás MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus LPV/r and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.
7. Nunes E, Oliveira M, Almeida M, Pilotto J, Ribeiro J, Faulhaber J, et al. 48-Week Efficacy and Safety Results of Simplification to Single Agent LPV/r (LPV/r) Regimen in Patients Suppressed Below 80 copies/mL on HAART - The KalMo Study. En: Sixteenth International AIDS Conference. 2006. Abstract TuAb0103.
8. Anónimo. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*. 1992;41:961-2.
9. Pulido F, Delgado R, Pérez-Varelo I, González-García J, Miralles P, Arranz A, et al. Long term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1359-61.
10. Nunes AP, Santini de Olivera M, 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;10:368-74.