

## EL ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV

CLAUDIA J. SUAREZ, NATALIE JAHNKE, JULIO S.G. MONTANER

*Canadian HIV Trial Network, BC Centre for Excellence in HIV/AIDS and Department of Medicine, St Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada*

**Resumen** La estrategia terapéutica antirretroviral cambió en 1996, al confirmarse el valor pronóstico de la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4+. Más recientemente se revisaron los lineamientos terapéuticos en favor de regímenes de tres drogas (dos nucleósidos y un inhibidor de las proteasas, o un no nucleósido) en forma exclusiva, con el objetivo de obtener la caída sostenida de la carga viral por debajo de 50 copias/ml. Ello ha dado lugar junto con una reconstitución del aparato inmune a la caída de la morbi-mortalidad asociada al SIDA. Se analizan las diferentes combinaciones de drogas empleadas en ensayos clínicos y sus resultados, las definiciones de fracaso terapéutico, y sus consecuencias para el control del tratamiento. Con los esquemas actuales, el virus no es totalmente erradicado del organismo y los tratamientos deben continuarse de por vida. Las presentaciones combinadas de drogas en una misma tableta, y la disminución en el número de tomas diarias facilitan la adherencia del paciente y pueden permitir programas de tratamiento supervisado como los ya empleados con éxito en tuberculosis. Se estudia actualmente la forma de disminuir los efectos adversos de estos regímenes. El uso de las pruebas de resistencia del virus y los fármacos facilita la selección del tratamiento más adecuado.

**Abstract** *Present state of the treatment of HIV infection.* The antiretroviral therapeutic strategy changed in 1996, when the prognostic value of the plasma viral load and the CD4 cell counts were confirmed. Two nucleosides, plus a protease inhibitor or a non-nucleoside, are currently the initial preferred options. Viral resistance, and pharmacokinetic problems, however, have limited the efficacy of these schemes. It should be emphasized that continued use of triple drug therapy regimens have been associated with a decrease of morbidity and mortality associated to AIDS. We have analyzed the different drug combinations used in clinical trials and their results, the definition of therapeutic failure, and its consequences to control the treatment. With the currently available regimens, the virus cannot be totally eradicated from the organism and treatment should be continued for life. The combination of drugs in a single tablet, and the decrease in the number of daily intakes can help the patient with adherence, and allow for supervised treatment programs like the ones already applied with success in the treatment of tuberculosis. The use of virus resistance assays and pharmacokinetic assays will help to select the most appropriate treatment in the near future.

**Key words:** HIV/AIDS, treatment

La estrategia terapéutica antirretroviral en la infección por HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) cambió en forma radical a partir del año 1996. Esto se debió fundamentalmente a la confirmación del valor pronóstico de la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4, lo cual fue originalmente demostrado en estudios de la historia natural de la enfermedad y luego extendido en el contexto de ensayos clínicos ran-domizados. Se implementó así la nueva estrategia terapéutica basada en los parámetros de laboratorio: la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4+<sup>1</sup>. El elemento fundamental

de esta estrategia proponía que los pacientes fueran tratados con dos nucleósidos si la carga viral estaba por debajo de 100 000 copias/ml y con regímenes de tres drogas (dos nucleósidos y un inhibidor de las proteasas o un no nucleósido) si la carga viral plasmática estaba por encima de 100 000 copias/ml<sup>2</sup>. El objetivo a corto plazo de dicha intervención era hacer caer (y mantener) la carga viral plasmática por debajo de 5 000 copias/ml. Si bien la implementación de esta estrategia trajo aparejada una caída importante en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al SIDA, este enfoque debió ser abandonado en vista de la naturaleza transitoria de sus efectos<sup>3, 4</sup>. Resultó rápidamente claro que al permitir la replicación viral en la presencia de drogas, el virus es capaz de desarrollar resistencia progresiva al tratamiento y por ende se produce la falla virológica prematura del

Recibido:3-VI-1999

Aceptado: 21-VII-1999

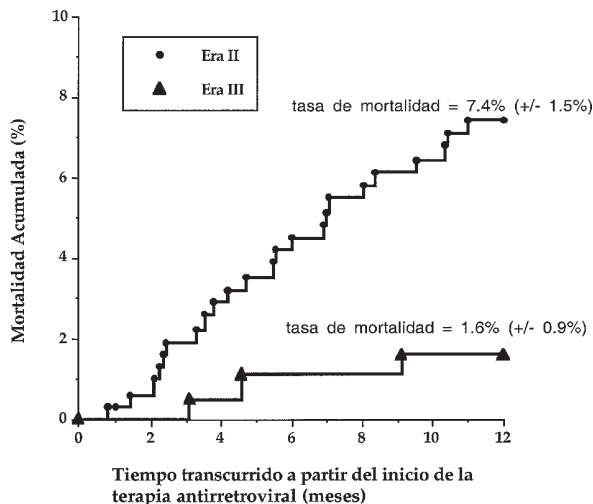
**Dirección postal:** Dr. Julio S.G. Montaner, 667 - 1081 Burrard Street, Vancouver, BC, Canada, V6E1Y6  
Fax: 1-(604) 806-8527

E-mail: jmontaner@hivnet.ubc.ca

régimen. Esto no sólo limita el beneficio terapéutico a corto plazo sino que también limita las opciones terapéuticas futuras debido a la extensa resistencia cruzada entre las drogas disponibles. Resulta importante destacar que no se logró identificar ningún sub-grupo de pacientes que pudiera beneficiarse en forma predecible con el uso de regímenes de dos nucleósidos, aun cuando la carga viral plasmática inicial oscilara entre 10 000 y 20 000 copias/ml <sup>5</sup>.

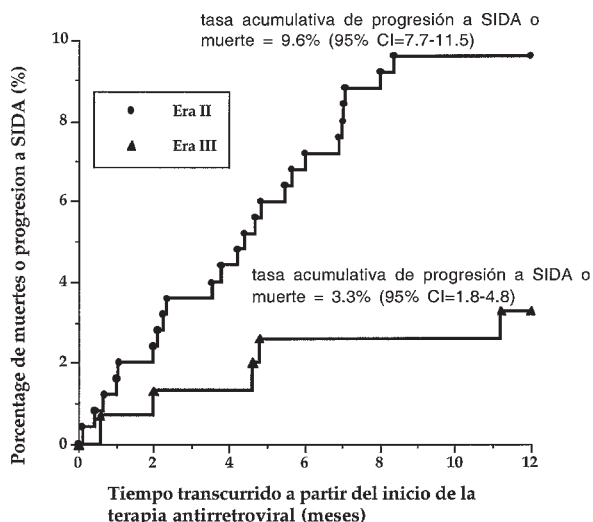
En consecuencia, en el año 1997 se revisaron los lineamientos terapéuticos a favor del uso de regímenes de tres drogas (dos nucleósidos y un inhibidor de las proteasas o un no nucleósido) en forma exclusiva<sup>6</sup>. El objetivo a corto plazo de la estrategia terapéutica se transformó en hacer caer (y mantener) la carga viral plasmática por debajo de 500 copias/ml, el límite de cuantificación de los tests contemporáneos. Los resultados de estudios randomizados, así como también análisis poblacionales han demostrado claramente que la terapia antirretroviral triple da lugar a la reducción marcada y sostenida de la carga viral plasmática, la reconstitución del aparato inmune, y aun más importante, la caída de la morbi-mortalidad asociada al SIDA<sup>3, 4, 7, 8, 9</sup>. Entre los ensayos clínicos que han sustentado el enfoque terapéutico vigente, cabe mencionar el protocolo ACTG 320<sup>10</sup>, en el cual pacientes con infección avanzada recibieron 2 nucleósidos acompañados de un inhibidor de la proteasa (indinavir) o placebo. Resultados virológicos e inmunológicos comparables se han descrito con regímenes integrados por 2 nucleósidos acompañados de nelfinavir, ritonavir o con un inhibidor de la transcriptasa reversa no-nucleósido como la nevirapina o más recientemente el efavirenz<sup>11, 12, 13, 14</sup>. A nivel poblacional es importante destacar que a pesar de los fallos virológicos relativamente frecuentes, esta estrategia continúa siendo altamente efectiva en lo que se refiere a la caída de la morbi-mortalidad asociada al SIDA<sup>15</sup> (Figuras 1 y 2).

Investigaciones completadas en los últimos meses han demostrado que la carga viral debe disminuirse tanto como sea posible. Esto se debe a que se ha encontrado una relación inversamente proporcional entre la duración del efecto antirretroviral y el nadir de carga viral alcanzado luego de iniciar el tratamiento. Pacientes con nadires entre 50 y 500 copias/ml experimentaron un rápido rebote de la carga viral sustancialmente comparable al demostrado por aquellos con un nadir por encima de 500 copias/ml. La duración media del efecto antiviral, presentada en curvas de supervivencia en las cuales el evento de interés fue el tiempo hasta el rebote de la carga viral plasmática a un nivel  $\geq 1\ 000$  copias/ml, fue de 8 y 4 semanas, respectivamente. En comparación, usando la misma estrategia analítica, pacientes con un nadir por debajo de 50 copias/ml (o indetectables al usar el test de Amplicor tradicional) obtuvieron una respuesta virológica sostenida, con una duración media más allá de los 12



Era II: pacientes inicialmente tratados con dos nucleósidos  
 Era III: pacientes inicialmente tratados con terapia triple incluyendo un inhibidor de proteasa o un no-nucleósido

Fig. 1.- Estimaciones de la mortalidad acumulativa después de 1 año de tratamiento en un grupo de pacientes que iniciaron terapia antirretroviral entre octubre 1994 y diciembre 1996 en British Columbia, Canadá



Era II: pacientes inicialmente tratados con dos nucleósidos  
 Era III: pacientes inicialmente tratados con terapia triple incluyendo un inhibidor de proteasa o un no-nucleósido

Fig. 2.- Estimaciones de las tasas de progresión a SIDA (nuevos diagnósticos de enfermedad marcador de SIDA) o muerte, limitados a pacientes sin diagnóstico de SIDA al inicio del estudio.

meses<sup>16</sup>. Esto obligó a la reformulación de la estrategia terapéutica en 1998, de manera que el objetivo de la misma se transformó en obtener una reducción máxima y sostenida de la carga viral plasmática. Desde un punto de vista práctico esto se traduce en obtener un nadir  $< 50$  copias/ml usando regímenes antirretrovirales de tres

drogas. Más allá del uso de dos nucleósidos y un inhibidor de las proteasas o un no nucleósido, los lineamientos terapéuticos han abierto la posibilidad de usar regímenes específicos de tres nucleósidos, tales como el AZT, 3TC y abacavir (ABC)<sup>17, 18</sup>. Asimismo, el Estudio Atlántico ha informado recientemente resultados preliminares demostrando que después de 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con d4T y ddl en combinación con indinavir, nevirapina o 3TC alcanzaron resultados virológicos comparables<sup>19</sup>. De ser confirmados, estos resultados permitirían expandir el uso de regímenes de tres nucleósidos más allá de la combinación AZT/3TC/ABC. Si bien resultados comparables han sido obtenidos con otras combinaciones de drogas, como aquéllas basadas en el uso de dos inhibidores de las proteasas (i.e. ritonavir/saquinavir) o las que incluyen un nucleósido, un inhibidor de las proteasas y un no nucleósido, éstas no son generalmente recomendadas como tratamiento inicial. Esto se debe al posible aumento de la incidencia de efectos colaterales, particularmente trastornos metabólicos con el uso de dos inhibidores de las proteasas, o a la incertidumbre respecto a las opciones de tratamientos de segunda línea cuando haya rebote de la carga viral en pacientes tratados con un régimen compuesto por un nucleósido, un inhibidor de las proteasas y un no-nucleósido.

### Controversias asociadas con la definición del fracaso terapéutico

Tradicionalmente el fracaso terapéutico fue definido a nivel clínico. De ser así se lo define como la muerte o el desarrollo de una enfermedad marcadora de SIDA. El significado del fracaso terapéutico así definido es obvio. La situación es menos clara cuando el fracaso terapéutico se define en base a cambios en los marcadores biológicos (linfocitos CD4 y/o carga viral plasmática) en ausencia de morbi-mortalidad asociada al SIDA. Es importante destacar, entonces, que la falla terapéutica virológica habitualmente precede a la falla terapéutica inmunológica, y ambas a su vez a la falla terapéutica clínica, a menudo por muchos meses. Es importante destacar que el beneficio clínico asociado al tratamiento no concluye al evidenciarse el rebote de la carga viral o aun cierta caída de los linfocitos CD4. Recientemente se han presentado datos concernientes a pacientes que continúan derivando beneficios desde el punto de vista de los niveles de linfocitos CD4 a pesar de manifestar ARN viral detectable durante el tratamiento antirretroviral con inhibidores de las proteasas<sup>20, 21</sup>. Este no es un fenómeno inusual ni tampoco exclusivo de los regímenes que incluyen inhibidores de las proteasas. En los resultados del estudio CAESAR la adición de 3TC a regímenes va-

TABLA 1A.- Antirretrovirales aprobados por FDA. Dosis y toxicidad potencial

Nombre genérico Nombre comercial®	Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs) Dosis usual (adulto)	Efectos adversos/ recomendaciones especiales
Zidovudina = AZT Retrovir® (1987)	300 mg c/12 h*	> 10%: náusea, anemia, neutropenia, cefalea, insomnio < 10: aumento de la CPK (± miositis clínica), hiper-pigmentaciones de las uñas, elevación de las enzimas hepáticas
Didanosina = ddl Videx® (1991)	> 60 kg: 220 mg c/12 h < 60 kg: 125 mg c/12 h	> 10%: neuropatía periférica, pancreatitis, náusea, vómitos, diarrea, cefalea 1-10%: elevación de las enzimas hepáticas, anemia, neutropenia. Ingerir 1 h antes o 2 h después de las comidas
Zalcitabina = ddC HIVID® (1992)	0.75 mg c/8 h	> 10%: úlceras orales, neuropatía periférica 1-10%: náusea, vómitos, diarrea, pancreatitis. Ingerir con alimentos
Stavudina = d4T Zerit® (1994)	> 60 kg = 40 mg c/12 h < 60 kg = 30 mg c/12 h	> 10%: neuropatía periférica 1-10%: disforia, insomnio, trastornos del humor, náusea, vómitos, pancreatitis. Ingerir con alimentos
Lamivudina = 3TC Epivir® (1995)	150 mg c/12 h	Náusea, cefalea, neutropenia, fatiga
AZT/3TC 300 mg/150 mg Combivir® (1997)	1 tab c/12 h	(ver cada uno de los componentes)

\* Actualmente hay datos que sugieren que AZT 300 mg c/24 h podría tener efecto favorable pero su efectividad clínica aún no se ha establecido

rios que contenían AZT, lo demostraron en forma definitiva. A pesar de que el efecto antiviral fue transitorio, se evidenció una caída de la morbi-mortalidad asociada al SIDA en aproximadamente un 50% a un año del inicio del tratamiento en el mencionado estudio. Debemos entonces insistir que el énfasis de las pautas actuales en la carga viral está dirigido a promover un beneficio terapéutico duradero. Así es que siempre que sea posible se recomienda dar prioridad a estrategias "completamente" supresivas, desfavoreciéndose el uso de estrategias "parcialmente" supresivas, a menos que ésta sea la única opción disponible.

### Implicaciones prácticas de la imposibilidad actual de erradicar al virus

En el año 1995, Perelson y Ho propusieron la hipótesis de la erradicación viral al cabo de 2 a 4 años de terapia "completamente" supresiva. Cabe destacar que el uso del término "completamente" supresiva es probablemente inadecuado ya que hay limitaciones técnicas en lo que se refiere a nuestra habilidad de medir la replicación viral cuando ésta es relativamente baja, o de caracterizar en qué medida hay replicación viral activa a pesar del tratamiento en los distintos compartimientos o reservorios virales, algunos de los cuales podrían actuar como santuarios para el virus. Desde un punto de vista práctico hemos confirmado la disminución lenta de los niveles de ADN proviral aun en pacientes con aparente supresión "completa" de la carga viral plasmática por dos y tres años. Aún más, se han observado rebotes rápidos en los niveles de ARN plasmático en estos pacientes al poco tiempo de suspender la terapia antirretroviral triple. Si bien se han presentado casos aislados donde la interrupción del tratamiento no dio lugar al rebote inmediato de la carga viral plasmática, éstos continúan siendo la excepción a la regla. Así es que debe encararse el tratamiento como una propuesta a largo plazo y posiblemente-

te (dadas las opciones disponibles en el momento actual) de por vida. Dado que el beneficio terapéutico ha sido demostrado en forma inequívoca en todos los estadios de la infección por el HIV, creemos que es importante iniciar el tratamiento sólo cuando exista el compromiso del paciente de adherirse al mismo a largo plazo. Esto no quiere decir que debemos abandonar el entusiasmo a favor del inicio temprano del tratamiento, sino que éste se debe compensar con el entendimiento de las dificultades asociadas con la naturaleza de los regímenes disponibles.

### Simplificación de las opciones terapéuticas

Es a raíz de estas observaciones que numerosos estudios están en curso evaluando distintas estrategias destinadas a simplificar las opciones terapéuticas. Por ejemplo, actualmente se dispone de la combinación de AZT/3TC en la misma tableta como una estrategia de simplificación. Datos recientes han demostrado que los inhibidores de la proteasa pueden ser prescriptos dos veces al día. Tal es el caso de las combinaciones de bajas dosis de ritonavir con saquinavir-HGC, saquinavir-SGC, indinavir, o nelfinavir. Pequeñas dosis de ritonavir administradas dos veces al día aumentan la biodisponibilidad de estos agentes en forma muy importante<sup>22, 23, 24</sup>. Si bien las combinaciones de indinavir/nelfinavir y saquinavir/nelfinavir han sido evaluadas en estudios clínicos, éstas carecen de la interacción farmacocinética descrita con el ritonavir y por lo tanto requieren el uso de dosis relativamente altas, siendo entonces menos atractivas<sup>25, 26</sup>. Quizás más importante, la posibilidad de dosificar varias drogas una vez al día (ddl, 3TC, nevirapina, efavirenz, adefovir, hidroxiurea) ha abierto la puerta éxito para el desarrollo de regímenes simplificados que, de ser efectivos podrían dar lugar al desarrollo de programas de tratamiento supervisado, como los que han tenido tanto éxito en la lucha contra la tuberculosis.

TABLA 1B.- Antirretrovirales aprobados por FDA. Dosis y toxicidad potencial

Nombre genérico Nombre comercial®	Inhibidores de la transcriptasa inversa no-nucleósidos (NNRTIs)	
	Dosis usual (adulto)	Efectos adversos/ requerimiento de alimentos
Nevirapina = NVP Viramune® (1996)	200 mg c/24 h x 2 sem, luego c/12 h (alternativa: 400 mg d, preferiblemente antes de acostarse)	> 10%: rash, neutropenia < 1-10%: náusea, diarrea, elevación de las transaminasas, fiebre, cefalea 0.5%: síndrome Steven Johnson
Delavirdina = DLV Rescriptor® (1997)	400 mg c/8 h (posible 600 mg c/12 h)	> 10%: rash 2-10%: náusea, vómitos, diarrea, cefalea, fatiga, elevación de las transaminasas

TABLA 1C.– Antirretrovirales aprobados por FDA. Dosis y toxicidad potencial

Nombre genérico Nombre comercial®	Dosis usual (adulto)	Inhibidores de la proteasa (PIs)	Efectos adversos/ recomendaciones especiales
Todos los PIs aprobados			Redistribución de tejido adiposo - Anormalidades en los lípidos (aumento de triglicéridos y colesterol). Intolerancia a la glucosa, DM
Indinavir = IDV Crixivan® (1996)	800 mg c/8 h		Náusea, diarrea, dolor abdominal, elevación benigna de bilirrubina (~10%) ictericia, cristaluria, dolor lumbar, litiasis renal, rash. Ingerir con comidas de bajo contenido graso/proteico o con el estómago vacío
Ritonavir = RTV Norvir® (1996)	600 mg c/12 h		Náusea, vómitos, cambios en el sentido del gusto, diarrea, elevación de las transaminasas, parestesias periorales, cefalea, debilidad muscular, elevación de la CPK, astenia. (Mantener refrigerado)
Nelfinavir = NFV Viracept® (1997)	750 mg c/8 h (posible nueva dosis 1250 mg c/12 h)		> 10% diarrea < 10% náusea, vómitos, flatulencia, astenia, elevación de transaminasas, aumento de la CPK. Tomar con una comida liviana
Saquinavir = SQV HGC = Invirase® (1995)	400 mg c/12 h (usado con RTV 400 mg c/12 h)		Náusea, dolor abdominal, anorexia, diarrea, úlceras orales, cefalea, mareos, astenia, hormigueo en los miembros, dolor muscular, neutropenia, rash, prurito
Saquinavir = SQV SGC = Fortovase® (1997)	1200 mg c/8 h		Tomado con RTV, ingerir con comidas grasas. (Mantener refrigerado)

### Estrategias para disminuir los efectos adversos

Considerando la necesidad de tratar a largo plazo y el número limitado de opciones terapéuticas, resulta importante minimizar el impacto de los efectos adversos. El uso liberal de medicaciones para el control de los síntomas digestivos (náusea, vómitos o diarrea) así como también los analgésicos, juega un papel importante en este sentido, particularmente en las fases tempranas del tratamiento. Otras estrategias que están siendo evaluadas en estudios clínicos incluyen el uso de anti-histamínicos o aun corticoides durante las dos primeras semanas de tratamiento con nevirapina para disminuir la incidencia de erupciones cutáneas, y el uso de suplementos enzimáticos pancreáticos con el fin de disminuir la diarrea asociada a los inhibidores de las proteasas.

Más recientemente, los inhibidores de las proteasas han sido vinculados al desarrollo de complicaciones metabólicas. Si bien el mecanismo responsable de este síndrome no ha sido completamente esclarecido, su relación con el uso de los inhibidores de las proteasas es indiscutible. Dentro de las complicaciones metabólicas asociadas al uso de los inhibidores de las proteasas se destacan: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, o aun la diabetes franca. También han sido descritos en forma creciente cambios del hábito corporal bajo el rótulo de síndrome de lipodistrofia asociada a los inhibidores de las proteasas. Este síndrome de seve-

TABLA 2.– Modificación del tratamiento debido a falla

Régimen actual	Opciones posibles
2 NRTIs	- 2 nuevos NRTIs/PI - 2 nuevos NRTIs/NNRTI - 2 PIs/NRTI
2 NRTIs/PI	- 2 nuevos NRTIs/NNRTI - 2 PIs/2 NRTI - 2 PIs/NNRTI
2 NRTIs/NNRTI	- 2 nuevos NRTIs/PI - 2 PIs/NRTI
2 PIs/NRTI	- 2 nuevos NRTIs/NNRTI
2 PIs/NNRTI*	- 3 nuevos NRTI
NRTI/PI/NNRTI*	- (?)

*Los cambios en la terapéutica deben ser controlados con la carga viral inmediatamente antes y dentro de las primeras 4-6 semanas de tratamiento, para confirmar el efecto esperado sobre la carga viral.*

*\* La inclusión de un PI y un NNRTI en una combinación limita seriamente las opciones para terapéutica de rescate*

ridad variada, puede ser muy debilitante desde el punto de vista físico así como también psicológico. El mismo está caracterizado por la pérdida a veces profunda del tejido adiposo en las extremidades, la cara y los glúteos con aumento de la circunferencia abdominal a expensas del aumento del tejido adiposo intraabdominal. Menos constante es el desarrollo de lipomatosis benigna, au-

TABLA 3.- 1998 Antirretrovirales en investigación. Dosis y toxicidad

Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs)		
Abacavir = 1592U89	300 mg c/12 h	Cefalea, astenia, insomnio, náusea, anafilaxia potencialmente fatal - si ocurre fiebre, malestar, náusea ± rash, debe suspenderse la droga - No reinstituir.
FTC (en investigación)	200 mg c/12 h	?
Nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa		
Adefovir dipivoxil = Preveon®	120 mg (posible 60 mg) c/24 h con L-caritina 500 mg/d	Náusea, diarrea, cefalea, sinusitis, elevación enzimas hepáticas, elevación CPK, acidosis tubular renal (usualmente luego de 6 meses)
PMPA (investigación)	No determinada aún	?
No-nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTIs)		
Efavirenz = DMP 266 Sustiva®	600 mg/d	Rash, mareos, alucinaciones, No usar en embarazadas
MKC-442 (en investigación)	No determinada aún	Posible sinergia con AZT, ddl, SQV
Loviride = LVD	Ha sido detenido su desarrollo	-
Inhibidores de proteasa (PIs)		
ABT 378 (en investigación)	No determinada	Diarrea
Amprenavir = 141W94 = VX478 (investigación)	1200 mg c/12 h	Náusea, vómitos (10-15%), diarrea (5-10%), rash (< 5%)
Otras medicaciones		
Hidroxiurea = HU Hydrea®	500 mg c/12 h	Neutropenia - efecto directo sobre la médula ósea que no permite ascenso evidente de linfocitos CD4

mento del tejido adiposo mamario y aparición de una almohadilla de tejido adiposo dorsocervical (giba de búfalo).

Recientemente han sido presentados los resultados preliminares de un estudio español prospectivo incluyendo pacientes con alteraciones metabólicas de grado leve a moderado. Dichos pacientes se encontraban adecuadamente tratados con regímenes de terapia triple antirretroviral estable incluyendo un inhibidor de la proteasa. Los pacientes fueron randomizados a continuar su tratamiento o a cambiar a un régimen de ddl, d4T y nevirapina. A las 12 semanas se demostró que el cambio de régimen fue asociado con la mejoría de los niveles de colesterol y triglicéridos, calidad de vida y estimación subjetiva de los cambios corporales<sup>27</sup>. Si bien resultaría prematuro emitir recomendaciones a favor de esta estrategia en base a estos resultados preliminares, los mismos nos permiten sugerir que los cambios metabólicos descriptos son relativamente específicos en lo que se refiere a su relación con el uso de los inhibidores de las proteasas y que los mismos podrían revertir de discontinuarse el uso del agente causal.

### El rol del estudio de la resistencia viral en la estrategia terapéutica

En los últimos años se ha acumulado una base de datos muy importante en referencia a la relación que existe entre la resistencia viral y la falla terapéutica. Estudios epidemiológicos han demostrado que la frecuencia de resistencia primaria, si bien variable en diferentes jurisdicciones, es significativa, alcanzando a más del 10% en algunas series. Estudios recientes demuestran que el rebote inicial de la carga viral no necesariamente estaría asociado con resistencia a todos los fármacos que componen el régimen<sup>28</sup>. Dos estudios prospectivos recientemente demostraron en forma concluyente que el uso de tests de resistencia viral aumenta el éxito terapéutico alcanzado al cambiar de régimen. En ambos estudios (VIRADAPT y GART) pacientes que tenían carga viral detectable a pesar del tratamiento fueron cambiados de régimen. Los pacientes fueron randomizados de manera que la mitad tuvo acceso al resultado del test de resistencia por genotipo al seleccionar el nuevo régimen. En ambos estudios, el conocimiento del perfil de resistencia

del virus duplicó el éxito terapéutico<sup>29,30</sup>. Habiendo considerado la evidencia disponible, el *Center for Excellence in HIV/AIDS* de la provincia de British Columbia, en Canadá, ha adoptado el test de resistencia usando secuenciamiento viral e interpretación por algoritmos computarizados (Antivirogram®, VIRCO, Bélgica) como parte integral de la evaluación de pacientes, ya sea al iniciar o al cambiar el tratamiento.

### Rescate terapéutico de pacientes polirresistentes

El manejo terapéutico de pacientes que han demostrado falla virológica previa a más de un régimen antirretroviral representa un desafío creciente. Originalmente se trataba a los mismos con regímenes parcialmente supresivos de intento paliativo. Varios estudios han demostrado en los últimos meses que regímenes incluyendo múltiples drogas pueden ser virológicamente efectivos aun cuando hay evidencia genotípica y fenotípica de alto grado de resistencia a la mayoría de los agentes terapéuticos disponibles. A menudo en regímenes de rescate de múltiples drogas se incluye la hidroxiurea dado que la misma parecería resensitivar al virus al efecto de la didanosina y probablemente otros nucleósidos<sup>31</sup>. Debe tenerse en cuenta que la hidroxiurea inhibe el aumento del número absoluto de células T4, sin afectar el aumento de la fracción de células T4 o la relación de células T4/T8. Recientemente se informaron los resultados del tratamiento con múltiples drogas incluyendo un máximo de 9 agentes, en 83 pacientes con fallo virológico previo después de utilizar 7 drogas antirretrovirales (valor de la mediana)<sup>32</sup>. En el 26% de los casos, se observaron cargas virales inferiores a 400 copias/ml de plasma en dos determinaciones consecutivas. También Miller y col<sup>33</sup> en Alemania y Youle y col.<sup>34</sup> en Inglaterra han informado resultados comparables. Es necesario mencionar que aproximadamente un tercio de los individuos tratados con regímenes de múltiples drogas experimentan efectos adversos severos, pero en general reversibles. Esta conducta terapéutica no puede ser recomendada en forma generalizada en el momento actual.

### Conclusión

La clave de la estrategia terapéutica actual es alcanzar una supresión duradera de la carga viral plasmática. Para ello se necesita optimizar la potencia de los regímenes, pero quizás tanto o más importante sea promover el cumplimiento estricto del tratamiento. Esto sólo se podrá alcanzar maximizando la tolerabilidad y simplificando los esquemas terapéuticos. En los últimos meses se ha producido un progreso significativo en este sentido. Tenemos disponibles combinaciones fijas de drogas en un

mismo comprimido, lo que permite disminuir el número de pastillas a tomar. Podemos disminuir el número de dosis tomando ventaja de las interacciones farmacocinéticas de los inhibidores de las proteasas, lo que también mejora la tolerancia y disminuye el costo. Aún más, se pueden usar regímenes de dosificación de una vez por día, lo que permitiría el desarrollo de programas de tratamiento supervisado, y así extender el beneficio terapéutico a individuos que no son capaces de acceder al tratamiento en el momento actual. El éxito terapéutico también se puede incrementar en forma importante con el uso de las pruebas de resistencia para individualizar la selección de drogas. A pesar de estos avances es claro que las fallas de tratamiento continuarán ocurriendo y por ello deben redoblar los esfuerzos para desarrollar estrategias terapéuticas de rescate.

### Bibliografía

1. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, et al. Consensus Statement-Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996: Recommendations of an international panel. *JAMA* 1996; 276: 146-54.
2. Therapeutic Guidelines for the Treatment of HIV/AIDS and Related Conditions. BC Centre for Excellence in HIV/AIDS 1996, Vancouver, BC, Canada.
3. Hogg RS, Rhone SA, Yip B, et al. Antiviral effect of double and triple drug combinations amongst HIV-infected adults: lessons from the implementation of viral load-driven antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 279-84.
4. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-4.
5. Rhone SA, Hogg RS, Yip B, et al. Double trouble: Do dual nucleoside regimens have a role in an era of viral load-driven antiretroviral therapy? *J Infect Dis* 1998; 178: 662-8.
6. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society - USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-9.
7. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
8. Anis A, Hogg RS, Wang X, et al. The cost-effectiveness of current antiretroviral regimens. Abstract OP6.5. 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 1998 Glasgow. *AIDS* 1998; 12: S1-S113.
9. Bartlett J, Chaisson R, Kerruly J, et al. HAART: One of the most cost-effective therapies of the past decade. Abstract 24380. 12th World AIDS Conference, June 1998, Geneva.
10. Hammer S, Squires K, Hughes M, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
11. Clumeck N, for the AVANTI Study Group: AVANTI 3. A randomized, double-blind comparative trial to evaluate the efficacy, safety and tolerance of AZT/3TC vs AZT/3TC/Nelfinavir in antiretroviral naive patients. Abstract 8.

- 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
12. Connick E, Lederman M, Kotzin B, et al. Immunologic effects of 48 weeks of AZT/3TC/ritonavir. Abstract LB14. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1998.
  13. Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of Nevirapine, Didanosine and Zidovudine for HIV-infected patients- The INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279: 930-7.
  14. Tashima K, Staszewski S, Stryker R, et al. A phase III, multicenter, randomized, open-label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of Efavirenz (EFV)+ Indinavir (IDV), versus EFV+zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC), versus IDV+ZDV+3TC at 48 weeks (Study DMP 266-006). LB 16. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1998.
  15. Hogg RS, Yip B, Kully C, et al. Improved survival among HIV infected individuals following initiation of triple combination antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999; 160: 659-65.
  16. Montaner JSG, Montessori V, Raboud JM, et al. How low is low enough: suppression of plasma viral load below 20 copies/mL is necessary for long term virological response. Abstract 12364. Proceedings of the 12th World AIDS Conference, Geneva, 1998.
  17. Fischl M, Greenberg S, Clumeck N, et al. Ziagen (Abacavir, 1592) combined with 3TC and ZDV is highly effective and durable through 48 weeks in HIV-1 infected antiretroviral-therapy-naive subjects (CNA3003). Abstract 19. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1998.
  18. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al. Ziagen/Combivir is equivalent to Indinavir/Combivir in antiretroviral therapy naive adults at 24 weeks. Abstract 20. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1998.
  19. Katlama C, Murphy R, Johnson V, et al. The Atlantic Study: A randomized open-label study comparing two protease inhibitors-sparing antiretroviral strategies vs a standard PI-containing regimen. Abstract 18. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Ill, 1998.
  20. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, et al. CD4 cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998; 351:723-4.
  21. Deeks S, Barbour J, Swanson M, et al. Sustained CD4 T cell response after failure of protease inhibitor based regimens: correlation between CD4 and viral load response after two years of therapy. Abstract 494. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Chicago, 1998.
  22. Cameron DW, Hsu A, Granneman GR, et al. Pharmacokinetics of ritonavir-saquinavir combination therapy. *AIDS* 1996; 10 (suppl 2): S16.
  23. Burger DM, Hugen PWH, Prins JM, et al. Pharmacokinetics of an indinavir/ritonavir 800/100 mg BID regimen. Abstract 363. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Chicago Ill, 1998.
  24. Gallant JE, Heath-Chiozzi M, Raines C, et al. Safety and efficacy of nelfinavir-ritonavir combination therapy. Abstract 394a. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  25. Havlir DV, Riddler S, Squires K, et al. Co-administration of indinavir (IDV) and nelfinavir (NFV) in a twice daily regimen: preliminary safety, pharmacokinetic and antiviral activity results. Abstract 393. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  26. Opravil M for SPICE Study Team: Study of protease inhibitor combination in Europe (SPICE); saquinavir soft gelatin capsule (SQV-SGC) and nelfinavir in HIV infected individuals. Abstract 394b. 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  27. Ruiz L, Bonjoch A, Paredes R, et al. A multi-center, randomized, open-label comparative trial of the clinical benefit of switching the protease inhibitor (PI) by nevirapine (NVP) in HAART-experienced patients suffering lipo-dystrophy (LD). (LB14). 6th Conference on Retroviruses and use of triple drug therapy, Chicago Ill, 1998.
  28. Havlir D, Hellman N, Petropoulos C, et al. Viral rebound in the presence of indinavir without protease inhibitor resistance. LB12. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  29. Baxter JD, Mayers DK, Wentworth DN, et al. A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. (LB8). 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  30. Durant J, Clevenberg P, Halfon PH, et al. Can HIV genotype determination be useful for individualized adaptation of antiretroviral therapy? The VIRADAPT French Study. *AIDS* 1998; 12 (S4-S16).
  31. Montaner JSG, Zala C, Conway B, et al. A pilot study of hydroxyurea among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV) disease receiving chronic didanosine therapy: Canadian HIV Trials Network Protocol 080. *J Infect Dis* 1997; 175: 6.
  32. Montaner JSG, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multi-Drug Rescue Thepray (MDRT) for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens: preliminary results. Abstract P1. 4th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 1998, Glasgow. *AIDS* 1998; 12: S1-S113.
  33. Miller V, Gute P, Carlebach A, et al. Baseline resistance and virological response to Mega-HAART salvage therapies. Abstract 130. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.
  34. Youle M, Mocroft A, Johnson M, et al. Surrogate marker responses to multidrug combinations comprising Hydroxyurea, Efavirenz, double protease inhibitors and nucleoside analogues in protease inhibitor failures. Abstract 400. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago Ill, 1998.