

MANEJO DE ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL HIV-1

MARCELO E. CORTI

Hospital Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

El manejo global de un paciente con infección HIV-1 está sujeto al nivel de actividad de la infección, indicado por la carga viral en plasma y el grado de inmunodeficiencia que se puede caracterizar, en ausencia de síntomas, por los recuentos de linfocitos T CD4+.

El cambio en nuestro modo de pensar acerca de esta enfermedad comenzó en 1994, especialmente a partir de la demostración de que la replicación viral comenzaba en el mismo momento de la infección aguda y continuaba en niveles elevados, aún durante el período de aparente latencia clínica, conduciendo a una inmunodeficiencia progresiva¹.

El año 1996 ha sido testigo del abandono definitivo de la monoterapia, de la incorporación de las mediciones de carga viral a la práctica clínica, del lanzamiento de los inhibidores de las proteasas (IP) y de los inhibidores de la transcriptasa no nucleósidos (ITRNN).

Los adelantos más relevantes pueden encuadrarse dentro de 5 categorías:

- 1) una mejor comprensión de la cinética de replicación del HIV-1 en los diferentes estadios de la enfermedad;
- 2) el descubrimiento de técnicas que permiten medir la carga viral;
- 3) el impacto que la terapia antirretroviral ejerce sobre los niveles de carga viral en las etapas tempranas de la enfermedad, durante el denominado período latente;
- 4) el desarrollo de nuevas y efectivas drogas antirretrovirales;
- 5) la demostración de que la terapia combinada resulta más efectiva que la monoterapia.

En este contexto quedó claro que siendo la destrucción de linfocitos T CD4+ el resultado directo o indirecto de la replicación del HIV-1, poco podía hacerse en personas con enfermedad avanzada y severo déficit inmunológico en un intento por restaurar el sistema inmune.

A partir de estas observaciones, el Dr. David Ho desarrolló la analogía del "fuego violento" y las "cenizas humeantes" en relación a la enfermedad HIV/SIDA. El "fuego violento" está representado por los linfocitos infectados, los no infectados y la viremia plasmática, en tanto las "cenizas humeantes" incluyen la amplia reserva de virus presente en el tejido linfático, las poblaciones de CD4+ de larga vida, los macrófagos, los CD4+ no infectados y aquellas células con infección latente. El "fuego" puede ser humedecido por la combinación de potentes fármacos antirretrovirales que pueden permanecer siendo útiles, según algunos estudios, por el término de 2 años y probablemente más tiempo. La preocupación se centra en el hecho de que las "cenizas humeantes" puedan volver a encender nuevamente el "fuego" si la terapéutica debe ser suspendida por cualquier motivo^{2,3}.

Importancia de la medición de la carga viral

Datos recientes dan gran importancia a la dinámica virológica e inmunológica de la enfermedad por HIV-1. Ha sido bien documentada la infección temprana del tejido linfático, con una replicación viral alta y permanente a lo largo de todo el curso de la enfermedad. La mitad de la población viral presente en el plasma se recambia en algunas horas, lo cual transforma en miles de millones a los viriones producidos y destruidos diariamente. También billones de células T CD4+ son producidas y destruidas diariamente^{2,3,4}.

La tasa de replicación viral se estabiliza luego de la infección primaria, en un nivel particular, llamado "set point", para cada individuo infectado. Este nivel puede variar entre 100 y 1.000.000 de copias de RNA HIV/ml de plasma, y permanece relativamente estable en los pacientes asintomáticos, durante meses y posiblemente años.

A pesar de las ventajas de medir la carga viral en plasma, debe enfatizarse el hecho de que la mayor replicación viral ocurre a nivel del tejido linfático extravascular. Es la replicación viral en el tejido linfático más que la cantidad

de virus circulante la que se relaciona con la progresiva inmunodeficiencia que caracteriza a la enfermedad⁴. De esta manera, los niveles totales de virus presentes en el organismo no pueden calcularse directamente a través de la carga viral plasmática. El "set point" está fuertemente asociado con la tasa de progresión hacia la enfermedad y con el tiempo de sobrevida. En este sentido, tenemos en un extremo a una pequeña proporción de pacientes con una muy larga evolución de la infección, que tienen bajos niveles de RNA/HIV y recuentos de linfocitos T CD4+ de más de 500 células/mm³. En el otro extremo, se ubican aquellos sujetos con altos niveles de viremia (más de 50.000 a 100.000 copias de RNA/ml de plasma) que evidencian un alto riesgo de progresión clínica. Dos estudios recientes^{5, 6} han confirmado este gradiente de riesgo en relación con los niveles plasmáticos basales de RNA/HIV.

Aquellos sujetos con < 5.000 copias de RNA/ml de plasma tuvieron un riesgo mínimo de progresión al SIDA y muerte, en tanto aquellos con más de 30.000 a 50.000 copias evidenciaron un alto riesgo de progresión. (Tabla 1).

TABLA 1.- Tiempo de progresión a SIDA según carga viral

Carga viral inicial (copias/ml)	SIDA (años)
< 4.530	> 10
4.531-13.020	7,7
13.021-36.270	5,3
> 36.270	3,5

Mellors et al.⁶

La carga viral aparece como un marcador más predictivo de progresión que los recuentos de linfocitos T CD4+, especialmente en aquellos individuos asintomáticos con niveles de CD4 por encima de 350/mm³.

La cuantificación de la carga viral permite: identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de progresión al SIDA; confirmar el éxito o fracaso de un esquema antirretroviral entre las 4 a 6 semanas posteriores a su iniciación y, especialmente, estratificar a aquellos individuos con recuentos de células T CD4+ por encima de 500 cel/mm³.

Sin embargo, las mediciones de los niveles de células T CD4+ no deben descartarse como un indicador importante de progresión de la enfermedad. Este parámetro resulta particularmente útil para decidir la profilaxis frente a infecciones oportunistas. En cambio, no resultan tan útiles para medir la eficacia de la terapia antirretroviral.

Las técnicas disponibles actualmente para la medición de la carga viral (b-DNA, RT-PCR y NASBA) son

confiables y reproducibles, pero también tienen un costo elevado y un límite de detección⁷. Esto significa que las pruebas actuales no detectan el RNA viral por debajo de un determinado nivel. Al igual que ocurre con los recuentos de CD4, un solo valor de carga viral puede resultar difícil de interpretar. Las fluctuaciones biológicas con un cambio mínimo de 0,5 log pueden ocurrir en un mismo día y, por lo tanto, se recomiendan 2 mediciones para establecer un nivel de base. Como consecuencia de estas variaciones, las pequeñas fluctuaciones no deben ser sobrevaloradas. También es importante utilizar la misma técnica en las distintas determinaciones⁷.

Con frecuencia se observa una diferencia de varios meses entre el ascenso de la carga viral y el descenso de los CD4+ en relación con la progresión al SIDA. Por lo tanto, la carga viral parece ser un indicador más precoz que los recuentos de linfocitos T CD4+ para indicar el comienzo de la terapéutica antirretroviral.

Mellors y col.⁶ comprobaron esta relación entre la carga viral, el recuento de CD4+ y la progresión al SIDA. Sólo el 11% de los pacientes que tenían recuentos de CD4+ por encima de 500 cel/mm³ y carga viral no detectable dentro del año de la seroconversión progresó al SIDA durante un período de seguimiento de 5 años. En comparación, el 80% de aquellos sujetos con recuentos de CD4+ por debajo de 500 cel/mm³ y RNA/HIV detectable dentro de los 2 años de la seroconversión progresaron al SIDA en el período de 5 años. (Tabla 2).

TABLA 2.- Carga viral/CD4 y progresión a SIDA

CD4 cel/mm ³	Carga viral al año de la seroconversión	SIDA a 5 años %
> 500	no detectable	11
< 500	detectable	80

Mellors et al.⁶

Algunas de las combinaciones de drogas más potentes son capaces de inducir una disminución notable de la replicación viral que puede llevar a que el virus no sea detectable en plasma. Esta reducción de la carga viral detectada con las técnicas corrientes de laboratorio no refleja necesariamente una supresión completa de la replicación del retrovirus. Es probable que la replicación del HIV-1 continúe en el tejido linfático a continuación de un descenso pronunciado de la carga viral, aunque a un ritmo significativamente más bajo⁴. En conclusión, las reducciones de la carga viral se correlacionan con incrementos en los niveles de linfocitos T CD4+ y con una mayor sobrevida sin progresión clínica.

Aquellas terapéuticas que logran una prolongada supresión de la replicación viral se acompañan de un indudable beneficio clínico. Sin embargo, la magnitud y duración de este beneficio asociado con la reducción de la carga viral no están aún bien establecidos.

La iniciación del tratamiento debe ser seguida por una determinación de la carga viral en plasma y un conteo de CD4+ dentro de las 4 a 8 semanas, a fin de confirmar el efecto terapéutico. A partir de ese momento, estos parámetros se deberían monitorear trimestralmente.

Debe tenerse en cuenta que, a veces, los descensos de la carga viral no se acompañan de un incremento recíproco en los niveles de células T CD4+, sin que esto deba interpretarse necesariamente como una falla del tratamiento.

Los beneficios de la terapia combinada

En los últimos tiempos, la disponibilidad de nuevos antirretrovirales se ha incrementado sustancialmente; de este modo, contamos en la actualidad con inhibidores de la transcriptasa reversa (T-R) análogos de los nucleósidos (ITRN): zidovudina (ZDV), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), lamivudina (3TC) y stavudina (d4T); los inhibidores de las proteasas (IP): saquinavir (SAQ), indinavir (IND), ritonavir (RIT) y nelfinavir (NFV); y los inhibidores de la T-R no análogos de los nucleósidos (ITRNN): nevirapina, delavirdina y lovirida⁹.

Varias combinaciones de drogas han demostrado la posibilidad de producir un descenso de la carga viral en plasma a niveles no detectables, aun utilizando técnicas ultrasensibles, con límites de detección de hasta 20 copias/ml. Pero el concepto de erradicación implica eliminar toda partícula viral de todos los reservorios orgánicos, especialmente ganglios y SNC. Diversos estudios han comprobado la existencia de DNA pro-viral y aun de RNA viral en pacientes avirémicos, así como carga viral detectable en LCR en pacientes con viremia no detectable.

La caída de la carga viral en plasma y semen podría tener interesantes implicancias epidemiológicas.

Combinaciones entre inhibidores de la T-R análogos de los nucleósidos (ITRN)

La terapia antirretroviral combinada ofrece claramente un mayor beneficio que la monoterapia en pacientes con enfermedad HIV/SIDA.

Dos pruebas clínicas han sido particularmente útiles para demostrar que la combinación de 2 análogos de los nucleósidos resulta más útil que la monoterapia con ZDV como terapia inicial de la infección en pacientes sin tratamiento previo⁹.

El protocolo ACTG 175 (*AIDS clinical trials group*) incluyó a pacientes previamente no tratados, con recuentos de CD4+ entre 200 y 500 cel/mm³. Este estudio demostró que la terapia combinada ZDV/ddl o ZDV/ddC ofreció mayores beneficios clínicos que la monoterapia con ZDV, con reducción de los niveles de carga viral e incremento de los recuentos de CD4+. Este estudio incluyó un cuarto brazo de evaluación que permitió demostrar que la monoterapia con ddl resultaba más beneficiosa que la ZDV sola o que la ZDV asociada a ddC.

El otro protocolo importante fue el DELTA-1, estudio colaborativo europeo-australiano¹⁰, que comparó la monoterapia con ZDV con ZDV+ddl y ZDV+ ddC, en pacientes vírgenes de tratamiento y en aquellos con tratamientos previos y recuentos de CD4+ entre 50 y 350 cel/mm³. Este estudio comprobó que cualquiera de las 2 combinaciones suministraba un mayor beneficio clínico que la monoterapia, pero sólo en aquellos pacientes vírgenes de tratamiento. El protocolo DELTA-1 no evaluó los resultados de la monoterapia con ddl.

Una tercera prueba clínica¹¹ comparó la combinación de ZDV/3TC con la monoterapia con ZDV o 3TC, en pacientes con recuentos de CD4 en mayor proporción que cada una de las drogas por separado. La resistencia a 3TC se desarrolla con rapidez cuando se la utiliza como monodroga, con una mutación en el codón 184 del gen. Sin embargo, la mutación asociada a 3TC puede demorar la aparición de cepas resistentes a ZDV. Datos recientes sugieren que 3TC, puede restablecer la sensibilidad a AZT, lo que resulta de sumo interés. Esta característica de 3TC así como su perfil de seguridad favorable, hacen que esta combinación resulte atractiva, particularmente entre pacientes que han sido expuestos prolongadamente a AZT¹².

Un pequeño estudio que incluyó a pacientes asintomáticos, con recuentos de CD4+ < de 500 cel/mm³, comprobó que la combinación ddl/d4t produjo beneficios comparables a las otras combinaciones citadas y con un mínimo de efectos colaterales¹³.

Se encuentra en evaluación la combinación d4t/3TC que parece tener una tolerancia y potencia antirretroviral similares a las anteriores combinaciones¹⁴.

Combinaciones que incluyan a los inhibidores de las proteasas (IP)

El desarrollo de los inhibidores de la proteasa IP ha acrecentado y multiplicado las opciones para una terapia antirretroviral combinada. Aparecen como una alternativa terapéutica que puede impedir o retrasar la aparición de resistencia a los inhibidores de la T-R.

Saquinavir (SAQ), ritonavir (RIT), indinavir (IND) y nelfinavir (NFV) son las primeras drogas de esta clase aprobadas para su uso clínico⁹.

La proteasa o proteinasa retroviral es una enzima codificada por el HIV-1 responsable del clivaje post-transcripcional de una poliproteína codificada. Como consecuencia de esta modificación, se producen alteraciones en varias enzimas y algunas proteínas estructurales (transcriptasa reversa, integrasa y proteasa son algunos ejemplos), que dan como resultado la producción de partículas virales no viables.

A las dosis recomendadas, RIT, IND y NFV aparecen como más eficaces para reducir la carga viral y lograr un incremento en los niveles de CD4+; sin embargo, todos presentan numerosas interacciones con otras drogas frecuentemente indicadas a estos enfermos. En este contexto, IND y NFV poseen menos interacciones que RIT¹⁵.

La eficacia de estos 4 agentes depende marcadamente de que se respeten las dosis establecidas; a dosis ligeramente inferiores a las recomendadas, estas drogas sólo inhibirían parcialmente la replicación viral y ejercerían presión de selección sobre el virus favoreciendo la aparición de mutantes resistentes. Por esta razón, resulta fundamental que los pacientes adhieran al régimen terapéutico, no abandonen el tratamiento y reciban la dosis completa. El SAQ tiene un buen perfil de seguridad pero una pobre biodisponibilidad; ésta mejora con dosis más altas, pero la cantidad de cápsulas a ingerir y el costo complican la adhesión al tratamiento¹⁶.

RIT es el que tiene mayor biodisponibilidad seguido de cerca por el IND. Los alimentos mejoran la absorción y la biodisponibilidad de RIT, NFV y SAQ, y por lo tanto, los pacientes deben ingerir estos fármacos con las comidas. IND por el contrario, debe ser ingerido con el estómago vacío. Los 4 se metabolizan en el hígado con vidas medias similares.

SAQ tiene el mejor perfil de seguridad, provocando efectos adversos pasajeros y leves, dentro de la esfera digestiva (náuseas, diarrea y molestias abdominales)¹⁶.

Los 2 efectos adversos más importantes del IND son el incremento de la bilirrubina indirecta y los cálculos renales. La incidencia de litiasis renal oscila entre un 2% a 5%, pero la frecuencia disminuye sustancialmente cuando se aumenta la ingesta de líquidos (los cálculos están compuestos por la propia droga precipitada)^{9, 17}.

El RIT presenta una mayor incidencia de efectos adversos, 25% a 30%, incluyendo diarreas, náuseas, cefalea, hepatotoxicidad y parestesias periorales transitorias. Es un potente inhibidor enzimático del sistema citocromo P 450 a nivel hepático, lo cual complica su utilización con otras drogas que se metabolizan por esta vía¹⁸.

Los pacientes deben saber, antes de ingerir la primera dosis de cualquiera de estos fármacos, que experimentarán al comienzo efectos secundarios, que probablemente desaparecerán a medida que se acostumbren

a la droga. Las mutantes resistentes que se desarrollan con IND y RIT se superponen, y se necesitan varias mutaciones del virus para que aparezca resistencia a las 2 drogas. Estas múltiples mutaciones selectivas provocan, con frecuencia, resistencia cruzada a ambas drogas. En cambio, sólo es necesaria una mutación para adquirir resistencia al SAQ, pero la resistencia no se superpone con la del RIT e IND¹⁸.

En este sentido resulta importante mantener una administración continua y una dosis óptima para todos los IP, ya que la reducción de la dosis contribuye al desarrollo de resistencia. Si aparecieran signos de toxicidad resulta más efectiva la suspensión de la administración que la reducción de la dosis. La monoterapia con un IP no es recomendable dada la rápida aparición de resistencia.

Si bien las mutantes resistentes pueden superponerse entre drogas de una misma clase, esta resistencia no se extiende a otras clases, lo cual significa que los inhibidores de la proteasa siguen siendo una opción cuando aparece resistencia a alguno de los inhibidores de la T-R.

Los mejores esquemas que pueden indicarse hasta el momento son aquellos que combinan 2 inhibidores de la T-R con 1 IP.

El Mesilato de Nelfinavir (NFV) es el último de los IP aprobado por la FDA; se utiliza en dosis de 500 mg ó 750 mg cada 8 horas, siendo esta última dosis más efectiva en presencia de viremias elevadas.

El NFV debe administrarse junto con las comidas y su efecto adverso más común es la diarrea (15-20%). Las mejores combinaciones parecen lograrse con ZDV+3TC+NFV ó d4T+ddl+NFV. Las cepas resistentes a NFV permanecen susceptibles a SAQ, RIT e IND¹⁹.

El NFV se metaboliza a nivel hepático y es un potente inductor del sistema enzimático citocromo P-450; por tal razón no debe administrarse junto a otros fármacos que se metabolizan en forma similar y pueden modificar las concentraciones plasmáticas de NFV. Debe prestarse especial atención a la rifampicina y rifabutina (reducen notablemente las concentraciones de NFV), fenobarbital, terfenadina (aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca asociado a terfenadina).

En relación con los otros IP, el NFV incrementa los niveles plasmáticos del SAQ en un 400%, por lo que puede representar una atractiva combinación entre IP¹⁹.

La otra combinación de IP probada hasta el momento ha sido SAQ + RIT²⁰, a dosis de 400 mg ó 600 mg de cada una de ellas cada 12 horas. El RIT incrementa las concentraciones plasmáticas de SAQ al bloquear el principal paso metabólico del SAQ (mediado por el sistema citocromo P-450), y la combinación puede utilizarse como terapia de salvataje junto a 2 ITRN para pacientes que no responden a otros esquemas de triple combinación.

Combinaciones con inhibidores de la T-R no análogos de los nucleósidos (ITRNN)

Los ITRNN del tipo de la nevirapina, delavirdina y lovirida, son agentes muy potentes "in vitro", pero que se asocian a un rápido desarrollo de resistencia cuando se utilizan como monoterapia. El impacto clínico del desarrollo de resistencia puede reducirse combinando estos agentes con ITRN.

La nevirapina (NVP) es el compuesto líder de este grupo de drogas y la mejor combinación parece ser ZDV + ddl + NVP^{9, 21}; en general conviene asociar nevirapina con uno o dos nucleósidos análogos que el paciente no haya ingerido con anterioridad. La asociación con IP aún no está indicada ya que existen interacciones entre nevirapina y los 3 IP que pueden modificar las concentraciones plasmáticas, especialmente de SAQ e IND. Tanto los ITRNN como los IP son metabolizados en el hígado; de todas maneras, no puede descartarse una combinación segura entre ITRNN/IP. En este caso, deberían evaluarse las ventajas de la combinación ITRN/IP/ITRNN frente a los esquemas habituales de 2 ITRN/IP.

El metabolismo hepático de NVP modifica las concentraciones plasmáticas de otros fármacos utilizados en pacientes con SIDA y también metabolizados en el hígado, como ketoconazol, fluconazol, azitromicina, claritromicina, rifampicina, rifabutina, dapsona, terfenadina y astemizol²².

NVP no afecta la farmacocinética de los ITRN, ZDV, ddl o ddC, con los cuáles puede combinarse; aún está en estudio la combinación con d4T y 3TC pero se piensa que regirá lo mismo que para el resto de análogos nucleósidos.

Al igual que ocurre con los otros grupos de fármacos antirretrovirales, las cepas resistentes emergen rápidamente cuando los ITRNN se administran solos o en dosis insuficientes.

El efecto secundario más frecuente asociado con el uso de NVP es el rash cutáneo, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, una forma grave de eritema polimorfo. Su incidencia es variable y aparece especialmente durante las 4 primeras semanas de terapia; en algunos ensayos llegó al 30%, con un 5% de formas graves. Con el fin de reducir la incidencia de rash cutáneo se sugiere comenzar con una dosis inicial de 200 mg/día durante 2 semanas, para luego completar la dosis de 200 mg 2 veces al día^{9, 21}.

En general el rash cutáneo se resuelve dentro de las 2 primeras semanas de terapia o dentro del mes. Aquellas personas que presentan exantemas graves, de grados III o IV no deberán recibir nuevamente esta droga.

A nivel del laboratorio, lo más frecuente es la elevación transitoria de la FAL y de la GGT, aunque, en general sin consecuencias clínicas⁹.

Menos frecuentemente puede provocar cefaleas, diarrea, náuseas, artromialgias, somnolencia, astenia y dificultad para los movimientos. Estos 3 últimos efectos colaterales aparecen en relación con la estructura de la NVP, similar a la de las benzodiazepinas. Por esta razón se debe tener precaución cuando se indican sedantes a pacientes que se encuentran recibiendo NVP.

La NVP puede ser indicada en 2 dosis diarias con o sin comidas.

Los ITRNN son una alternativa para aquellos pacientes que no toleran los IP. Al igual que los ITRN inhiben la replicación viral antes de que el material genético del HIV-1 se introduzca en el genoma celular; los IP actúan en un paso posterior, impidiendo la formación de nuevos viriones viables en células que pueden haber estado albergando el virus durante algún tiempo. La combinación de ITRN + ITRNN es lo que se denomina *terapia convergente*, porque ambos fármacos actúan al mismo nivel del ciclo de replicación viral; la combinación de ITRN + IP se llama *terapia divergente*, ya que el esquema actúa en 2 sitios diferentes del ciclo de replicación del HIV-1. Si se determina que los IP pueden combinarse con los ITRN y los ITRNN podría actuarse en 2 sitios distintos de la inhibición de la T-R e inhibiendo las proteasas del retrovirus.

La NVP aparece como una alternativa terapéutica atractiva para uso pediátrico²³. Delavirdina (DLV) es otro ITRNN no disponible todavía en nuestro país para uso masivo, que al igual que NVP debe utilizarse asociada a 2 ITRN. La dosis recomendada es de 400 mg 3 veces por día. Los datos preliminares sugieren que DLV puede revertir, al menos parcialmente la resistencia a ZDV.

Los efectos adversos más comunes de esta son la cefalea, erupciones cutáneas, astenia, trastornos digestivos y aumento de las enzimas hepáticas.

Lovirida (LOV) debe usarse también asociada a 2 ITRN, a dosis de 100 mg 3 veces por día. Puede provocar diarrea, astenia y cefaleas.

Otros compuestos: la hidroxurea (HO-urea)

Parece tener un lugar en la terapéutica de la enfermedad HIV/SIDA asociada a ddl y d4T, reduciendo la aparición de mutantes resistentes a ddl²⁴. Los esquemas que incluyen HO-urea pueden a veces no modificar los recuentos de CD4+ por el efecto linfopenizante de esta droga.

¿Cuándo debe iniciarse el tratamiento?

De manera ideal, la terapia para la enfermedad debida al HIV-1 debería iniciarse antes de que ocurra el daño inmunológico irreversible. La decisión en relación a cuándo iniciar el tratamiento debe basarse en el conocimien-

to del riesgo de progresión hacia la enfermedad. Los estudios acerca de la historia natural de la infección han demostrado que este riesgo se incrementa de forma continua a medida que aumenta la carga viral y disminuyen los niveles de linfocitos T CD4+ de un paciente.

Sin embargo, las opiniones de los expertos difieren con respecto al momento en que este daño es irreversible. La mayor parte de las recomendaciones previas, se basaban en los niveles de CD4+; actualmente sabemos que la carga viral es un mejor parámetro en este aspecto.

En general no se duda en iniciar tratamiento en aquellos pacientes con recuentos de CD4+ de $< 500 \text{ cel/mm}^3$ ó porcentajes inferiores al 25%. También debe considerarse el inicio del tratamiento en pacientes cuyo recuento de CD4+ cae bruscamente (aproximadamente 300 células/mm³ en pocos meses). Algunos autores son partidarios de postergar el inicio de la terapia en aquellos pacientes con recuentos de CD4+ estables, de entre 350 y 500 células/mm³ y cuyos niveles de carga viral se encuentran persistentemente bajos (< 5.000 copias/ml).

Las opiniones no son coincidentes en relación con aquellos pacientes asintomáticos, con recuentos de CD4+ $> 500 \text{ cel/mm}^3$. Estos enfermos deben ser sometidos a un estudio de carga viral; aquellos con una carga viral alta (las opiniones difieren en relación a qué se considera una carga viral alta, aunque en general se considera la cifra de 5.000 copias/ml) deben ser tratados, independientemente de los niveles de CD4+.

Finalmente, deben ser tratados todos los pacientes sintomáticos.

En resumen, se debe indicar terapia antirretroviral cuando la carga viral en plasma es > 5.000 copias/ml o si el número de CD4+ es $< 500/\text{mm}^3$; o sea, se recomienda ofrecer terapia antirretroviral a todos los individuos infectados por el HIV, con excepción de aquéllos que tienen un número de CD4+ $> 500 \text{ cel/mm}^3$ y una carga viral baja < 5.000 copias/ml.

En relación con la primoinfección, deberá tenerse en cuenta, que durante las primeras semanas posteriores al ingreso al organismo del HIV, sobreviene un estallido de la replicación viral que puede mantenerse durante varios meses. Este estallido prematuro de la replicación puede producir virus en una cantidad similar a la de varios años de ciclos replicativos que sucederán con posterioridad. Disminuyendo este "punto de partida" inicial en relación con la carga viral posterior a la primoinfección, la terapia temprana no sólo disminuiría la cantidad de virus disponible para infectar las células del sistema inmunológico, sino también se reducirían las mutantes resistentes y, por lo tanto, mejoraría el pronóstico del paciente.

Esquemas antirretrovirales para tratamiento inicial

La principal pregunta a responder en este punto es si debe utilizarse el esquema más potente de que se dispone de entrada en todos los pacientes o se lo debe reservar para aquellos con un alto riesgo de progresión.

Actualmente ya no se recomiendan regímenes de monoterapia; debe utilizarse una combinación de antirretrovirales sin toxicidad superpuesta y con sinergia antiviral demostrada, para así maximizar la duración de la respuesta terapéutica. El más potente régimen terapéutico de que puede disponerse en la actualidad es aquel que incluye 2 ITRN con un IP. Las combinaciones de análogos de los nucleósidos que mayores beneficios clínicos han demostrado (reducción de la carga viral de 1 log y aumento de los CD4+) son ZDV+ddl y 3TG+d4T. La combinación ZDV+3TC parece poseer una potencia antirretroviral comparable a los otros 2 esquemas con una tolerancia similar²⁵.

Para aquellos pacientes que no toleran o rechazan la ZDV, la combinación ddl+d4T parece ser segura y efectiva, con reducciones significativas de la carga viral y mejora en los recuentos de CD4+¹³. Con esta combinación deberá tenerse en cuenta el riesgo de provocar neuropatía periférica, sobre todo en pacientes con enfermedad más avanzada; por lo tanto es mejor utilizarla precozmente. El agregado de hidroxiurea a ddl mejora aún más la eficacia de este esquema²⁴. Para aquellos intolerantes a ZDV y ddl, la asociación de 3TC + d4T puede resultar una alternativa útil y bien tolerada¹⁴, especialmente para pacientes con una limitada reserva de la médula ósea, aunque su eficacia probablemente no resulte tan buena como la de las combinaciones que incluyen ZDV.

Las combinaciones dobles sólo son razonables como terapia inicial en aquellos individuos que presenten contraindicaciones para la triple asociación; la pregunta es cuándo y si conviene agregar un IP. En aquellos pacientes sintomáticos, con recuentos de CD4+ entre 200 y 500 células/mm³ o en sujetos con cargas virales altas por encima de las 30.000 copias/ml (indicando un sustancial riesgo de progresión), está indicado comenzar con un esquema triple.

Las combinaciones triples incluyen 2 análogos de los nucleósidos más nevirapina o un IP de segunda generación (ritonavir, indinavir o nelfinavir), y permiten reducciones de la carga viral de 2 log.²⁶ La elección del IP a utilizar en estos casos dependerá de su eficacia, potencia, seguridad y tolerancia, patrones de resistencia y costos¹⁵.

Esquemas a utilizar en pacientes con tratamiento previo

En general, existen 3 motivos primarios para considerar un cambio en la terapia antirretroviral¹⁶:

1. *Falla terapéutica*: deberá sospecharse ante el incremento de la carga viral, disminución en los recuentos de linfocitos T CD4+ (absoluto o porcentual) o por la progresión clínica de la enfermedad. De manera ideal, el paciente debería ser controlado frecuentemente como para que la decisión del cambio en el tratamiento preceda al deterioro clínico.

En base al conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad HIV/SIDA, el régimen terapéutico debe modificarse con anterioridad al deterioro clínico. El objetivo de utilizar parámetros virológicos e inmunológicos para el control del tratamiento es prevenir la progresión clínica de la enfermedad, ya que esta circunstancia constituye un indicador tardío del fracaso terapéutico.

En este sentido, los niveles de RNA/HIV en plasma brindan una información completa y precisa de los efectos de la terapia antirretroviral. La medición de la carga viral debe realizarse 4 a 8 semanas después de iniciar o modificar el esquema terapéutico, y luego periódicamente en la misma forma que los recuentos de CD4+ (cada 3 a 4 meses). La reducción mínima en la carga viral que señala actividad del esquema seleccionado es de 0,5 log o más en relación con los valores previos al tratamiento. La medición de la carga viral puede verse influenciada por vacunaciones o enfermedades intercurrentes, circunstancias que pueden provocar elevaciones transitorias que pueden resolverse sin modificaciones terapéuticas.

Si luego de un mes de tratamiento la carga viral se ha reducido en el rango esperado pero no ha alcanzado la meta terapéutica (< 5.000 copias/ml), se pueden considerar las alternativas de agregar un tercer agente al régimen de 2 drogas o pasar a un nuevo esquema de triple combinación.

Si un paciente ha venido efectuando una terapia combinada en forma crónica y en un control le aparece una carga viral sustancialmente por encima de las 5.000 copias/ml, deberá pasarse a un nuevo esquema de 3 fármacos diferentes. En general no se aconseja el cambio de agentes en forma individual en un régimen combinado que está fracasando.

Las modificaciones en el tratamiento deben monitorearse en base a carga viral inmediatamente antes y a las 4 a 8 semanas del nuevo esquema, de manera que se pueda confirmar el efecto esperado sobre la replicación viral.

2. *Toxicidad, intolerancia o no adhesión al tratamiento*: debe tenerse en cuenta que los efectos tóxicos se

presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada.

3. *Uso de regímenes terapéuticos subóptimos*: en este ítem podrían considerarse a los esquemas de mono-terapia.

¿Qué modificaciones realizar?

En general, para casos de falla terapéutica se recomienda un cambio hacia un esquema más potente, en base a las características clínicas, virológicas e inmunológicas de cada paciente. Deberán utilizarse fármacos de gran potencia, con diferentes mecanismos de acción y que no evidencien resistencia cruzada entre ellos.

Si el paciente venía recibiendo ZDV durante algún tiempo, 1 ó 2 nuevos ITRN y/o un IP podrían considerarse una modificación favorable.

Si el paciente se encontraba recibiendo 2 ITRN, ZDV + ddl, ZDV + ddC o ZDV + 3TC, conviene cambiar al menos 1 y posiblemente mejor ambos y agregar un IP^{15, 17}.

Para pacientes estables con 2 ITRN puede ser razonable agregar sólo un IP, aunque algunos optan por cambiar al menos uno de los nucleósidos análogos y agregar un IP.

Para aquellos pacientes en cuyos esquemas iniciales se haya incluido un IP, los esquemas siguientes deberán incluir al menos 2 drogas no utilizadas anteriormente, elegidas entre los ITRN, los ITRNN y los IP sin resistencia cruzada con el utilizado en el esquema inicial.

En casos de toxicidad o intolerancia, deberá seleccionarse un esquema que el paciente pueda tolerar mejor. (Tabla 3).

TABLA 3. – Opciones para el cambio de esquema terapéutico

Tto.	ZDV	ddl	2ITRN
	ZDV+3TC	2 nuevos ITRN	2 nuevos ITRN
	o	o	o
	2 nuevos ITRN	2 nuevos ITRN	2 nuevos ITRN
	+IP	+IP	+IP
	o	o	o
	2 nuevos ITRN	2 nuevos ITRN	2 nuevos ITRN
	+ ITRNN	+ ITRNN	+ ITRNN

Suspensión del tratamiento antirretroviral

Deberá considerarse en pacientes con enfermedad muy avanzada, en quienes la toxicidad asociada a las drogas es muy significativa.

La carga viral a nivel del SNC

Además de infectar a los linfocitos T CD4+, el HIV-1 afecta a las células del SNC, especialmente la microglía y los macrófagos. El virus alcanza el SNC ya en las etapas tempranas de la infección, estableciendo una infección cerebral crónica y progresiva que conduce al deterioro neurocognitivo en algunos pacientes y a la demencia asociada al SIDA.

El fármaco antirretroviral que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica es la ZDV, cuya administración provoca una reducción en los niveles de RNA/HIV en el LCR, junto a la disminución de las concentraciones de neopterin y beta-2-microglobulina en el LCR, aunque sin relación con los descensos que se producen en el suero.

De esta forma, la ZDV reduce el riesgo de evolución hacia el complejo SIDA/demencia, efecto que no se observa con otros fármacos antirretrovirales. La reducción de la carga viral en el SNC lograda con la ZDV probablemente actúe como un efecto neuroprotector en el largo plazo^{27, 28}.

Bibliografía

- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-35.
- Ho DD, Neumann AV, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.
- Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272: 1124-5.
- Bürgiser P, Spertini F, Weyrich-Suter C, et al. Monitoring responses to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infected patients by serial lymph node aspiration. *J Infect Dis* 1997; 1202-5.
- Hammer SM, Katzenstein DA, Hugges MD, et al. Virologic markers and outcome in ACTG 175. 3rd. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Washington DC 1996; S 24.
- Mellors JW, Rinaldo CRJr, Gupta P, et al. Prognosis of HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
- Saag M. Use of the viral load in clinical practice: back to the future. *Ann Intern Med* 1997; 126: 983-5.
- Mellors JW, Kinsley LA, Rinaldo CRJr, et al. Quantification of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.
- Benetucci J, Losso M. Tratamiento antirretroviral. En: Benetucci et al (eds). SIDA y Enfermedades asociadas. Buenos Aires: López eds. 1996; 465-94.
- The Delta Coordinating Committee. Delta: a randomized double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
- Bartlett JA, Benoit SL, Johnson V, et al. Lamivudine (LMV) plus zidovudine (ZDV) compared with zalcitabine (ddC) plus ZDV in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 161-72.
- Larder BA, Kemp SD, Harrigan R. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269: 696-9.
- Pollard R, Peterson D, Hardy D, et al. Antiviral effect and safety of stavudine (d4T) and didanosine (ddI) combination therapy in HIV-infected subjects in an ongoing pilot randomized double-blind trial. 3rd. Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC 1996; 197.
- Rouleau D, Conway B, Raboud J, et al. A pilot open label study of the antiviral effect of stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) in advanced HIV disease. XI International Conference on AIDS, Vancouver 1996; We B 3137.
- Merrick S. Manejo de antirretrovirales en pacientes infectados por HIV. *SIDA-HIV Newsletter* 1997; 4: 1-11.
- Vella S. clinical experience with saquinavir. *AIDS* 1995; 9: S21-S25.
- Carpenter C, Fischl MA, Hammer SM, et al. Terapia antirretroviral para la infección por HIV-1 en 1997. Recomendaciones actualizadas de la International AIDS Society-USA. *SIDA-HIV Newsletter* 1997; 4: 1-11.
- Carr A, Cooper DA. HIV protease inhibitors. *AIDS* 1996; 10 (suppl. A): S151-7.
- Perry C, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997; 54: 81-7.
- Cohen C, Sun E, Cameron D, et al. Ritonavir-Saquinavir combination treatment in HIV-infected patients. 36th. ICAAC, ASM New Orleans 1996; Abstr. LB 7b.
- Cheeseman S, Hattox S, Mc Laughlin M, et al. Pharmacokinetics of nevirapine: initial single-dose study in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 178-82.
- Havir D, Cheeseman S, Mc Laughlin M, et al. High-dose nevirapine: safety, pharmacokinetics and antiviral effect in patients with HIV-1 infection. *J Infect Dis* 1995; 171: 537-45.
- Mirochnick M, Sullivan J, Cort S, et al. Safety and pharmacokinetics of nevirapine in HIV-1 infected pregnant women and their newborns. 3rd. National Conference on Human Retroviruses. Washington DC, 1996. Abstr 403.
- Montaner JS, Zala C, Raboud JM, et al. A pilot study of hydroxyurea (HO-urea) as adjuvant therapy among patients with advanced HIV-disease receiving didanosine (ddI) therapy. 3rd. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC, 1996; Abstr 406.
- Lafeuillade A, Poggi C, Tamalet C, et al. Effect of combination of zidovudine, didanosine and lamivudine on primary human immunodeficiency virus type-1 infection. *J Infect Dis* 1997; 175: 1051-5.
- Gisslén M, Norrans G, Svennerholm B, et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 RNA levels in cerebrospinal fluid after initiation of zidovudine or didanosine. *J Infect Dis* 1997; 175: 434-7.
- Portegies P, de Gans J, Lange JMA, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. *BMJ* 1989; 299: 819-21.