HIV MEDICINE 2003

www.hivmedicine.com

Dra. Alexandra Haddad y Dr. Gustavo Reyes-Terán, et al.

ADAPTADO DE:
www.hivmedicine.com
Hoffmann - Kamps

Flying Publisher

Contributing Authors

Marcus Altfeld – Boston
Georg Behrens – Melbourne
Mario Ostrowski – Toronto
Andrea Rubbert – Köln
Christiane Schieferstein – Frankfurt
Reinhold E. Schmidt – Hannover
Bruce D. Walker – Boston
Eva Wolf – München

HIV Medicine 2003

www.HIVMedicine.com

Traducción al español por:

Dr. Gustavo Reyes-Terán.
Servicio de Infectología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Calz. Tlalpan 4502
Col Sección XVI
Tlalpan DF 14080 MÉXICO
greyest@sni.conacyt.mx

Capítulo 1: Q. C. Klintsy J. Torres Hernández/ Dr. Julio Cáceres Cortés/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 2: QFB. Joel Vázquez /Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 3: Dr. Ricardo Stanley Vega Barrientos/Dra. Guadalupe Espitia Hernández/Dra. Alexandra Haddad Angulo/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 4: Dra. Elia Camacho Gutiérrez/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 5: Nutr. Gabriela Hernández Romo/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 6: Dr. Joaquín A. Zúñiga Ramos/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo 7: Dra. Elia Camacho Gutiérrez/Dr. Gustavo Reyes Terán
Capítulo accesorio: Dra. Alexandra Haddad Angulo/Dr. Gustavo Reyes Terán

Editado por:

Christian Hoffmann

y

Bernd Sebastian Kamps

Flying Publisher

Editores

Christian Hoffmann, M.D.
University of Schleswig Holstein
Infectious Diseases Outpatient Clinic Kiel
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel, Germany
Fax: + 49 431 1697 1273
www.HIVMedicine.com
www.SARSReference.com

Bernd Sebastian Kamps, M.D.
Flying Publisher
Rue Saulnier
75009 Paris
France
www.FlyingPublisher.com

La medicina sobre VIH es un campo que se encuentra bajo cambio constante. Los editores y autores de HIV Medicine 2003 han hecho un gran esfuerzo por proveer información exacta y completa a la fecha de la publicación. Sin embargo, en vista de los rápidos cambios que ocurren en la ciencia médica, prevención de VIH y políticas, también hay la posibilidad del error humano, es por esto que puede contener inexactitudes técnicas, tipográficas y otros errores. Se aconseja a los lectores revisar la información provista por el fabricante de cada medicamento que será administrado para verificar las dosis recomendadas, el método y duración de la administración, así como las contraindicaciones. Es responsabilidad del médico tratante, quien con base en su experiencia y conocimiento acerca del paciente, determina las dosis y el mejor tratamiento para el paciente. La información contenida es provista “como es” y sin garantía de ningún tipo. Los contribuidores de esta página, incluyendo Flying Publisher y AmedeoGroup, no serán responsables por cualquier error u omisiones, así como por los resultados obtenidos del uso de la información aquí contenida.

© 2003 by Flying Publisher – Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla
Assistant Editors: Nyasha Bakare, Dianne Lydtin
Design: Attilio Baghino, www.a4w.it
ISBN: 3-924774-37-4

Prefacio

Difícilmente ningún otro campo de la medicina ha estado bajo semejante desarrollo, tal y como lo es el caso del tratamiento de la infección por VIH. Pasaron poco más de 10 años entre el descubrimiento del patógeno y el primer tratamiento eficaz. Sin embargo, es un campo que ha sido sujeto a un sin número de tendencias y cambios. Lo que hoy parece ser un estatuto, mañana quizá no lo sea. Sin embargo, la libertad terapéutica no debe ser confundida con la libertad de elección. Este libro presenta el conocimiento médico de Diciembre de 2002 a Enero de 2003.

Debido a que la medicina del VIH cambia tan rápido, HIV Medicine 2003 será actualizado cada año. Los capítulos adicionales sobre infecciones oportunistas, neoplasias y hepatitis estarán disponibles sin costo en la página web www.HIVMedicine.com. Bajo ciertas condiciones, los editores y autores de este libro pueden acceder a retirar los derechos de autor (copyright) sobre HIV Medicine para todos los idiomas, excepto inglés y alemán.

Usted puede traducir el contenido de HIV Medicine 2003 a cualquier idioma y publicarlo bajo su propio nombre, sin costos de derechos de autor. Para más detalles favor de ver http://hivmedicine.com/textbook/cr.htm.

Christian Hoffmann y Bernd Sebastian Kamps

Hamburg/Kiel y Paris/Cagliari, Enero 2003

Autores colaboradores

Marcus Altfeld, M.D.
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA
Tel: 617-724-2461
Fax: 617-726-5411
MAltfeld@partners.org

Georg Behrens, M.D.
Immunolgy Division
Walter And Eliza Hall Institute of Medical Research
PO Royal Melbourne Hospital
Parkville, 3050, Victoria
Australia
Fax: 61-3-9347-0852
behrens@wehi.edu.au

Mario Ostrowski, M.D.
Clinical Sciences Division
University of Toronto
Medical Sciences Building, Rm 6271
1 King's College Circle
Toronto, ON M5S 1A8
Canada
Tel: 416-946-5805
FAX: 416-978-8765
E-mail: m.ostrowski@utoronto.ca

Andrea Rubbert, M.D.
Medizinische Klinik I
Universitätsklinik Köln
Joseph-Stelzmann Str 9
50924 Köln
Germany
Tel +49 221-478-5623
Fax: +49 221-478-6459

Christiane Schieferstein, M.D.
Medizinische Klinik II
Uniklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
Germany
Tel: +49 69-6301-0
schieferstein@wildmail.com

Reinhold E. Schmidt, M.D., Ph.D.
Abteilung Klinische Immunologie
Zentrum Innere Medizin der
Medizinischen Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Germany
Tel: +49 511-532-6656
Fax: +49 511-532-9067
Schmidt.Reinhold.Ernst@MH-Hannover.de

Bruce D. Walker, M.D., Ph.D.
Partners AIDS Research Center
Massachusetts General Hospital
Bldg. 149, 13th Street, 5th floor
Charlestown, MA 02129
USA
Tel: 001 617-724-8332
Fax: 001 617-726-4691
bwalker@helix.mgh.harvard.edu

Eva Wolf, Dipl. Phys. Univ., M.P.H.
MUC Research GmbH
Karlsplatz 8
80335 München
Germany
Tel: +49 89 - 558 70 30
Fax: +49 89 - 550 39 41

Contenido

Capítulo 1: Patogénesis de la infección por VIH-1
Introducción
La estructura del VIH-1
El ciclo de replicación del VIH
El VIH y el Sistema Inmnune
Referencias

Capítulo 2: Infección aguda por VIH-1
Introducción
Signos y síntomas
Diagnóstico
Tratamiento
Referencias

Capítulo 3: Tratamiento contra el VIH 2003
1. Perspectivas
2. Panorama sobre medicamentos antiretrovirales
3. Metas y principios del tratamiento
4. Cuándo inicar TAVAA
5. Cómo iniciar TAVAA
6. Cuando cambiar TAVAA
7. Cómo cambiar TAVAA
8. Tratamiento de rescate
9. Cuándo suspender TAVAA
10. Monitoreo

Capítulo 4: Manejo de efectos adversos
Efectos adversos gastrointestinales
Alteraciones del CNS
Polineuropatía periférica
Problemas renales
Hepatotoxicidad
Anemia, Leucopenia
Alergias
Pancreatitis
Necrosis avascular
Osteopenia/Osteoporosis
Lipodistrofia, dislipidemia
Hiperglucemia, Diabetes mellitus
Incremento de episodios de sangrado en hemofílicos
Referencias

Capítulo 5: El Síndrome de Lipodistrofia
Antecedentes
Manifestaciones clínicas
TAVAA, síndrome de lipodistrofia y riesgo cardiovascular
Patogénesis
Diagnóstico
Tratamiento
Referencias

Capítulo 6: Pruebas de Resistencia de VIH
Ensayos de pruebas de resistencia
Antecedentes
Interpretación de los perfiles de resistencia genotípica
Resumen
Referencias

Capítulo 7: Perfiles de medicamentos
Abacavir (ABC)
Amprenavir (APV)
Atazanavir (AZV)
Combivir®
Delavirdina (DLV)
Didanosina (ddI)
Efavirenz (EFV)
Emtricitabina (FTC)
Indinavir (IDV)
Lamivudina (3TC)
Lopinavir (LPV)
Nelfinavir (NFV)
Nevirapina (NVP)
Ritonavir (RTV)
Saquinavir (SQV)
Estavudina (d4T)
T-20 (Enfuvirtide)
Tenofovir (TDF)
Tipranavir
Trizivir®
Zalcitabina (ddC)
Zidovudina (AZT)

Capítulo 8: Sarcoma de Kaposi

Capítulo 1: Patogénesis de la infección por VIH-1.

Andrea Rubbert and Mario Ostrowski
Traducción por QC Klintsy J. Torres Hernández

Introducción

Desde la descripción inicial del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo I (VIH-1) en 1983 (1,2) y el VIH-2 en 1986 (3), estos dos virus han sido identificados desde hace casi 20 años, como la principal causa del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). Como el VIH-1 es la principal causa de SIDA en el mundo, nuestra discusión estará limitada a la infección por VIH-1. En todo el mundo, el número de personas infectadas excede los 40 millones, la mayoría de las cuales habitan en los países en vías de desarrollo de Asia, Africa Sub-Sahariana y Sud-América. La introducción de inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos(NNRTI) al tratamiento antirretroviral en 1995, dio inicio a la era del tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA), resultando en una dramática mejoría en la mortalidad y morbilidad de la enfermedad por VIH, determinado por el descenso en la incidencia de infecciones oportunistas, tumores y muertes. A pesar de todas las ventajas terapéuticas logradas durante la última década, incluyendo el desarrollo del tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA), una vez que un individuo ha sido infectado, la erradicación del virus aún es imposible. Además, han aparecido nuevos problemas relacionados con la toxicidad a corto y largo plazo de los medicamentos y la presencia de resistencia asociada a mutaciones tanto en virus circulantes como transmitidos. En muchos países del Sureste de Asia y África, la incidencia y prevalencia de la infección por VIH-1 continúa incrementándose y exceden las de Europa y Norteamérica. Sin embargo, debido a los altos costos del tratamiento y a la falta de infraestructura en los sistemas de salud en países subdesarrollados, aún es imposible extender el uso de TAVAA. El curso posterior de la pandemia del VIH-1 depende principalmente de cómo y en qué grado los países subdesarrollados con alta prevalencia de VIH-1 sean capaces de tomar ventaja de los progresos médicos logrados en Europa y Norteamérica y del hecho de poder disponer de una vacuna profiláctica en un futuro cercano.

El entendimiento de la inmunopatogénesis de la infección por VIH-1 es el principal *pre-requisito* para mejorar racionalmente las estrategias terapéuticas, desarrollar inmunoterapias y vacunas profilácticas. Como en otras infecciones virales, el curso individual de la infección por VIH depende tanto de factores virales como de factores del huésped. El curso de la infección con VIH-1 en individuos infectados puede variar dramáticamente, aunque la infección primaria provenga de la misma fuente (4). En algunos individuos con infección por VIH que no progresa a largo plazo (esto es, sin disminución de la cuenta de CD4+, o infección crónica por al menos siete años sin desarrollo de SIDA), se lograron identificar viriones defectuosos (5). Por tanto, la infección con virus defectuosos, o con poca capacidad

replicativa, puede prolongar el curso clínico de la infección por VIH-1. Sin embargo, en la mayoría de los individuos la infección por VIH-1 está caracterizada por una replicación competente del virus, con altos niveles de recambio de viriones, producidos diariamente. Los factores del huésped también pueden determinar si un individuo infectado por VIH-1 desarrollará rápidamente la inmunodeficiencia clínica o si este individuo permanecerá como no progresor a largo plazo, los cuales representan el 5% de todos los pacientes infectados. La identificación y caracterización de los factores de huésped que contribuyen al curso de la infección, incluyendo mecanismos de defensa inmunológica y factores genéticos, serán cruciales para nuestro entendimiento de la Inmunopatogénesis de la infección por VIH y el desarrollo de estrategias inmunoterapéuticas y profilácticas.

La estructura del VIH-1

El VIH-1 es un retrovirus que pertenece a la familia de los lentivirus. Las infecciones típicas por lentivirus muestran un curso crónico de la enfermedad, largos periodos de latencia clínica, persistencia de la replicación viral y generalmente involucran al sistema nervioso central. Las infecciones por Visna en ovejas, las infecciones con el virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV), o el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), son ejemplos típicos de infecciones por lentivirus. Mediante el uso de microscopía electrónica, el VIH-1 y VIH-2, son sorprendentemente semejantes. Sin embargo, difieren con respecto al peso molecular de sus proteínas, así como en los genes de proteínas accesorias. El VIH-2 está genéticamente más relacionado al SIV encontrado en el mono gris africano (sootey mangabeys, SIVsm) que el VIH-1 y pareciera que se introdujo en la población humana a través de los monos. El VIH-1 y VIH-2 se replican en células T CD4+ (cT CD4+) y son considerados como patogénicos en personas infectadas, aunque el estado de inmunodeficiencia puede ser menos grave en individuos infectados con VIH-2.

Estructura morfológica del VIH-1

Las partículas virales del VIH-1 tienen un diámetro de 100 nm y están rodeadas de una membrana lipoprotéica. Cada partícula viral contiene 72 complejos glucoprotéicos que están integrados a la membrana bilipídica y cada uno está compuesto por trímeros de una glucoproteína externa, gp120 y una proteína trasmembranal, gp41. La unión entre gp120 y gp41 es débil y puede deshacerse de manera espontánea en el ambiente local. La glicoproteína gp120 puede ser detectada en suero (6) así como en tejidos linfáticos de pacientes infectados por VIH (7). Durante el proceso de liberación, el virus puede incorporar, de la membrana de la célula huésped a su capa de lipoproteínas, diferentes proteínas, como proteínas de HLA clase I y II, o proteínas de adhesión como ICAM-1 que facilitan su adhesión a otras células blanco. La proteína de matriz p17 está anclada dentro de la membrana lipoproteíca viral. El antígeno p24 de la cápside contiene dos copias de RNA de VIH-1. Este RNA es parte de un complejo proteína-ácido nucléico, el cual está compuesto de la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66 (RT). La partícula viral contiene todo el conjunto enzimático necesario para la replicación:

una transcriptasa inversa (RT), una integrasa p32 y una proteasa p11 (resumen en 8) (Fig. 1)

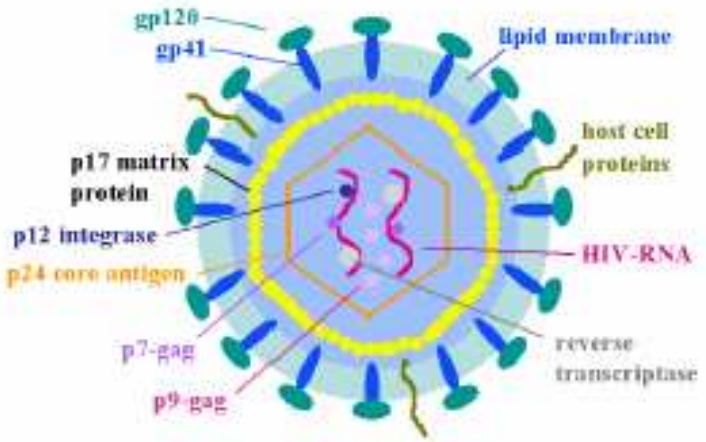


Figura 1: Estructura de un virión de VIH. Para detalles, ver el texto

La organización del genoma viral

La replicación de los virus competentes depende de tres genes: *gag, pol* y *env*: **gag** significa "antígeno de grupo" (**g**roup **a**ntigen), **pol** representa "**pol**imerasa" y **env** es por "**env**oltura" (resumen en 9) (Fig. 2). El esquema clásico de la estructura de un genoma retroviral contiene: 5´LTR-gag-pol-env-LTR 3´. Las regiones LTR ("**l**ong **t**erminal **r**epeat", [terminaciones largas repetidas]) representan dos porciones terminales del genoma viral que se unen al DNA de la célula del huésped, después de la integración y que no codifica para ninguna proteína viral. Los genes *gag* y *env* codifican para la nucleocápside y las glicoproteínas de la membrana viral; el gen *pol* codifica para la transcriptasa inversa y otras enzimas. Además, el VIH-1 contiene, en su RNA de 9 kB seis genes (*vif, vpu, vpr, tat, rev* y *nef*) que contribuyen a su complejidad genética. En pasado, *nef, vif, vpr* y *vpu*, fueron clasificados como genes accesorios, ya que no son estrictamente necesarios para la replicación *in vitro*. Sin embargo, en los últimos años, la regulación y función de estos genes accesorios y sus proteínas ha sido estudiada y caracterizada con mayor detalle. Los genes accesorios, *nef, tat* y *rev*, son producidos tempranamente en el ciclo de replicación viral.

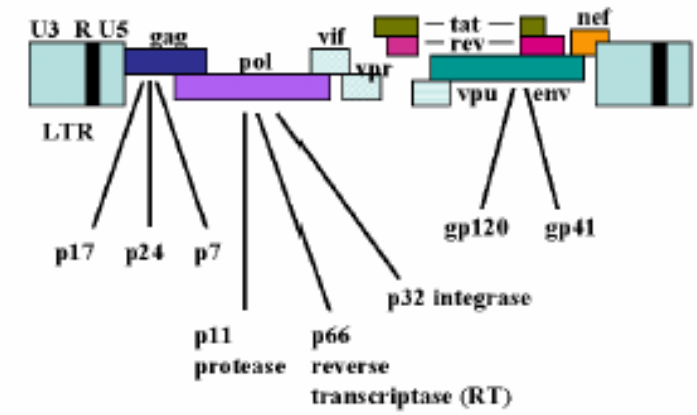


Figura 2: el VIH y sus genes. Para una explicación detallada, ver el texto.

Tat y *rev* son proteínas reguladoras que se acumulan dentro del núcleo y se unen a regiones definidas del RNA viral: TAR ("**t**rans**a**ctivation-**r**esponse elements", [elementos de respuesta a la trans-activación]) se encuentran en el LTR; y RRE ("**r**ev **r**esponse **e**lements", [elementos de respuesta a rev]), encontrado en el gen *env*, respectivamente. La proteína *tat* es un potente activador transcripcional de la región promotora de LTR y es esencial para la replicación viral en casi todos los sistemas de cultivo in vitro. La ciclina T1 es un cofactor celular necesario para *tat* (10). *Tat* y *rev* estimulan la transcripción proviral del DNA de VIH-1 en RNA, promueven la extensión del RNA, incrementan el transporte del RNA de VIH del núcleo al citoplasma y son esenciales para la traducción. *Rev* es también un factor de exportación nuclear que es importante para hacer el cambio de la expresión temprana de proteínas reguladoras a proteínas estructurales que son sintetizadas posteriormente.

Nef tiene numerosas funciones. Puede inducir la desregulación de la expresión de moléculas CD4 (11), HLA de clase I y clase II (12) de la superficie de las células infectadas por VIH-1, lo cual representa un importante mecanismo de escape del virus para evadir el ataque mediado por células T citotóxicas CD8+ y para evadir el reconocimiento por cT CD4+. *Nef* puede también interferir con la activación de células T al unirse a varias proteínas involucradas en las vías de transducción de señales intracelulares (resumen en:13). En el mono Rhesus infectado con SIV, el gen *nef* es esencial para obtener una alta tasa de producción viral y para la progresión de la enfermedad. Las deleciones de *nef* en el VIH-1 fueron identificadas en una cohorte Australiana de no progresores a largo plazo (5). Sin embargo, muchos de los reportes más recientes indican que algunos de estos pacientes han desarrollado signos de enfermedad junto con el descenso del número de cT CD4+. Por esta razón, aunque las deleciones del gen *nef* pueden generar una lenta replicación viral, no siempre pueden prevenir el desarrollo de SIDA.

Vpr es esencial para la replicación viral en células que no se dividen, tales como los macrófagos. *Vpr* puede estimular el LTR del VIH además de una gran variedad de promotores virales y celulares. Recientemente, se demostró que *vpr* es importante para el transporte del complejo de preintegración hacia el núcleo (revisión en 14) y puede detener a las células en la fase G2 del ciclo celular.

Vpu es importante en el proceso de liberación de los viriones, debido a que las mutaciones de *vpu* están asociadas a la persistencia de partículas virales en la superficie de la célula huésped. *Vpu* está involucrado en el momento en que se degradan los complejos CD4-gp160 dentro del retículo endoplásmico y por lo tanto permite reciclar gp160 para la formación de nuevos viriones (15).

Vif es importante para los mecanismos de transporte intracelular de los componentes virales. Se ha demostrado la co-localización de *vif* con vimentina, una proteína perteneciente al citoesqueleto celular. Los viriones que carecen de *vif* pueden ser transmitidos de célula a célula, pero no en medios libres de células. *Vif* también afecta la morfogénesis viral (resumen en 16).

El ciclo de replicación del VIH

Mecanismo de entrada.

CD4, receptor primario de VIH.

El CD4 es una glicoproteína monomérica de 58 kD que puede ser detectada sobre la superficie celular de aproximadamente 60% de los linfocitos T, en precursores de células T dentro de la médula ósea y timo, y sobre monocitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas y de la microglia del sistema nervioso central. El dominio extracelular de CD4 en las células T está compuesto por 370 aminoácidos; la región transmembranal hidrofóbica y la porción citoplásmica del CD4 en las células T consiste de 25 y 38 aminoácidos, respectivamente. Dentro de la porción extracelular del CD4, se han descrito cuatro regiones, D1-D4 que presentan regiones similares a las de las inmunoglobulinas. Los residuos dentro de la región V2 del CD4 (aminoácidos 40-55) son importantes para la unión de gp120 al CD4 y estas regiones se superponen con la región de unión a los ligando naturales del CD4, las moléculas HLA clase II. La identificación del sitio de unión de gp120 sobre el CD4 de las células T CD4+ dieron lugar a un intento por utilizar CD4 soluble (sCD4) para neutralizar el virus circulante en pacientes, con el fin de inhibir la propagación viral. Sin embargo, aunque fue evidente que los aislados virales de laboratorio fueron fácilmente neutralizados por sCD4, la neutralización de aislados primarios, derivados de pacientes, aún no se había logrado. En contraste, el sCD4 fue capaz de inducir cambios conformacionales dentro de la envoltura viral que promovieron la infección de las células blanco (18).

La molécula CD4 se une al complejo del receptor de células T (TCR) sobre las células T CD4+ y une a moléculas de HLA clase II sobre células presentadoras de antígeno. La unión de gp120 a CD4 no sólo es crucial en el paso de entrada del virus, sino que también interfiere con las vías de transducción de señales intracelulares y promueve la apoptosis de las células T CD4+ (19). El CD4 es el receptor primario de VIH-1, VIH-2 y SIV, descrito en 1984 (20, 21). Sin embargo, los experimentos empleando líneas celulares no-humanas transfectadas con CD4 humano muestran que la expresión del CD4 humano sobre la superficie celular de una línea celular no humana, no es suficiente para permitir la entrada del VIH. Por esta razón, se postuló la existencia de co-receptores humanos adicionales, necesarios para la entrada viral. Por otro lado, algunos aislados de laboratorio de VIH-1, así como VIH-2 y SIV son capaces de infectar células humanas independientemente del CD4. Interesantemente, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD4, indujeron la formación de epítopes conformacionales (CD41) para unirse al gp120 de virus independientes de CD4. Estas observaciones sugieren que el gp120 de virus independientes de CD4 exponen las regiones que son necesarias para el reconocimiento y unión al correceptor y por lo tanto, la unión a CD4 no es un pre-requisito para la entrada de estos virus. Los virus independientes de CD4 son fácilmente neutralizables empleando suero de pacientes con VIH, lo que sugiere que la respuesta inmune selecciona virus independientes de CD4 (22).

Receptores de quimiocinas como co-receptores para la entrada de VIH.

La piedra angular para la descripción de los eventos iniciales que permiten la entrada de VIH-1, fue la observación realizada por Cocchi y colaboradores en 1995. Las células T CD8+ de pacientes infectados por VIH, son capaces de suprimir la replicación viral en cocultivos con cT CD4+ autólogos o alogénicos y esta actividad es independiente de su actividad citotóxica (23). Cocchi identificó las quimiocinas MIP-1α, MIP-1β y RANTES en sobrenadantes de cT CD8+ de pacientes infectados con VIH y demostró que estas quimiocinas son capaces de suprimir la replicación a manera de dosis dependiente, sin embargo, no en todos los aislados virales estudiados (24). MIP-1α, MIP-1β y RANTES son los ligandos naturales del receptor de quimiocinas CCR5 y pocos meses después varios grupos fueron capaces de mostrar que el CCR5 es un co-receptor necesario para aislados de VIH-1 macrofagotrópicos (M-trópicos) (25, 26 y 27). Pocas semanas antes, el receptor de quimiocinas CXCR4 (fusina) fue descrito como co-receptor utilizado por aislados de VIH con tropismo por células T (T-trópico) (28). Los aislados macrofagotrópicos (M-trópicos) son clásicamente los que se propagan con mayor facilidad en cultivos de macrófagos, y son incapaces de infectar líneas de células T (esto es cT inmortalizadas), pero son capaces de infectar fácilmente células T de muestras de sangre periférica. Inversamente, los aislados T-trópicos clásicamente han sido identificados por su capacidad de propagarse en líneas de células T y pobre

crecimiento en macrófagos, pero también son capaces de infectar fácilmente células T de muestras de sangre periférica. Es por esto que debe destacarse que las variantes de VIH-1 M-trópicas y T-trópicas pueden infectar fácilmente células primarias no inmortalizadas de células T in vitro. Las quimiocinas ("cito**cinas quimio**tácticas") y sus receptores previamente descritos por su papel en la promoción de la migración ("quimiotáxis") de leucocitos y su actividad proinflamatoria.

Las quimiocinas son proteínas de 68-120 aminoácidos que dependen de la estructura común de cisteína, la cual puede subdividirse en C-X-C (alfa-quimiocinas), C-C (beta-quimiocinas) y C-quimiocinas. Típicamente las quimiocinas muestran un alto grado de homología entre sí y pueden compartir los receptores a los que se unen. Los receptores para quimiocinas pertenecen al grupo de receptores de siete dominios transmembranales, que se acoplan intracelularmente a proteínas G.

SDF-1 ("**s**tromal cell-**d**erived **f**actor-1", [factor derivado de células del estroma 1]) fue identificado como el ligando natural de CXCR4 y es capaz de inhibir la entrada de aislados de VIH T-trópicos en células T CD4+ activadas. RANTES ("regulated upon activation T cell expressed and secreted", [factor regulador de activación de células T expresado y secretado]), MIP-1alfa ("macrophage inhibitory protein", [proteina inhibidora de macrófagos]) y MIP-1beta son los ligandos naturales de CCR5 y son capaces de inhibir la entrada de aislados de VIH M-trópicos en las cT. En la figura 3 se muestra un modelo esquemático: los aislados T-trópicos infectan principalmente cT CD4+ de sangre periférica activadas y líneas celulares, mediante el uso de CXCR4 para entrar en células T CD4+. Los aislados M-trópicos son capaces de infectar cT CD4+, monocitos, macrófagos y dependen del uso de CCR5 y CD4 para la entrada viral. La interacción entre gp120 y los receptores celulares es entendida con mayor detalle. La gp120 se une principalmente a ciertos epítopes de CD4. La unión a CD4 induce cambios conformacionales en gp120 que promueven una interacción mdel asa V3 de gp120 con su respectivo co-receptor. La fusión de membranas es dependiente de la unión de gp120 al co-receptor. Gp41 es la porción transmembranal de la glicoporteína de envoltura gp160, esencial para la fusión entre la membrana viral y la de la célula huésped. Semejante a la hemaglutinina de la influenza, se postuló que después de la unión de gp120 a CD4, se induce un cambio conformacional en gp41 que le permite insertar su porción NH2-terminal en la membrana de la célula blanco. Gp41 ha sido comparada a una "trampa de ratón" y el análisis cristalográfico de la estructura del ectodominio parece confirmar esta hipótesis (29). La identificación de las secuencias de aminoácidos cruciales para este proceso fue empelada para sintetizar péptidos que pueden unir a gp41 dentro de los dominios que son críticos para la inducción de cambios conformacionales que pueden inhibir la fusión de las membranas.

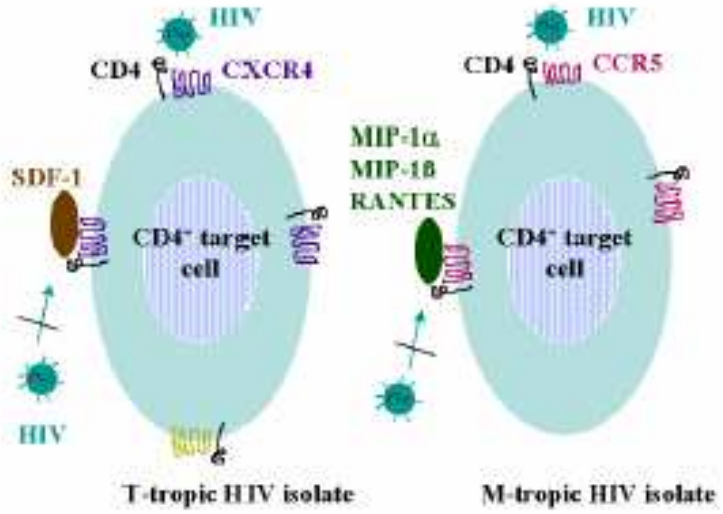


Fig 3: Inhibición de la entrada del virus en aislados de VIH que utilizan CCR5 (macrofagotrópico) y CXCR4 (T-trópico) por medio de los ligandos naturales de los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4

T20 es el primero de varios péptidos que se unen a gp41 y que ha sido probado en ensayos clínicos para suprimir la replicación viral (30). Actualmente, T20 está disponible como una opción terapéutica para determinados pacientes. Una desventaja de T20, es, que su administración es por vía intramuscular.

Mediante el uso de líneas celulares transfectadas, además de CCR5 y CXCR4, otros receptores de quimiocinas como CCR3, CCR2, CCR8, CCR9, STRL33 ("Bonzo"), Gpr15 ("Bob"), Gpr1, APJ y ChemR23, han sido identificados y se ha demostrado su uso en la entrada de ciertos aislados de VIH (31, 32). APJ representa un co-receptor importante dentro del sistema nervioso central. A pesar de este amplio espectro co-receptores disponibles, CCR5 y CXCR4 representan los más importantes co-receptores in vivo. La importancia de CCR5 como co-receptor predominante para aislados M-trópicos, ha sido subestimada por otra observación. La mayoría de los individuos con un defecto genético de CCR5 son resistentes a la infección por VIH-1 (33). Los experimentos in vitro, muestran que los linfocitos derivados de estos individuos son resistentes a la infección por VIH-1 utilizando cepas M-trópicas, pero no a los aislados T-trópicos. Los linfocitos de estos individuos no expresan CCR5 sobre su superficie celular y genéticamente tienen una deleción de 32 pb en el gen CCR5. En todo el mundo, se han identificado algunos pacientes que han adquirido la infección por VIH-1 a pesar de la deleción

del CCR5, en homocigotos. Como era de esperarse, todos fueron infectados con cepas que emplean el CXCR4 (34). En estudios epidemiológicos, la frecuencia alélica de la deleción del gen CCR5 es de 10-20% entre la población caucásica, particularmente en los descendiente del norte de Europa. La frecuencia de un individuo homocigoto es de 1% en caucásicos (35). Sin embargo, en los estudios realizados en poblaciones africanas o asiáticas, no se ha encontrado esta deleción de 32 pb del CCR5, sugiriendo que esta mutación se presentó después de la separación de las razas, en la historia de la evolución.

Los individuos heterocigotos para la deleción de 32 pb del CCR5 muestran una disminución en la expresión del CCR5 en la superficie celular y son encontrados con mayor frecuencia en cohortes de no progresores a largo plazo, comparados con pacientes que han tenido una progresión rápida de la enfermedad (35).

Además la deleción de 32 pb de CCR5, se han descrito otros polimorfismos genéticos, con respecto a los receptores de quimiocinas (CCR2) o sus promotores (CCR5). Basados en la existencia de estos polimorfismos en cohortes de pacientes definidos, fueron asociados con progresión rápida o favorable de la enfermedad, dependiendo de un polimorfismo en particular (36, 37). En pacientes con progresión rápida de la enfermedad (rápido descenso de la cuenta de cT CD4+), los aislados virales que usan CXCR4 como principal co-receptor tienden a ser frecuentemente aislados de sus células, en comparación a pacientes con cuentas estables de cT CD4+. La expresión de co-receptores sobre los linfocitos CD4+ depende del nivel de activación

El CXCR4 es principalmente expresado sobre cT vírgenes, mientras que el CCR5 está principalmente sobre cT activadas y efectoras/memoria. Durante el curso temprano de la infección por VIH-1, se detectan aislados M-trópicos. Las cepas M-trópicas se transmiten a pesar de que el donador tenga predominantemente aislados T-trópicos. Al momento, permanece incierto si esta preferencia “in vivo” de aislados M-trópicos es determinada por el transporte selectivo de cepas M-trópicas por células dendríticas localizadas en la submucosa o si el ambiente local de citocinas/quimiocinas favorece la replicación de cepas M-trópicas. Los estudios recientes de Cheng Meyer et al, sugieren que los virus M-trópicos son capaces de esconderse del sistema inmune al replicarse en macrófagos, a diferencia de los virus T-trópicos, esto les proporciona una ventaja de supervivencia en individuos infectados.

El bloqueo de CCR5, parece ser el blanco de intervenciones terapéuticas. In vitro, los anticuerpos monoclonales a CCR5 (2D7 y otros) son capaces de bloquear la entrada de cepas de VIH que emplean CCR5 en cT CD4+ y macrófagos. Se han diseñado moléculas pequeñas que inhiben CCR5 y actualmente están bajo estudio en ensayos clínicos. Sin embargo, estudios in vitro y experimentos usando ratones SCID, sugieren que el bloqueo de las cepas CCR5 puede alterar su tropismo permitiendo un incremento del uso de CXCR4. Moléculas pequeñas, tales como T22, ALX40 o AMD3100 son capaces de inhibir al co-receptor CXCR4 (59, 60) y

son también estudiados en ensayos preclínicos y clínicos. Aunque el uso terapéutico de bloqueadores de receptores de quimiocinas parece prometedor, muchas preguntas permanecen sin respuestas. Los análogos de quimiocinas como AOP-RANTES no sólo inhiben, sino que muestran actividad agonista y pueden no unirse sólo a CCR5. Mediante el uso de ratones se demostró que la ausencia de CXCR4 o SDF-1 está asociada con graves defectos en hematopoyesis y desarrollo cerebelar (61). Es aún incierto, si el bloqueo de CXCR4 en individuos postnatales o adultos puede afectar otros órganos o sistemas.

Eventos post-fusión

La entrada del VIH en cT en reposo es semejante a la entrada en células T activadas, pero la síntesis de RNA es incompleta en células en reposo (38). La conversión de RNA viral en DNA proviral, mediado por la enzima viral transcriptasa inversa, ocurre en el citoplasma de la célula blanco y es un paso crucial en el ciclo de replicación viral (ver figura 4).

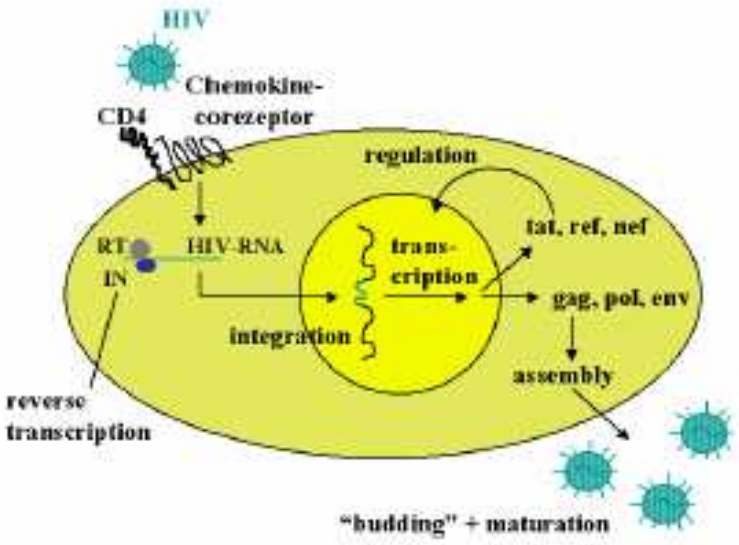


Fig 4: Ciclo de vida del VIH en cT CD4+.

El bloqueo de la transcriptasa inversa por un análogo de nucleósido, la zidovudina, fue el primer intento de inhibir la replicación viral en pacientes infectados por VIH-1. Hasta el momento están disponibles numerosos análogos de nucleósidos, nucleótidos e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa para uso clínico y han incrementado el arsenal terapéutico desde mediados de los 80´s.

La transcripción inversa es un proceso de varios pasos. Después de la unión de los templados tRNA, la síntesis de DNA ocurre en una polimerización de cadena negativa iniciando en el PBS ("primer binding site", [sitio de unión del templado]), en la porción larga repetida 5´ como DNA R/U5 corto. El siguiente paso incluye la degradación del RNA por la enzima viral RNAasa H y el cambio de templado del DNA R/U5 con hibridación de la secuencia R a la región 3´ RNA terminal. Se completa la polimerización total del DNA proviral con la degradación de tRNA. La transcripción inversa resulta en un DNA de VIH de doble cadena con regiones LTR en los extremos terminales. El VIH entra en células T en reposo y la transcripción inversa puede resultar en la acumulación de DNA proviral que no se integra. Sin embargo, la activación celular es necesaria por la integración del VIH-DNA proviral en el genoma de la célula huésped después del transporte del complejo preintegración en el núcleo (38).

La activación celular puede ocurrir in vitro después de la estimulación con antígenos o mitógenos, la activación in vivo de el sistema inmune se observa después del contacto con antígenos o vacunación o durante una infección oportunista. Existe evidencia de que gp120 de VIH-1 por sí misma puede activar células infectadas para incrementar la integración. Además los monocitos, macrófagos y células de la microglia, las células T CD4+ en reposo latentes infectadas que contienen DNA-VIH proviral no integrado, representan un importante reservorio de larga vida para el VIH (39). Debido a que la infección natural por VIH se caracteriza por ciclos continuos de replicación viral en cT CD4+ activadas, la latencia viral, en estas cT CD4+ en reposo es un fenómeno accidental y no parece ser importante en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, este pequeño reservorio de provirus latente de cT CD4+ en reposo tiene gran importancia en individuos tratados con TAVAA, ya que los antirretrovirales son incapaces de afectar los provirus no-replicativos y por esta razón el virus puede persistir en estas células y ser competentes para la replicación, al suministrar nuevos ciclos de infección si se suspenden los medicamentos. Por esto, la existencia de los reservorios impide que el TAVAA logre la completa erradicación del virus en los individuos infectados.

Los factores celulares de transcripción como NF-kB se pueden unir a las regiones LTR. Después de la estimulación con mitógenos o citocinas, NF-kB es translocado al núcleo donde se une a la región LTR del VIH, iniciando la transcripción de genes de VIH. La transcripción inicial trae como resultado la síntesis temprana de proteínas reguladoras de VIH-1 como *tat* o *rev*. *Tat* se une al sitio TAR ("transactivation response element" o elemento de respuesta a la transactivación) al principio del VIH-RNA en el núcleo y estimula la transcripción y la formación de transcritos largos de RNA. *Rev* activa la expresión de genes estructurales y

enzimáticos e inhibe la producción de proteínas reguladoras, por lo tanto promueve la formación de partículas virales maduras. Las proteínas codificadas por *pol* y *gag* forman el núcleo de partículas maduras de VIH; los productos génicos codificados por *env* forman las espículas de gp120 de la envoltura viral. Las espículas de gp120 de la envoltura son sintetizadas como moléculas precursoras largas de gp160 y son cortadas por la proteasa de VIH en gp120 y gp41. Las proteínas *gag* se derivan de una molécula precursora grande de 53 kD, que es dividida por la proteasa de VIH en p24, p17, p9 y p7. El corte de las moléculas precursoras por la proteasa es necesario para la generación de partículas virales infecciosas, y por consiguiente, la proteasa representa otro blanco interesante para tratamiento (40). La formación de nuevas partículas virales ocurre en el siguiente proceso: el núcleo de un nuevo virus está formado por RNA de VIH-1 genómico, proteínas *gag* y varias enzimas *pol* que se movilizan a la superficie celular. Las grandes moléculas precursoras son cortadas por la proteasa de VIH-1, que resulta en partículas infecciosas que se liberan a través de la membrana de la célula huésped. Durante el proceso de liberación, la membrana lipídica del virus puede incorporar varias proteínas de la célula huésped y enriquecerse con ciertos fosfolípidos y colesterol. En contraste con las cT, donde la liberación de ocurre en la superficie celular y los viriones son liberados al espacio extracelular, el proceso de liberación en monocitos y macrófagos resulta en una acumulación de viriones en vacuolas celulares.

La replicación de los retrovirus es propensa a errores, y está caracterizada por un alto grado de mutaciones espontáneas. En promedio, la transcripción inversa origina 1-10 errores por genoma y por ciclo de replicación. Las mutaciones pueden dar lugar a la formación de especies virales no-competentes para la replicación, pero también pueden irse acumulando mutaciones asociadas a la resistencia a fármacos, y por lo tanto, favorecer la presión selectiva a ciertos medicamentos antirretrovirales y supresión incompleta de la replicación viral. Además, la replicación viral es dinámica y el rápido recambio en individuos infectados tiene un promedio de 109 nuevas partículas virales producidas y eliminadas por día. Es por esto que en cualquier individuo, debido a la extensa replicación y tasas de mutación, existe una acumulación de muchos virus cercanamente relacionados, o variantes de virus dentro de una población de virus, denominadas “cuasiespecies”. La presión selectiva sobre mutaciones pre-existentes, puede no sólo ser ejercida por ciertos medicamentos, sino también por componentes del sistema inmune, tales como los anticuerpos neutralizantes o cT citotóxicas (CTL).

VIH y el sistema inmune: El papel de las células presentadoras de antígeno en la patogénesis de la infección por VIH.

Las células dendríticas como prototipos de las células presentadoras de antígenos.

Las células dendríticas, macrófagos y células B son las principales células presentadoras de antígenos del sistema inmune. Las células dendríticas (DC) son las más potentes inductoras de la respuesta inmune específica y son consideradas esenciales para la iniciación de las reacciones inmunes primarias específicas de antígeno. Los precursores de DC migran de la médula ósea hacia los órganos linfáticos primarios y a la submucosa del intestino, tracto genitourinario y respiratorio. Son capaces de recolectar y procesar antígenos solubles y migrar a los órganos linfoides secundarios, donde activan cT específicas de antígeno. Las células dendríticas son una familia heterogénea de células con diferentes capacidades funcionales y marcadores de expresión fenotípica, dependiendo del microambiente local y el estado de maduración. Las DC inmaduras tienen la capacidad de recolectar y procesar antígenos extraños, pero no tienen gran capacidad de estimulación. Sin embargo, las DC maduras muestran predominantemente una capacidad inmuno-estimulante. Las DC en tejidos y las células de Langherhans las cuales son DC especializadas en piel y mucosas, representan un fenotipo más inmaduro y pueden recolectar antígenos. Una vez que estas DC recolectaron antígenos, migran a los tejidos linfoides donde desarrollan un fenotipo maduro. Las estimulación de linfocitos T CD8+ y la formación de células T citotóxicas específicas de antígeno (CTL) dependen de la presentación de péptidos por moléculas del MHC clase I. Las DC pueden ser infectadas por virus como la influenza. Las proteínas virales son producidas en el citoplasma de la célula, semejante a las proteínas celulares, luego son degradadas en péptidos virales y traslocados del citosol al retículo endoplásmico, donde se unen a moléculas del MHC clase I. Estos complejos péptido-MHC clase I migran a la superficie de la célula dendrítica. El número de complejos antígeno-MCH clase I específico es limitado y eventualmente deben ser reconocidas por clones de cT, hasta en un cociente de 1:100,000 o menos. El receptor de células T (TCR) puede mostrar sólo baja afinidad de unión (1mM o menos). Sin embargo, la alta densidad de moléculas estimuladoras sobre la superficie de las DC, incrementa la interacción TCR-péptido-MHC permitiendo una eficiente señalización en las células T, lo que resulta en la proliferación (expansión clonal) de las cT. Por lo general, las células infectadas por virus o células tumorales pueden no expresar moléculas co-estimuladoras, por lo que son incapaces de inducir expansión clonal en células efectoras. Esto subestima la importancia de tener un sistema altamente especializado de células presentadoras de antígeno, como las DC, para dirigir principalmente cT para la expansión y proliferación inicial.

Interacción de células dendríticas y células B y T

Los linfocitos B y T pueden ser consideradas como las principales células efectoras de la respuesta inmune específica de antígeno. Sin embargo su función está bajo control de las células dendríticas. Las células dendríticas recolectan antígenos de la periferia. Estos antígenos son procesados y expresados sobre la superficie de la célula, junto con moléculas co-estimuladoras que inician la activación de cT. Las células B pueden reconocer antígenos después de su unión al receptor de células B. El reconocimiento de antígenos por cT requiere un procesamiento y presentación previos de los péptidos antigénicos a través de las DC. Las cT expresan diferentes receptores de cT (TCR), que pueden unirse a complejos péptido-MHC clase I sobre la superficie de células dendríticas que permiten la activación de cT CD8+, o complejos péptido-MHC clase II que activan a cT CD4+. La capacidad de las DC para activar cT también depende de la secreción de citocinas co-estimuladoras como IL-12, la cual es una citocina clave para la generación y activación de células Th1 y NK. Sólo unas cuantas células dendríticas y pequeñas cantidades de antígeno son suficientes para inducir una potente respuesta de cT específicas de antígeno, lo que demuestra la potencia inmuno-estimuladora de las DC. La expresión de moléculas de adhesión y lectinas, tales como DC-SIGN, favorecen la agregación de las DC y cT y promueven la agregación del TCR. DC-SIGN es una lectina tipo C que también ha mostrado unirse a lentivirus como SIV, VIH-1 y VIH-2 por interacción de gp120 con carbohidratos. Los estudios inmuno-histoquímicos *in vivo* muestran la expresión de DC-SIGN sobre las DC de la submucosa e intradérmicas, sugiriendo su implicación en la transmisión vertical y por mucosas del VIH. La expresión de DC-SIGN muestra incremento en la transmisión del VIH a cT y permite la utilización de co-receptores si su expresión está limitada. Por esto DC-SIGN puede ser un mecanismo por el cual el VIH-1 es recolectado por DC en los tejidos mucosos. Entonces es transportado por las DC a los tejidos linfoides donde el VIH puede infectar a todas las cT CD4+ presentes.

Los tejidos linfáticos como sitios de replicación viral.

La replicación viral dentro de los tejidos linfáticos es extensa en los estadios tempranos de la enfermedad (42, 43). Durante la fase inicial de la infección por VIH-1, existe una gran liberación del virus hacia el plasma, seguido de una disminución relativa de la viremia. Durante lo cual, se genera una fuerte respuesta de cT citotóxicas específicas de VIH-1, lo que coincide con la supresión temprana de la viremia en la mayoría de los pacientes. Los viriones son atrapados en la red de las células dendríticas foliculares (FDC) dentro de los tejidos linfoides. Los macrófagos, células T CD4+ activadas y en reposo son los principales blancos de la infección. Durante todo el curso de la infección con VIH-1, el tejido linfoide representa el principal sitio de replicación. La frecuencia de las células que contienen DNA proviral es de cinco a diez veces mayor en los tejidos linfoides que en las células mononucleares en sangre y la diferencia en la replicación viral en tejidos linfoides

excede a la de la sangre periférica por 10 a 100 veces, por lo que el se acumula principalmente en nódulos linfoides.

Después de la entrada del VIH-1 en cT CD4+ en reposo y después de la transcripción inversa, el genoma viral es representado en DNA de VIH proviral no integrado. La activación de las cT CD4+ es necesaria para la integración del DNA de VIH en el genoma de la célula huésped, lo que es un pre-requisito para la síntesis de nuevos viriones. En este sentido, el microambiente del tejido linfoide representa un ambiente óptimo para la replicación viral. El contacto cercano célula-célula entre cT CD4+ y células presentadoras de antígeno, la presencia de virones infecciosos en la superficie de las FDC y una abundante producción de citocinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 o TNFα, promueven la inducción de la replicación viral en células infectadas y aumenta la replicación viral en células productoras de virus. Debe recalcarse que IL-1 y TNFa inducen que NF-kB se una al LTR de VIH-1 para promover la transcripción proviral. La importancia de la activación de cT CD4+ inducida por antígeno es destacada por varios estudios in vitro e in vivo que demuestran un incremento de la replicación de VIH-1 en asociación con vacunación para tétanos o influenza o infección por Mycobacterium tuberculosis (44). Aunque el beneficio clínico de la vacunación contra patógenos comunes (ejem, tétanos e influenza) en pacientes infectados por VIH sobrepasa el riesgo de un incremento temporal en la carga viral, estos estudios indican que en cada caso, cuando el sistema inmune está activado, ocurren incrementos en la replicación viral. Los pacientes con tratamiento antirretoviral muestran una dramática disminución del número de cT CD4+ infectadas productivas dentro de los tejidos linfoides (45). Sin embargo, en todos los pacientes examinados hasta ahora, existe un reservorio de cT en reposo infectadas de manera latente, a pesar de la exitosa supresión de la viremia plasmática (39). Son éstas células latentemente infectadas las que originan un incremento posterior de la replicación viral, si los antirretrovirales son suspendidos. Durante el curso natural de la enfermedad por VIH-1, en la mayoría de los pacientes, el número de cT CD4+ disminuye lentamente mientras se incrementa la viremia. Si se realiza el análisis secuencial de los tejidos linfoides, la progresión de la enfermedad se refleja en la destrucción de la arquitectura de los nódulos linfoides y en una disminución de la captura viral (sobre la red de FDC). Varios estudios inmuno-histológicos indican que la paracorteza de los nódulos linfoides es el sitio primario donde se inicia la replicación viral (42, 43). La infección de las cT CD4+ adyacentes, así como la activación de DC, contribuyen a la diseminación del VIH dentro del ambiente linfoide.

El sistema de HLA y la respuesta inmune contra el VIH

Las cT CD8+ reconocen “sus” antígenos (péptidos) en contexto con moléculas HLA de clase I sobre células presentadoras de antígeno, mientras que las células T CD4+ requieren de presentación de antígenos peptídicos en contexto de moléculas de HLA de clase II. La generación de una respuesta inmune específica es

dependiente del patrón de HLA de cada individuo. Las células presentadoras de antígeno pueden unir péptidos de VIH de diferentes formas dentro de "ranuras" en las moléculas de HLA clase I. Desde luego las cT CD8+ pueden ser activadas de forma óptima o subóptima o pueden no ser activadas. Usando grandes cohortes de pacientes infectados con VIH, en quienes se conoce el curso natural de la enfermedad (progresión rápida o lenta), fueron identificados los patrones de HLA, asociados a pacientes con progresión rápida o lenta. Estos estudios sugieren que el tipo de HLA puede ser responsable del curso benigno de la enfermedad en cerca de 40% de los pacientes no progresores a largo plazo. La homocigocidad para HLA-Bw4, es considerada como protectora. Pacientes que son heterocigotos para el loci de HLA clase I son caracterizados por una más lenta progresión a la inmunodeficiencia que los pacientes homocigotos para este loci (46). Un estudio inicial por Kaslow en 1996 demostró que el HLA-B14, B27, B51, B57 y C8 están asociados con la lenta progresión de la enfermedad; en contraste, la presencia de HLA-A23, B37 y B49 se asociaron con rápido desarrollo de inmunodeficiencia (47). Todos los pacientes con HLA-B35 han desarrollado síntomas de SIDA después de 8 años de infección. Estudios mas recientes sugieren que parejas discordantes con "discordancia" del HLA clase I tienen un efecto protector en la transmisión heterosexual (48). Estudios in vitro en pacientes HLA-B57+, muestran que en estos las CTL´s están restringidos contra su péptido. Sin embargo es posible que la identificación de los alelos protectores de HLA o péptidos restringidos por HLA en pacientes con VIH-1 con curso benigno de la enfermedad no necesariamente indican que los mismos alelos o péptidos son cruciales para el diseño de una vacuna protectora. Kaul y colaboradores fueron capaces de mostrar que cT CD8+ de pacientes africanas expuestas al VIH-1 no infectadas reconocen diferentes epítopes que las cT CD8+ de mujeres africanas infectadas con VIH-1 (49). Esto sugiere que los epítopes que el sistema inmune reconoce durante la infección natural pueden ser diferentes de los que son protectores contra la infección.

Los antígenos de HLA clase II son cruciales para el desarrollo de una respuesta específica de cT CD4+. Rosenberg (1997) fue el primero que mostró que los pacientes infectados por VIH-1 no progresores a largo plazo tienen cT CD4+ específicas de VIH-1 que pueden proliferar en presencia de antígenos de VIH-1 (50). La identificación de alelos de HLA clase II protectores o desfavorables es menos conocida a diferencia de los alelos de HLA clase I. Cohortes de niños con infección vertical y adultos infectados han mostrado el efecto protector de HLA-DR13 (51).

Respuesta inmune celular específica de VIH

A diferencia de los pacientes infectados por VIH-1 con una rápida disminución de cT CD4+, los pacientes no progresores a largo plazo ("LTNP" = long-term non-progressors) tienen altas cantidades de precursores de CTL específicos con amplia especificidad, dirigidas a varias proteínas de VIH-1. Las diferentes capacidades de

ciertos alelos de HLA para presentar partículas virales de manera más o menos eficiente e inducir una respuesta inmune más o menos potente, puede explicar porque ciertos alelos de HLA están asociados con un curso rápido o lento de la progresión de la enfermedad (ver antes). Se han descrito individuos que desarrollan CTL mutantes de "escape" después de años de enfermedad estable y presencia de una fuerte respuesta de CTL. LA evolución de CTL mutantes de escape se ha asociado a una rápida disminución en las cT CD4+ en estos pacientes, indicando el papel protector de las CTL (52).

Las respuestas de CTL específicas de VIH han sido detectadas en individuos expuestos no infectados. Las CTL específicas de Nef se han identificado en las parejas VIH negativas heterosexuales de pacientes con VIH, y CTL específicas de Env se han encontrado en trabajadores de salud expuestos a material que contenía VIH (lesiones por agujas) (54). La presencia de respuestas de CTL no solos se correlaciona con la supresión de la viremia en la fase inicial de la infección. Los pacientes con seguimiento durante interrupciones estructuradas de tratamiento, especialmente cuando el TAVAA fue iniciado en la etapa temprana de la infección, demostraron su aparición de CTL específicas durante las pausas. Sin embargo, aún es incierto en la mayoría de los pacientes, que muestran una potente respuesta temporal de CTL, el porqué esta respuesta disminuye con el tiempo. La aparición de mutantes de "escape" viral puede explicar porqué los epítopes reconocidos previamente no son por más tiempo inmunodominantes. La proteína nef puede disregular antígenos HLA clase I y por consiguiente contrarresta el reconocimiento de células infectadas por CTL. Además, la mayoría de los pacientes infectados con VIH muestran respuestas de CTL detectables. Es incierto porque son incapaces de controlar al virus. Interesantemente, las CTL de pacientes infectados muestran ausencia de perforina y un fenotipo inmaduro, aunque la capacidad de secretar citocinas y quimiocinas no está deteriorada. Es posible que las CTL de la mayoría de los pacientes infectados, aunque detectables, puedan ser funcionalmente defectuosas, y por esto incapaces de eliminar completamente al virus. Las cT CD8+ también pueden infectarse con VIH, aunque esto no se ha demostrado para las cT CD8+ específicas de VIH. Es incierto si las cT CD8+ pueden expresar temporalmente CD4 y cuales co-receptores de quimiocinas pueden mediar la infección de estas células.

Además de las actividades citotóxicas dirigidas contra células infectadas por VIH, las cT CD8+ de pacientes infectados muestran una notable actividad inhibidora soluble anti-VIH, que inhibe la replicación del VIH en cultivos celulares alogénicos y autólogos (55). A pesar de múltiples esfuerzos por identificar esta actividad inhibitoria ("CAF"), no ha sido posible, aunque algunas quimiocinas como MIP-1α, MIP-1β, RANTES (24), IL-16 (56), MDC (57) y defensinas, pueden contribuir en parte con esta inhibición.

Respuesta inmune Th1/Th2

Dependiendo de los patrones de secreción de citocinas, las cT CD4+ pueden ser diferenciadas en células Th1 y Th2. Las cT CD4+ Th1 producen principalmente interleucina 2 (IL-2) e IFN-γ, que representan las citocinas que favorecen las funciones efectoras del sistema inmune (CTL, células NK, macrófagos). Las células predominantemente Th2 producen IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, las cuales representan a las citocinas que favorecen el desarrollo de la respuesta inmune humoral. Desde que las citocinas de la respuesta Th1 son consideradas críticas para la generación de las CTL´s, una respuesta Th1 es considerada ser una respuesta inmune protectora. Los estudios en individuos expuestos no infectados muestran que después de la estimulación in vitro con antígenos de VIH-1 en (gp120/gp160) y péptidos, las cT de estos individuos secretan IL-2 en contraste con los individuos no expuestos como controles (58). Se llevaron a cabo estudios similares en trabajadores de salud después de accidentes con agujas contaminadas y en recién nacidos de madres infectadas con VIH. Aunque estas observaciones pueden indicar que las respuesta inmune Th1 es potencialmente protectora, debe considerarse que respuestas inmunes similares también pueden originarse después del contacto con partículas virales no infecciosas, y desde luego no necesariamente implican un medio de protección contra un virus competente para la replicación.

Respuesta inmune humoral específica de VIH.

La asociación entre la respuesta inmune humoral específica a VIH y el curso de la enfermedad ha sido menos estudiado. Se ha observado una lenta progresión a la inmunodeficiencia en pacientes con altos títulos de anticuerpos anti-p24 (63), persistencia de anticuerpos neutralizantes contra virus autólogos primarios (64), y ausencia de anticuerpos contra ciertos epítopes de gp120 (62). Los progresores a largo plazo tienen una extensa actividad neutralizante con respecto a aislados primarios y muestran persistencia de anticuerpos neutralizantes contra virus autólogos. En el presente, es incierto si la presencia de anticuerpos neutralizantes en no progresores a largo plazo representan parte de la protección o si es un reflejo de la integridad de un sistema inmune relativamente intacto. Los individuos que tienen un riesgo sustancial de tener infección por VIH-1, pero que son considerados “expuestos, no infectados”, por definición son individuos con ausencia de una respuesta de anticuerpos a VIH-1. Esta definición implica que una respuesta del sistema inmune humoral no representa un mecanismo protector crucial. Se ha observado que estos individuos presentan respuesta de IgA local (mucosa) contra proteínas de VIH-1, que no son detectados por los métodos usuales de pruebas de anticuerpos (65, 66). Por esta razón, la IgA local, más que la IgG sistémica, puede asociarse con la protección contra la infección por VIH-1. Hay también evidencia que algunos anticuerpos anti-VIH pueden incrementar la infección de cT.

Un número de estudios pasados y recientes muestran que los anticuerpos neutralizantes existen en individuos infectados por VIH; sin embargo se van perdiendo con el tiempo. Es decir, lols individuos desarrollarán anticuerpos neutralizantes contra sus propios virus con el tiempo, sin embargo, para cuando se formen estos anticuerpos, los virus nuevos circulantes en el plasma del paciente. se vuelven resistentes a la neutralización, aunque los virus primarios sean ahora sensibles a los anticuerpos actuales, presentes en el suero. Por esto, la respuesta de anticuerpos parece ser un blanco en movimiento, permitiendo un escape continuo del virus. El conocimiento que se obtenga sobre los mecanismos de escape humoral podría ser un blanco potencial para el abordaje terapéutico.

La mejoría en el conocimiento y entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos durante el curso de la infección por VIH-1 no sólo contribuye al desarrollo de estrategias de tratamiento antirretroviral, sino que proporciona nuevos blancos terapéuticos, como el tratamiento con citocinas; por ejemplo IL-2 y vacunas terapéuticas. Sin embargo, el reto más importante y por tanto la necesidad de un mejor entendimiento de la inmunopatogénesis de la infección por VIH-1, continua siendo el desarrollo de una vacuna protectora, la cual se requiere con urgencia para interrumpir la epidemia, especialmente en países sub-Saharianos y del Sudeste asíatico.

Referencias

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a Tlymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. Science 1983, 220: 868-71. http://amedeo.com/lit.php?id=6189183

2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983, 220: 865-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6601823

3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira O. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986, 233: 343

4. Liu SL, Schacker T, Musey L, et al. Divergent patterns of progression to AIDS after infection from the same source: HIV type 1 evolution and antiviral responses. J Virol 1997, 71: 4284-95. http://amedeo.com/lit.php?id=9151816

5. Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: Absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. N Engl J Med 1995, 332: 228-32

6. Oh SY, Cruickshank WW, Raina J, et al. Identification of HIV-1 envelope glykoprotein in the serum of AIDS and ARC patients. J Acquired Immune Defic Syndr 1992, 5: 251.

7. Sunila I, Vaccarezza M, Pantaleo G, Fauci AS, Orenstein JM. Gp120 is present on the plasma membrane of apoptotic CD4 cells prepared from lymph nodes of HIV-1-infected individuals: an immunoelectron microscopic study. AIDS 1997, 11: 27-32. http://amedeo.com/lit.php?id=9110072

8. Gelderblom HR, Gentile M, Scheidler A, Özel M, Pauli G. Zur Struktur und Funktion bei HIV. AIFO 1993, 5: 231.

9. Wong-Staal F. HIVes and their replication. In: Fundamental Virology, Ed.: Fields BN, Knipe DM et al. Raven Press, Ltd., New York 1991.

10. Wei P, Garber ME, Fang SM, Fischer WH, Jones KA. A novel CDK9-associated C-type cyclin interacts directly with HIV-1 Tat and mediates its high-affinity, loop-specific binding to TAR RNA. Cell 1998, 92: 451-62. http://amedeo.com/lit.php?id=9491887

11. Aiken C, Konner J, Landau NR, Lenburg ME, Trono D. Nef induces CD4 endocytosis: Requirement for a critical dileucine motif in the membraneproximal CD4 cytoplasmic do-main. Cell 1994, 76: 853-64. http://amedeo.com/lit.php?id=8124721

12. Collins KL, Chen BK, Walker BD, Baltimore D. HIV-1 nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 1998, 391: 397-401. http://amedeo.com/lit.php?id=9450757

13. Peter F. HIV nef: The mother of all evil? Immunity, 1998, 9: 433-7.

14. Miller RH, Sarver N. HIV accessory proteins as therapeutic targets. Nat Med 1997, 3: 389-94.

15. Bour S, Schubert U, Strebel K. The HIV type 1 vpu protein specifically binds to the cytoplasmic domain of CD4: Implications for the mechanism of degradation. J Virol 1995, 69: 1510-20. http://amedeo.com/lit.php?id=7853484

16. Cullen BR. HIV-1 auxiliary proteins: making connections in a dying cell. Cell 1998, 93: 685-92.

17. Schooley RT, Merigan TC, Gaut P, et al. Recombinant soluble CD4 therapy in patients with AIDS and ARC. Ann Intern Med 1990, 112: 247-53. http://amedeo.com/lit.php?id=2297203

18. Bour S, Geleziunas R, Wainberg MA. The HIV type 1 (HIV-1) CD4 receptor and its central role in promotion of HIV-1 infection. Microbiol Rev 1995, 59: 63-93. http://amedeo.com/lit.php?id=7708013

19. Banda NK, Bernier J, Kurahara DK, et al. Cross-linking CD4 by HIV gp120 primes T cells for activation induced apoptosis. J Exp Med 1992, 176: 1099-106. http://amedeo.com/lit.php?id=1402655

20. Dalgleish AG, Beverley PC, Clapham PR, et al. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984, 312: 763-7. http://amedeo.com/lit.php?id=6096719

21. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984, 312: 767-8. http://amedeo.com/lit.php?id=6083454

22. Edwards TG, Hoffman TL, Baribaud F, et al. Relationships between CD4 independence, neutralization sensitivity and exposure of a CD4-induced epitope in an HIV-1 envelope protein. J Virol 2001, 75:5230-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11333905

23. Levy JA, Mackewicz CE, Barker E. Controlling HIV pathogenesis: the role of thenoncytotoxic anti-HIV response of CD8+ T cells. Immunol Today 1996,17: 217-24. http://amedeo.com/lit.php?id=8991383

24. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1ß as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. Science 1995, 270: 1811-5. http://amedeo.com/lit.php?id=8525373

25. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996, 381: 661-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8649511

26. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the ß-chemo-kine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996, 85: 1149-58. http://amedeo.com/lit.php?id=8674120

27. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996, 381: 667-73. http://amedeo.com/lit.php?id=8649512

28. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. Science 1996, 272: 872-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8629022

29. Chan DC, Fass D, Berger JM, Kim PS. Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein. Cell 1997, 89: 263-73. http://amedeo.com/lit.php?id=9108481

30. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4: 1302-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555

31. Deng HK, Unutmaz D, Kewalramani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. Nature 1997, 388: 296-300. http://amedeo.com/lit.php?id=9230441

32. Liao F, Alkhatib G, Peden KWC, Sharma G, Berger EA, Farber JM. STRL-33, a novel chemokine receptor-like protein, functions as a fusion cofactor for both macrophage-tropic and T cell line-tropic HIV-1. J Exp Med 1997, 185: 2015-23. http://amedeo.com/lit.php?id=9166430

33. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996, 86: 367-77. http://amedeo.com/lit.php?id=8756719

34. Biti R, Ffrench RF, Young J, Bennetts B, Stewart G, Liang T. HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. Nature Med 1997, 3: 252-3.

35. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restrictions of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996, 273: 1856-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8791590

36. Anzala AO, Ball TB, Rostron T, O'Brien SJ, Plummer FA, Rowland-Jones SL. CCR2-64I allele and genotype association with delayed AIDS progression in African women. Lancet 1998, 351: 1632-3.

37. Winkler C, Modi W, Smith MW, et al. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. Science 1998, 279: 389-93. http://amedeo.com/lit.php?id=9430590

38. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, Go AS, Haislip A, Chen ISY. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: Molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990, 61: 213-22. http://amedeo.com/lit.php?id=2331748

39. Chun TW, Carruth L, Finzi D, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. Nature 1997,387:183-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9144289

40. Kohl NE, Emini EA, Schleif WA, et al. Active HIV protease is required for viral infectivity. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85: 4686-90. http://amedeo.com/lit.php?id=3290901

41. Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DCSIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immuen responses. Cell 2000, 100: 575-85. http://amedeo.com/lit.php?id=10721994

42. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. Nature 1993, 362: 359-62. http://amedeo.com/lit.php?id=8096068

43. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993, 362: 355-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8455722

44. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86: 1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162

45. Tenner-Racz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation. The impact of HAART. J Exp Med 1998, 187: 949-59. http://amedeo.com/lit.php?id=9500797

46. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. Science 1999: 12, 28:1748-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10073943

47. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. Nat Med 1996: 2: 405-11. http://amedeo.com/lit.php?id=8597949

48. Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, et al. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. J Acq Imm Defic Syndr 2001: 27: 277-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11464148

49. Kaul R, Rowland-Jones SL, Kimani J, et al. New insights into HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocyte responses in exposed, persistently seronegative Kenyan sex workers. Immunol Lett 2001, 79: 3-13. http://amedeo.com/lit.php?id=11595284

50. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associa-ted with control of viremia. Science 1997, 278: 1447-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9367954

51. Keet IP, Tang J, Klein MR, et al. Consistent associations of HLA class I and II and transporter gene products with progression of HIV type 1 infection in homosexual men. J Infect Dis 1999, 180: 299-309. http://amedeo.com/lit.php?id=10395843

52. Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, et al. Late escape from an immundominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. Nat Med 1997, 3: 212-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9018241

53. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. Science 1998, 279: 2103-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9516110

54. Pinto LA, Sullivan J, Berzofsky JA, et al. Env-specific cytotoxic T lymphocyte responses in HIV seronegative health care workers occupationally exposed to HIV contaminated body fluids. J Clin Invest 1995, 96: 867-76. http://amedeo.com/lit.php?id=7635981

55. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication. Science 1986, 234: 1563-6. http://amedeo.com/lit.php?id=2431484

56. Baier M, Werner A, Bannert N, Metzner K, Kurth R. HIV suppression by interleukin-16. Nature 1995, 378: 563.

57. Pal R, Garzino-Demo A, Markham PD, et al. Inhibition of HIV-1 infection by the ß-chemokine MDC. Science 1997, 278: 695-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9381181

58. Clerici M, Giorgi JV, Chou CC, et al. Cell-mediated immune response to HIV (HIV) type-1 in seronegative homosexual men with a recent sexual exposure to HIV-1. J Infect Dis 1992, 165: 1012-9. http://amedeo.com/lit.php?id=1533867

59. Murakami T, Nakajima T, Koyanagi Y, et al. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. J Exp Med 1997, 186: 1389-93. http://amedeo.com/lit.php?id=9334379

60. Schols D, Struyf S, Van Damme J, et al. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. J Exp Med 1997, 186: 1383-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9334378

61. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. Nature 1998, 393: 595-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9634238

62. Wong MT, Warren RQ, Anderson SA, et al. Longitudinal analysis of the humoral immune response to HIV type 1 gp160 epitopes in rapidly progressing and nonprogressing HIV-1 infected subjects. J Infect Dis 1993, 168: 1523-7. http://amedeo.com/lit.php?id=7504036

63. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Predictors for non-and slow progression in HIV type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. J Infect Dis 1995, 171: 811-21. http://amedeo.com/lit.php?id=7706807

64. Montefiori DC, Pantaleo G, Fink LM, et al. Neutralizing and infectionenhancing antibody responses to HIV type 1 in long-term nonprogressors. J Infect Dis 1996, 173: 60-7. http://amedeo.com/lit.php?id=8537683

65. Mazzoli S, Trabattoni D, Lo Caputo S, et al. HIV-specific mucosal and cellular immunity in HIV-seronegative partners of HIV-seropositive individuals. Nat Med 1997, 3:1250-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9359700

66. Saha K, Zhang J, Gupta A et al. Isolation of primary HIV-1 that target CD8+ T lymphocytes using CD8 as a receptor. Nat Med 2001, 7: 65-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11135618

Capítulo 2: Infección aguda por el VIH-1.

Marcus Altfeld y Bruce D. Walker
Traducción Joel Vázquez

La infección aguda por el VIH-1 ocurre en 40 a 90% de los casos como una enfermedad sintomática temporal. Se asocia a niveles altos de replicación viral y a una expansión de la respuesta inmunológica específica contra el virus.

En el mundo, se registran 14,000 casos nuevos, por lo que forma parte del diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido, eritema maculo-papular y linfadenopatía. El diagnóstico de la infección aguda generalmente es pasado por alto, ya que los síntomas son atribuidos a otras enfermedades virales (catarro común), además de que no se pueden detectar anticuerpos anti-VIH en etapas tempranas de la infección. Por lo tanto el diagnóstico requiere de un alto grado de sospecha clínica, basado en los síntomas clínicos e historia de exposición, adicionalmente se requieren pruebas de laboratorio específicas (detección de anticuerpos contra el VIH-1, detección de RNA viral o antígeno p24) para confirmar el diagnóstico. Un diagnóstico temprano de la infección aguda por el VIH-1 es importante, ya que el paciente puede beneficiarse del tratamiento en esta etapa temprana de la infección (ver abajo) y puede prevenirse la infección de las parejas sexuales.

Signos y síntomas

La mayoría de los casos se presentan como una enfermedad aguda parecida a un catarro común, después de un periodo de incubación que comprende de varios días hasta varias semanas. Los síntomas más comunes (ver tabla 1) son fiebre, exantema maculopapular, úlceras orales, linfadenopatía, atralgias, faringitis, malestar general, pérdida de peso, meningitis aséptica y mialgias. En un estudio reciente realizado por Hecht y colaboradores se muestra que la fiebre (80%) y malestar general (68%) tienen mayor sensibilidad, mientras que la pérdida de peso (86%) y úlceras orales (85%), tienen mayor especificidad. En este estudio el valor predictivo positivo más alto para el diagnóstico clínico de la infección aguda por el VIH-1 se presenta con los síntomas de fiebre y exantema (especialmente en combinación), seguidos por úlceras orales y faringitis. En otro estudio realizado por Daar y colaboradores muestran que los síntomas de mejor predicción son fiebre, exantema, mialgia, astralgia y sudoraciones nocturnas.

Tabla 1: Síntomas principales de infección aguda por el VIH-1

Síntomas	Frecuencia	Razón de momios (95% IC)
Fiebre	80%	5.2 (2.3-11.7)
Exantema	51%	4.8 (2.4-9.8)
Ulceras orales	37%	3.1 (1.5-6.6)
Atralgias	54%	2.6 (1.3-5.1)
Faringitis	44%	2.6 (1.3-5.1)
Pérdida de apetito	54%	2.5 (1.2-4.8)
Pérdida de peso >2.5Kg	32%	2.8 (1.3-6.0)
Malestar general	68%	2.2 (1.1-4.2)
Mialgia	49%	2.1 (1.1-4.2)
Fiebre y exantema	46%	8.3 (3.6-19.3)

Tomado de Hecht FM y colaboradores. Uso pruebas de laboratorio y síntomas clínicos para la identificación de infección primaria por el VIH-1. AIDS 2002, 16:1119-1129.

La fase sintomática de la infección aguda por el VIH-1 dura entre 7 a 10 días y rara vez dura más de 14 días. La severidad y duración de los síntomas tienen implicaciones pronósticas, los síntomas más severos y prolongados han sido asociados con una progresión más de la enfermedad. La naturaleza no específica de los síntomas presenta un gran reto para los médicos y resalta la importancia de una historia detallada de exposición.

Diagnóstico

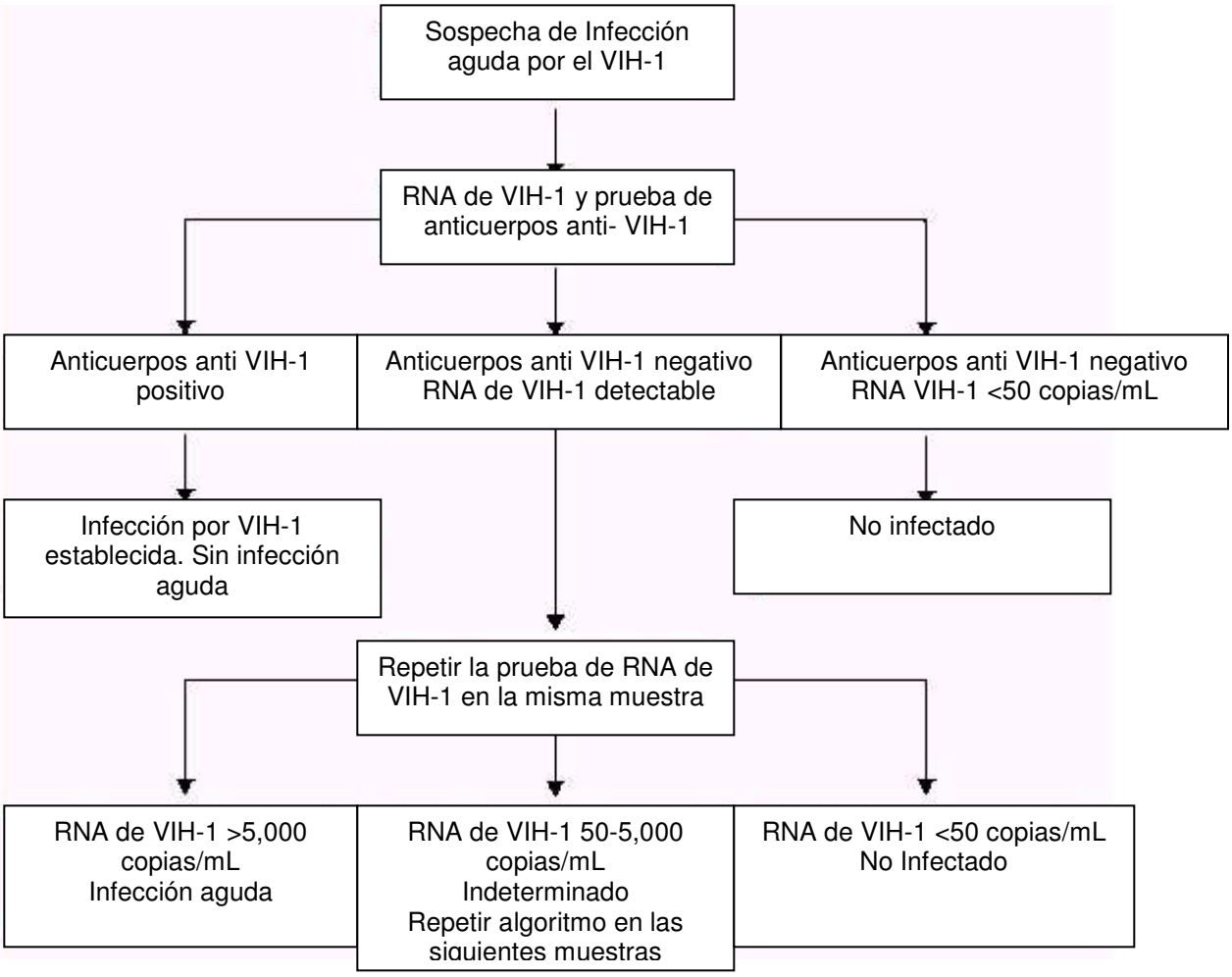
El diagnóstico de la infección aguda pro VIH se basa en la detección de la replicación del virus, en ausencia de anticuerpos contra el VIH-1, ya que estos últimos aún no están presentes en esta etapa temprana de la enfermedad. Están disponibles diferentes pruebas para este diagnóstico. La pruebas más sensibles se basan en la detección en plasma del RNA del VIH-1. En estudios recientes, todos los ensayos de detección de RNA de VIH-1 que han sido probados (a través de DNA ramificado, Reacción en Cadena de la Polimerasa y mediante sondas o GenProbe) tienen una sensibilidad de 100% pero ocasionalmente presentan resultados falsos positivos (2 al 5% de los casos). Los resultados falsos positivos a partir de estas pruebas se dan usualmente en mediciones de menos de 2,000 copias de RNA de VIH-1 en plasma. Sin embargo debido a que los títulos de carga viral son altos en la infección aguda por el VIH-1 (13×10^6 copias de RNA de VIH-1/mL en promedio con un rango de $0.25\text{-}95.5 \times 10^6$ copias de RNA de VIH-1/mL), es poco probable que en esta etapa se presenten resultados falsos positivos. Los falsos positivos pueden ser eliminados realizando una repetición del ensayo con la misma muestra y la misma prueba. La medición de RNA del VIH-1 en muestras por duplicado da como resultado una sensibilidad y especificidad del 100%. A diferencia de carga viral la detección del antígeno p24

tiene una sensibilidad de solamente 79% con una especificidad del 99.5 al 99.96%. El diagnóstico de la infección aguda por el VIH-1 puede ser confirmado dentro de las siguientes semanas por medio de una prueba de detección de anticuerpos contra el VIH-1 (seroconversión).

En lo que respecta al número de linfocitos T CD4+ y CD8+ durante la infección aguda por el VIH-1, frecuentemente se observa una disminución marcada del número de células CD4+, incrementándose posteriormente sin llegar al número normal inicial. A diferencia de las células CD4+, la cantidad de células CD8+ se eleva inicialmente y puede ser mayor en número a las células CD4+, dando como consecuencia una relación de CD4+/CD8+ < 1.

El diagnóstico diferencial más importante, que se debe de tomar en cuenta, es el de la mononucleosis infecciosa. También deben ser considerados los diagnósticos de hepatitis, influenza, toxoplasmosis, sífilis y efectos adversos a los medicamentos.

En resumen es importante incluir,en el diagnóstico de la infección aguda por el VIH-1, un diagnóstico diferencial. Además de la sospecha clínica de la infección aguda, se requiere de la realización de una prueba de anticuerpos contra el VIH-1 y posiblemente la repetición de la prueba de carga viral, como se muestra en el algoritmo de la figura 1 (Adaptado de Hecht y colaboradores, AIDS 2002).



Tratamiento

Lo importante de la terapia antiretroviral durante la infección aguda por el VIH-1 es reducir el número de células infectadas, mantener la respuesta inmunológica específica y posiblemente bajar el punto de equilibrio a largo plazo. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento de la infección aguda por el VIH-1 da lugar a una supresión viral a largo plazo, mantiene y eventualmente incrementa la respuesta de células T cooperadoras específicas contra el VIH-1 y permite la conservación de una población viral homogénea.

Los primeros estudios en pacientes que fueron tratados durante la infección aguda y subsecuentemente se sometieron a interrupción programada, muestran que la respuesta inmunológica específica contra el VIH-1 puede ser potenciada en estos pacientes. La mayoría de los pacientes fueron capaces de descontinuar el tratamiento y experimentaron control temporal de la replicación viral, con punto de

equilibrio por debajo de 5,000 copias/mL por más de tres años. Sin embargo, en algunos individuos la carga viral vuelve a incrementarse durante el seguimiento a largo plazo, requiriendo el inicio del tratamiento.

Los beneficios clínicos a largo plazo del inicio temprano del tratamiento aún no han sido demostrados. Tampoco se sabe qué tan largo puede ser el periodo entre la infección aguda y el inicio del tratamiento, sin deterioro de los beneficios inmunológicos, virológicos y clínicos. Debido a todas estas interrogantes los pacientes con infección aguda por el VIH-1 deben ser tratados bajo estudios clínicos controlados. Si esto no es posible, la opción de tratamiento de primera línea estándar debe ser ofrecido y discutido. Frecuentemente, el tratamiento continúa al menos un año, seguido de interrupciones programadas dentro del marco de un protocolo. Es importante que, durante la asesoría, se indique claramente la falta de datos definitivos acerca de los beneficios clínicos y se señalen los riesgos de la terapia antiretroviral y su interrupción, incluyendo la toxicidad de los fármacos, desarrollo de resistencia, síndrome retroviral agudo durante el rebote de la carga viral y transmisión del VIH-1 y superinfección durante las interrupciones al tratamiento.

Referencias

1. Rosenberg ES Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. Nature 2000, 407:523-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11029005
2. Kahn JO and Walker BD. Acute HIV type 1 infection. New Eng J Med 1998, 339:33-9.
3. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular Immune Responses and Viral Diversity in Individuals Treated during Acute and Early HIV-1 Infection. J Exp Med 2001, 193:169-180. http://amedeo.com/lit.php?id=11148221
4. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. AIDS 2002, 16:1119-1129. http://amedeo.com/lit.php?id=12004270
5. Yeni PG, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002, 288:222-235. http://jama.amaassn. org/issues/v288n2/ffull/jst20002.html
6. Daar E Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Ann Intern Med 2001, 134:25-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11187417
7. The PRN Notebook – Special Edition February 2002: Primary HIV-1 Infection. (http://www.prn.org)

Capítulo 3 : Tratamiento contra el VIH 2003.

Christian Hoffman
Trad. Dr. Ricardo S. Vega Barrientos/Dra. Guadalupe Espitia/Dra. Alexandra Haddad Angulo

1. Perspectivas

El desarrollo de la tratamiento antirretroviral ha atravesado por los progresos más dramáticos en la historia de la medicina. Pocas áreas han estado sujetas a estudios tan cortos y rápidos. Aquellos quienes han experimentado el rápido desarrollo de los últimos años, han atravesado múltiples altibajos: los primeros años, de 1987-1990, trajeron mayor esperanza y el primer avance modesto al utilizar la monoterapia (Volberding, et al. 1990, Fischl et al. 1990). Pero al momento de los resultados del estudio Concorde (Hamilton et al. 1992, Concorde 1994), ambos pacientes y clínicos se sumergieron en una depresión que perduró algunos años. Zidovudina fue el primer medicamento probado en humanos en 1985, e introducido como tratamiento en marzo de 1987 con gran expectativa. Inicialmente, al menos, no pareció ser muy efectiva. Lo mismo sucedió con los análogos de nucleósidos zalcitabina, didanosina y estavudina, los cuales fueron introducidos entre 1991 y 1994. La carencia de opciones de tratamiento sustanciales dio lugar a un debate que de duró muchos años sobre cuáles, cuándo y a que dosis utilizar los análogos de nucleósidos. Entre esas preguntas se encontraba: ¿A qué hora durante la noche debe ser colocado el despertador para tomar la sexta dosis de zidovudina ?
Muchos pacientes, quienes fueron infectados durante el inicio y mediados de los 80's llegaron a morir. Se establecieron albergues que proporcionaron servicios de enfermería ambulatoria y grupos de apoyo. Nos llegamos a acostumbrar al SIDA y a las muertes resultantes. Hubo, sin embargo, progresos definitivos en el campo de las infecciones oportunistas (IO), los fármacos tales como el cotrimoxazole (trimetoprima y sulfametoxazol), pentamidina, ganciclovir, forscarnet y fluconazole salvaron muchas vidas de pacientes, al menos, a corto tiempo. Algunos clínicos comenzaron a soñar con un tipo de mega profilaxis, pero el cuadro general fue manchado por una pérdida general de esperanza. Muchos recuerdan el sombrío, o por lo menos, deprimido humor de la IX conferencia mundial de SIDA en Berlín en junio de 1993. Entre 1989 y 1994, las tasas de morbilidad y mortalidad fueron duramente afectadas.
Posteriormente, en septiembre de 1995, los resultados preliminares del estudio europeo-australiano DELTA (Delta 1995) y el estudio americano ACTG 175 (Hammer et al. 1996) atrajeron la atención. Llegó a ser aparente que la terapia combinada con dos análogos de nucleósidos era más eficaz que la monoterapia. En efecto, las diferencias hechas sobre los resultados clínicos (SIDA, muerte) fueron altamente significativas. Ambos estudios demostraron que era potencialmente de mayor importancia el tratamiento iniciado inmediatamente con dos análogos de nucleósidos, que usarlos en forma secuencial. Esto no se tradujo de ninguna manera en el descubrimiento final. En este momento, el primer estudio con inhibidores de proteasa (PI), una clase completamente nueva de fármacos, había

sido comenzado hacia muchos meses. PI habian sido ideados en el laboratorio usando el conocimiento de la estructura molecular de VIH y la proteasa, su valor clínico fue inicialmente incierto. Datos preliminares, y muchos rumores, circularon. A finales de 1995, se inició una gran competencia entre tres compañías: Abbott, Roche y MSD.
Los estudios para legalizar los tres inhibidores de proteasa: ritonavir, saquinavir e indinavir, fueron realizados con mayor esfuerzo, claramente con el propósito de poner en el mercado el primer inhibidor de proteasa. Los monitores de esos estudios en las diferentes compañías "vivieron" durante semanas en los sitios clínicos participantes. Hasta altas horas de la noche, los formatos de reporte de los casos tenían que ser perfeccionados y cientos de dudas contestadas. Todos los esfuerzos llevaron a aprobar en forma rápida, entre diciembre de 1995 y marzo de 1996, los tres inhibidores de proteasa – primero saquinavir, seguido de ritonavir e indinavir – para el tratamiento del VIH.
Muchos clínicos (incluyendo el autor) no estuvieron realmente conscientes de lo que había sucedido durante esos meses. El SIDA permaneció siempre presente. Los pacientes aún seguían muriendo ya que solamente un número pequeño de pacientes participaron en los estudios de inhibidores de proteasa – y muy pocos fueron tratados adecuadamente de acuerdo a los parámetros actuales. Aún existían dudas. Se ha elevado la esperanza muchas veces durante años al argumentar la existencia de una cura milagrosa. A principios de enero de 1996, otros temas fueron más importantes: la medicina paliativa, el tratamiento para CMV, MAC y el síndrome de desgaste asociado a SIDA, el manejo del dolor, la terapia intravenosa ambulatoria e inclusive la eutanasia.

En febrero de 1996, durante la tercera conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas (CROI), por sus siglas en inglés, llevada a cabo en Washington, muchos quedaron sorprendidos cuando Bill Cameron reportó los primeros resultados del estudio ABT-247 durante la última sesión. El auditorio permaneció en silencio absoluto. Cautivados, los asistentes oían que la sola adición de ritonavir en solución oral disminuia la frecuencia de muerte y SIDA de 28% a 22 % (Cameron et al. 1998). Fueron resultados sensacionales en comparación con todo lo anteriormente publicado.
Pero para muchos, la combinación de esquemas que llegó a ser ampliamente usada desde 1996, llegó demasiado tarde. Algunos pacientes severamente enfermos, con SIDA, lograron recuperarse durante estos meses pero, incluso en 1996, muchos de ellos murieron. Si bien la tasa de SIDA en centros grandes había disminuido a la mitad entre 1992 y 1996 (Brodt et al.1997), en centros pequeños uno de cada cinco pacientes fallecía en ese año.
Sin embargo, el potencial de las nuevas drogas llegó a ser aparente en forma lenta, la conferencia mundial sobre SIDA en Vancouver unos meses más tarde, en junio de 1996, fue una gran fiesta para los inhibidores de proteasa. En forma regular los canales de noticias reportaban en mayor profundidad sobre los nuevos "cocktails" contra el SIDA. La rara y poco científica expresión de: tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA), llegó a difundirs en forma irreversible. Los clínicos se

infectaron de este entusiasmo. Por esa época, David Ho, hombre del año en la revista Time en 1996, había dado luces sobre la hasta ahora, completamente desconocida cinética del VIH con su pionera investigación (Ho, et al. 1995, Perelson et al. 1996). Un año antes, Ho había iniciado el slogan pega duro y temprano, lo que casi todos los clínicos tomaron al pie de la letra. Con el nuevo conocimiento de la increíblemente alta replicación y la incesante destrucción diaria de las células CD4+, ya no se consideró una fase de latencia y la vida sin tratamiento antirretroviral. En muchos centros cada paciente fue tratado con TAVAA. En tan solo tres años, desde 1994-1997, la proporción de pacientes no tratados en Europa disminuyó de 37% a 9%, mientras que la proporción de TAVAA se elevó de 2% a 64% (Kirk et al. 1998).

El panorama fue muy bueno. Pero en junio de 1996, el primer no análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, nevirapina, fue autorizado y una tercera droga introducida. Nelfinavir, otro inhibidor de proteasa había llegado. La mayoría de los pacientes parecían tolerar las drogas bien, ¿Treinta pastillas al día? No había problema, si eso ayudaba. Y vaya que ayudó. El número de casos de SIDA disminuyó dramáticamente. En tan solo 4 años, entre 1994 y 1998, la incidencia de SIDA en Europa se redujo de 30.76 a 2.5 por 100 pacientes-años, lo que significa, a menos de una décima parte. La reducción en la incidencia de muchas infecciones oportunistas, particularmente CMV y MAC, fue dramática. Los oftalmólogos de VIH han observado nuevas áreas de trabajo. Los grandes estudios sobre infecciones oportunistas, planeados solamente pocos meses antes, se vieron amenazados, debido a la falta de pacientes. Los albergues, que estaban recibiendo donaciones considerables tuvieron que ser cerrados o reorientados. Los primeros pacientes dejaron los albergues y regresaron a trabajar; los servicios de enfermería ambulatoria tuvieron que cerrar. Las salas de observación para SIDA fueron ocupadas por otros pacientes.

En 1996 y 1997 algunos pacientes se quejaban del incremento de la grasa abdominal, pero ¿A caso no era esto un buen signo después de los años de desgaste y nutrición suplementaria? No solamente los inhibidores de proteasa contenían lactosa y gelatina, pero la baja viremia lleva a usar menos energía. Se asumió que, los pacientes al estar menos deprimidos y generalmente más saludables, comían más. A lo mucho, hubo una ligera perturbación por que los pacientes permanecían con la cara adelgazada. Sin embargo, más y más pacientes también comenzaban a protestar sobre el gran número de pastillas.

En junio de 1997, la FDA publicó la primer aviso acerca del desarrollo de diabetes mellitus asociada al uso de los inhibidores de proteasa (Ault 1997). En febrero de 1998, la CROI en Chicago finalmente persuadió a los clínicos que los inhibidores de proteasa no eran tan selectivos como se había creído.

Los posters, ciertamente mostraban fotografías de grasa en el abdomen, jorobas de búfalo, caras y piernas delgadas. Se introdujo un nuevo término a comienzos de 1998, el cual influenciaría la terapia antiretroviral de los años por venir: lipodistrofia. Y así la vieja sabiduría médica mostró la verdad del TAVAA: todas las drogas eficaces tienen efectos adversos. La causa actual de lipodistrofia permanece completamente incierta. Entonces, en 1999, una nueva hipótesis surgió de Holanda:

el de la toxicidad mitocondrial, el cual ha llegado a ser un término ubicuo en la medicina actual de la infección por VIH.
El sueño de erradicación (y cura), ampliamente deseado desde el principio, ha sido abandonado poco a poco. Los modelos matemáticos, no son adecuados para predecir lo que realmente sucede. En 1997 se estimó que la supresión viral, con una máxima duración de tres años, era necesaria; después de ese periodo, se predijo que todas las células infectadas probablemente habían muerto. La erradicación se convirtió en la palabra mágica. Desde entonces en cada conferencia, la duración de tres años ha sido ajustada en forma ascendente. La naturaleza no es fácil de predecir y lo nuevos estudios llegaron a la conclusión que el VIH permanece detectable en células infectadas de manera latente, incluso después de largos periodos de supresión. Hasta la fecha, nadie sabe que tanto esa célula infectada latente sobrevive y si un pequeño número de ellas son suficientes para que la infección florezca nuevamente tan pronto como el tratamiento sea interrumpido. Finalmente, en la conferencia mundial de SIDA de Barcelona, expertos en el campo admitieron no tener posibilidades de erradicación. La más reciente estimación para la erradicación de dichas células fue de aproximadamente 50 a 70 años. Una cosa es cierta: el VIH no será curable por lo menos en los próximos diez años.
En vez de considerar la erradicación, se es más realista si se considera el manejo a largo plazo de la infección por VIH como en el caso de una enfermedad crónica, similar a la diabetes mellitus. Esto quiere decir, sin embargo, que las drogas han de ser administradas por muchos años, lo cual demanda un enorme grado de disciplina por parte de los pacientes. Aquellos quienes se encuentran familiarizados con el manejo de la diabetes entienden las cargas a las que los pacientes y los clínicos se tienen que enfrentar y la importancia del desarrollo de nuevas combinaciones en el futuro. Difícilmente alguien tendrá la disciplina y capacidad, tanto física y mental, para tomar las píldoras disponibles en la actualidad, muchas veces al día, a horas fijas, durante los próximos diez, veinte o quizá treinta años. Pero, probablemente, eso no será necesario. Habrá nuevos y mejorados esquemas de tratamiento. Los esquemas de una vez al día están por venir; incluso otros de solo dos veces a la semana.
Al mismo tiempo, el conocimiento de los riesgos de la terapia antirretroviral ha cambiado el abordaje de muchos clínicos hacia el tratamiento en los últimos tres años. Hacia el año 2000, muchas de las recomendaciones estrictas de los años previos ya estaban siendo revisadas. “Pega duro, pero solo cuando sea necesario” es ahora más escuchado que “pega duro y temprano” (Harrington and Carpenter 2000). La simple pregunta de ¿Cuándo comenzar? es ahora motivo de largos simposios. Esta es siempre una pregunta que requiere gran sensibilidad. A pesar de todo el escepticismo, es importante no olvidar lo que el TAVAA puede hacer. El TAVAA puede hacer milagros. La cryptosporidiasis y el sarcoma de Kaposi simplemente desaparecen; la leucoencefalopatía multifocal progresiva puede ser curada completamente; y sobre todo: los pacientes se sienten significativamente mejor, aunque algunos activistas y consultores sobre SIDA no lo quieren admitir.

Sin embargo, esto también se traduce en que muchos clínicos jóvenes en los países occidentales que han entrado en la medicina del VIH al final de los 90's, no conocen los que el SIDA realmente significa. El SIDA para ellos es un accidente, cuyo daño puede ser reparado. Ellos no experimentaron la edad de piedra del SIDA. Los clínicos de VIH son bien aconsejados, más que otros clínicos, para recordar la edad de piedra y mantener una mente abierta a los nuevos abordajes. Aquellos que se oponen a la interrupción del tratamiento, e insisten sobre un esquema particular de tratamiento, no son solamente sobrevaloradores de las realidades del tratamiento, sino que pierden contacto. Aquellos quienes no hacen el esfuerzo de actualizar sus conocimientos, al asistir a conferencias al menos una o dos veces por año, no podrán proveer un buen tratamiento a sus pacientes en un campo que cambia de dirección, cada dos o tres años. Aquellos que se adhieren a la medicina basada en evidencia y solamente tratan acorde a las guías, rápidamente se desactualizan. La medicina del VIH está cambiando continuamente. Las guías de tratamiento son solamente guías. Siempre están desactualizadas para el tiempo de la publicación. No existen leyes escritas en piedra. Sin embargo, aquellos que confunden la libertad terapéutica con las decisiones al azar y asumen que los datos y resultados que vienen de investigaciones básicas pueden ser ignoradas, también pierden esta dirección.

El tratamiento individualizado no es un tratamiento al azar. Además, no puede ser recalcado lo suficiente, que los médicos son también responsables por los problemas de una mala adherencia. Aunque muchos clínicos experimentados han venido a desestimar esto: cada paciente tiene el derecho a conocer porqué está tomando tal tratamiento o porqué se ha omitido.

El VIH permanece como un peligroso y astuto oponente. Los pacientes y los médicos pueden bloquearlo juntos. A continuación describimos como hacerlo.

REFERENCIAS

1. Ault A. FDA warns of potential protease-inhibitor link to hyperglycaemia. Lancet 1997, 349:1819.
2. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516
3. Brodt HR, Kamps BS, Gute P, et al. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. AIDS 1997, 11:1731-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9386808
4. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebocontrolled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
5. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. Lancet 1994, 343:871-81. http://amedeo.com/lit.php?id=7908356
6. Consensus Statement on Antiretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries by Individual Members of the Faculty of Harvard University. 2001. http://hiv.net/link.php?id=182
7. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIVinfected individuals. Lancet 1996, 348: 283-91. http://amedeo.com/lit.php?id=8709686
8. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000, 133:35-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10877738
9. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic HIV infection. N Engl J Med 1992, 326:437-43. http://amedeo.com/lit.php?id=1346337
10. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
11. Harrington M, Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary. Lancet 2000, 355:2147-52. http://amedeo.com/lit.php?id=10902643
12. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. N Engl J Med 1995, 333:450-1.
13. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
14. Kirk O, Mocroft A, Katzenstein TL, et al. Changes in use of antiretroviral therapy in regions of Europe over time. AIDS 1998, 12: 2031-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9814872
15. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98:

the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6.
http://amedeo.com/lit.php?id=11071184.
16. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6.
http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
17. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic HIV infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1990, 322:941-9.
http://amedeo.com/lit.php?id=1969115

2. Panorama sobre medicamentos antirretrovirales

Trad. Dra. Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Tabla 2.1: Agentes antirretrovirales			
NRTIs y NNRTIs (análogos nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa reversa)			
Nombre comercial	Abreviatura	Agente activo	Laboratorio (manufacturado por)
Combivir®		AZT+3TC	GSK
Epivir®	3TC	Lamivudina	GSK
Hivid®	ddC	Zalcitabina	Roche
Retrovir®	AZT	Zidovudina	GSK
Trizivir®		AZT+3TC+ABC	GSK
Videx®	ddI	Didanosina	BMS
Viread®	TDF	Tenofovir	Gilead
Zerit®	d4T	Estavudina	BMS
Ziagen®	ABC	Abacavir	GSK
Inhibidores de la transcriptasa reversa no-nucleosidos (NNRTIs)			
Rescriptor®	DLV	Delavirdine	Pfizer
Sustiva®	EFV	Efavirenz	BMS
Viramune®	NVP	Nevirapine	Boehringer Ingelheim
Inhibidores de proteasas (PIs)			
Agenerase®	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan®	IDV	Indinavir	MSD
Fortovase®	SQV-FTV	Saquinavir soft gel	Roche
Invirase®	SQV-INV	Saquinavir hard gel	Roche
Kaletra®	LPV	Lopinavir/ Ritonavir	Abbott
Norvir®	RTV	Ritonavir	Abbott
Viracept®	NFV	Nelfinavir	Agouron

Actualmente se encuentran disponibles tres clases de agentes antiretrovirales para el tratamiento de infección de HIV: los análogos de nucleósidos y nucleótidos (NRTIs), los inhibidores del transcriptasa reversa no-nucleósidos (NNRTIs) y los inhibidores de proteasa (PIs). Unos 20 productos han sido autorizados en distintas formulaciones individuales y combinaciones. En el 2003 se introdujo un inhibidor de la fusión, T-20, como el prototipo de una cuarta clase de fármacos. Algunas otras drogas y las otras nuevas clases están en las líneas de desarrollo (producción) y en espera de ser autorizadas en los próximos años. La investigación también se está enfocando en la inmunomodulacion con vacunas o citocinas (interferones, interleucinas).
La siguiente apreciación global tratará principalmente de los agentes antiretrovirales individuale,sus rasgos específicos y problemas. Se describen las combinaciones comunes en el capítulo titulado ¿Cómo empezar TAVAA?

Análogos de Nucleósidos (NRTIs)
Trad. Dra. Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Mecanismo de acción
Los análogos de nucleósidos son también llamados nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa. Su blanco es la enzima transcriptasa reversa del VIH. Actuando como substratos alternativos o "ladrillos falsos", ellos compiten con los nucleósidos fisiológicos, difiriendo sólo de éstos por una modificación menor en la molécula de azúcar (ribosa). La incorporación de los análogos de nucleósidos elimina la síntesis de ADN, ya que no pueden formase los puentes de fosfodiesterasa para estabilizar la doble cadena.
La conversión de los análogos de nucleósidos al metabolito activo ocurre después de la endocitosis, donde son fosforilados a derivados de trifosfato. AZT y d4T son los análogos de la timidina, ddC y 3TC son análogos de la citidina. Una combinación de AZT y d4T no tendría sentido, ya que ambas drogas compiten para las mismas bases; esto también se aplica a ddC y 3TC. ddI es un análogo de inosina que se convierte a dideoxiadenosina; el abacavir es un análogo de la guanina. Existe un alto grado de resistencia cruzada entre los análogos de los nucleósidos (vea también el capítulo de "Resistencia").
Los análogos de nucleósidos son componentes importantes de la mayoría de los esquemas combinados. Son inhibidores potentes de la replicación del VIH y son absorbidos rápidamente por la vía oral. Pueden causar un amplio espectro de efectos colaterales, abarcando mielotoxicidad, acidosis láctica, polineuropatía y pancreatitis. Las quejas frecuentes incluyen fatiga, cefalea y una variedad de problemas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Aunque la lipodistrofia fue atribuída inicialmente de manera exclusiva al tratamiento con los inhibidores de proteasas, las numerosas alteraciones del metabolismo de los lípidos (sobre todo lipoatrofia) ahora también son atribuídas a los análogo de nucleósidos (Galli et al. 2002).

La mayoría de los efectos colaterales, probablemente, se relacionan con la toxicidad mitocondrial, primero descrita en 1999 (Brinkmann et al. 1999). El funcionamiento de las mitocondrias también requiere de nucleósidos. El metabolismo de estos importantes organelos es interrumpido por la incorporación de falsos nucleósidos, lo que da lugar a degeneración delas mismas. Los datos clínicos y científicos más recientes, indican que hay diferencias probablemente significantivas entre cada uno de los fármacos con respecto a la toxicidad mitocondrial.
Los análogos de nucleósidos son eliminados principalmente por la excreción renal y no interactúan con los fármacos que tienen metabolismo hepático. Por lo tanto existe poco potencial de interacción. Sin embargo, las substancias como la ribavirina pueden disminuir la fosforilación intracelular de AZT o d4T (Piscitelli et Galliciano 2001).

Agentes individuales: consideraciones especiales y problemas

Abacavir (Ziagen®) es un análogo de nucleósidos potente y bien tolerado, con buena penetración al SNC. Un inconveniente del uso de abacavir es la posibilidad de que ocurra una reacción de hipersensibilidad (RH) que no puede ser explicada en su totalidad. La RH ocurre aproximadamente en el 4-5% de pacientes, casi siempre (93%) dentro de las primeras seis semanas de tratamiento. El médico tratante debe estar sobre todo familiarizado con este tipo de reacción que puede ser fatal en algunos casos individuales, especialmente después de volver a dar el fármaco al paciente (ver Manejo de efectos secundarios). La relación médico paciente se ve constantemente amenazada debido a una combinación entre las advertencias impresas en las cajas de medicamentos y los frecuentes síntomas inespecíficos por la RH. Se publicaron varios informes en el 2002 sugiriendo que los pacientes con HLA tipo B5701 pueden tener predisposición genética y riesgo más alto que otros de presentar RH (Mallal et al. 2002, Hetherington et al. 2002). Además de la reacción de hipersensibilidad, el abacavir parece tener, por otra parte un perfil favorable a largo plazo, sobre todo en lo referente a toxicidad mitocondrial (Carr et al. 2002).

AZT - Zidovudina (Retrovir®) fue el primer agente antiretroviral puesto en el mercado, en 1987. En los primeros años, se administró en dosis que eran demasiado altas que dieron lugar a mielotoxicidad significante y mala reputación al fármaco. Incluso con las dosis normales a las que hoy es administrada, por lo que está obligada la evaluación la biometría hemática. El tratamiento a largo plazo casi siempre eleva el VCM. Las quejas gastrointestinales iniciales pueden presentarse a corto plazo. AZT parece tener un perfil más favorable con respecto a la toxicidad a largo plazo.
Tiene la ventaja de no ser neurotóxica y tener adecuada penetración al SNC, lo que la hace la piedra angular de muschos de los esquemas del TAVAA y de la profilaxis de la transmisión.

ddC - Zalcitabina (Hivid®) se investigó estrechamente en los estudios doble ciego en los inicios y mediados de la década de los noventa. Se ha marginado debido al relativamente frecuente, desarrollo de neuropatía periférica, a las tres dosis diarias y a la falta de información respecto a ella en la era del TAVAA. En la actualidad, ddC es el análogo de nucleósido menos utilizado. La estomatitis es un efecto colateral que es relativamente específico para ddC. En la actualidad es posible fraccionarlo en dos dosis diarias (Moyle y Gazzard 1998), la competencia impuesta por nuevos NRTIs podría traducirse en su futura desaparición de los esquemas antirretrovirales.

ddI - Didanosina (Videx®) es un análogo de los nucleósidos que se ha investigado bien y ha mostrado buena la eficacia en numerosos estudios aleatorizados. La introducción de las tabletas ácido resistentes en el 2000, para reemplazar a las tabletas masticables usadas durante muchos años, ha hecho mucho para mejorar la tolerancia al fármaco. ddI sigue siendo uno de los componentes más importantes de muchos esquemas de TAVAA. ddI mostró ser más potente que AZT, incluso con respecto a la progresión de la enfermedad en el estudio ACTG 175 (Hammer et al. 1996), confirmando los resultados de un estudio previo (Kahn et al. 1992). Después del fracaso con AZT, ddI es probablemente más eficaz que d4T (Havlir et al. 2000). Las quejas gastrointestinales son los efectos secundarios típicos y relativamente frecuentes. Otro efecto adverso típico, pero menos frecuente es la pancreatitis. Hay que tener especial cautela al darse la combinación con d4T e hidroxiurea (Havlir et al. 2001). La ventaja de una dosis diaria de ddI, que es posible gracias a su vida media intracelular larga lo que se contrapesa con la necesidad de tomarla en condiciones de ayuno.

d4T - Stavudina (Zerit®) fue el segundo analógo de timidia en ser introducido después de AZT. En el inicio del tratamiento se tolera a menudo bien al igual que AZT. Produce menos efectos gastrointestinales y las mielotoxicidad es limiitada. Es definitivamente eficaz y fue durante muchos años el agente antiretroviral más frecuentemente utilizado. Recientemente, se ha dado enfoque en la toxicidad a largo plazo en lugar de a la eficacia, ya que se ha encontrado que d4T parece estar asociado con más problemas que otros análogos de los nucleósidos. Aumenta el riesgo de acidosis láctica e hiperlactacidemia, sobre todo en la combinación con ddI o 3TC (Gerard et al. 2000, Millar et al. 2000, el Mokrzycki et al. 2000, John et al. 2001). Ha habido también preocupación por los recientes informes de debilidad neuromuscular progresiva. Veintidós de veinticinco pacientes (7 casos fatales), presentaron síntomas similares al síndrome de Guillain-Barré con hiperlactacidemia, ellos habían recibido d4T, 11 de estos d4T+DDI (Marcus et al. 2002). La lipodistrofia probablemente también es más frecuente con d4T. En una cohorte alemana el riesgo de lipoatrofia se había doblado después de un año de tratamiento (Mauss et al. 2002); en una cohorte suiza el riesgo se había triplicado después de dos años (Bernasconi et al. 2002). Otros resultados, con una sola excepción (Bogner et al. 2001), concuerdan(Chene et al. 2002).
Más significante que los resultados de las cohortes es la publicación de los primeros estudios que muestran el efecto positivo sobre la lipoatrofia después de la

interrupción de d4T (y reemplazo con otros NRTIs): En un estudio aleatorizado de Australia en el que 111 pacientes con lipoatrofia bajo TAVAA tenían d4T o AZT el cual fue remplazado o no con abacavir, se observo más beneficio en el grupo de d4T (Carr et al. 2002). El efecto a 24 semanas, sin embargo, todavía era muy moderado. El incremento en el tejido graso subcutáneo perceptible por medio de examen DEXA no era clínicamente visible. Por consiguiente, la recuperación puede tardar años, tal y como concluyeron los autores, para que la lipoatrofia mejore visiblemente después de descontinuar d4T. Un efecto positivo, aunque débil, ha sido descrito en dos estudios extensos sobre reemplazo de d4T (John et al. 2002, McGomsey et al. 2002). Así, teniendo en mente los patrones de resistencia, en los pacientes tratados con d4T y con lipoatrofia grave, el fármaco debe reemplazarse con abacavir. Sin embargo, no se asegura su resolución y sobre todo, se requiere de gran paciencia.

3TC - Lamivudina (Epivir®) es un análogo de nucleósidos muy bien tolerado. Esta sustancia es utilizada frecuentemente, ya que es un componente de Combivir y Trizivir. Su desventaja principal es el rápido desarrollo de resistencia, y una sola mutación puntual (M184V) es suficiente para la pérdida de eficacia. Debido a que la resistencia puede desarrollarse solo en algunas semanas, este no tiene utilidad como monoterapia. Así, el tratamiento con 3TC como único componente análogo de nucleósidos de una combinación no debe ser considerado. Puesto que la mutación de M184V parece dañar la capacidad viral, el continuar el esquema con esta mutación puede ser bueno (Miller et al. 2002)
3TC también es eficaz contra el virus de la hepatitis B. Una vez que exista la dosis única (Sension et al. 2002) y en EUA 3TC ya ha sido aceptado como el primer análogo del nucleósido de una dosis diaria.

Tenofovir (Viread®) Actúa como un bloque falso, de forma semejante a los análogos de nucleósidos, sobre la enzima transcriptasa reversa. Sin embargo, la pentosa y la base nucléica son monofosforiladas y por consiguiente es llamado un análogo de nucleótido. La descripción más exacta de la sustancia es el tenofovir DF (disoproxil fumarato) que es un fosfonato, ya que el componente del fosfonato es quitado por una esterasa sérica que es activado intracelularmente en dos etapas de fosforilación(Robbins et al. 1998).
Después del primer análogo de nucleótido adefovir fue abandonado en la terapia de HIV debido a la débil actividad como antiviral y a los efectos secundarios graves (actualmente se esta mejorando su uso a dosis más bajas en la terapia de la hepatitis B Hepsera®), el tenofovir ha mostrado notable mejoría en cuanto a tolerancia y también parece ser más potente. En el estudio 902, en el cual se utilizó tenofovir vs. placebo como agregado al TAVAA; en el grupo del tenofovir disminuyo la carga viral en 0.62 log después de 48 semanas (Schooley et al. 2002). El estudio 903 era un estudio doble-ciego en el que se dieron a los pacientes vírgenes a tratamiento tenofovir o d4T (además del régimen de sostén con 3TC y efavirenz). Los resultados preliminares mostraron al menos una potencia equivalente (Staszewski et al. 2002). La torerancia era más alta en el grupo del

tenofovir, sobre todo con respecto a la polineuropatia y redistribución de grasa. Esto es consistente con los datos in vitro, que muestran que la fosforilación del tenofovir tiene una afinidad baja por las polimerasas de las mitocondrias (Suo 1998).
A pesar de todos los informes positivos, los datos a largo plazo del uso de tenofovir no están todavía disponibles. En la combinación con ddI, aumentan los niveles de ddI lo que podría dar lugar a un aumento en la toxicidad (Kearney et al. 2002); una reducción de la dosis diaria de ddI a 250 el mg es probablemente necesaria. Por otro lado, debido a que el tenofovir se elimina renalmente, las interacciones con substancias metabolizadas en el hígado son raras. A largo plazo, la posibilidad de nefrotoxicidad acumulada debe ser esclarecida.

Eficacia- ¿Cuál NRTI es mejor como base?
Trad. Dra. Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Los esquemas clásicos de TAVAA, contienen dos análogos de nucleósidos como el "eje" de tratamiento. Durante muchos años, los numerosos estudios, sobre todo antes de la introducción de PIs y NNRTIs, se concentraron en la combinación óptima de dos análogos de nucleósidos.
No hay probablemente ninguna gran diferencia. Aunque los datos han sido contradictorios, esto es probablemente debido a que los estudios plantean situaciones diferentes y frecuentemente son poblaciones heterogéneas de pacientes. Allí sólo parece ser existir un acuerdo general en el que las combinaciones menos potentes de NRTIs contienen ddC. Un meta-análisis de algunos estudios aleatorizados ha mostrado que AZT+ddI es más potente que AZT+ddC (HTCG 1999). De manera semejante, los pacientes que recibieron el pretratamiento con monoterapia, AZT+3TC era superior a AZT+ddC (Bartlett et al. 1996).

¿AZT+3TC o d4T+ddI?
Ahora hay muchos datos disponibles para comparar la mayoría de las combinaciones frecuentes AZT+3TC y D4T+ddI. En el ensayo francés Albi (French Albi trial), D4T+ddI era claramente más eficaz que AZT+3TC. Sin embargo, después se mostró que D4T+ddI fue la causa significativamante más frecuente de lipoatrofia (Molina et al. 1999, el Chene et al. 2002) y trajo como consecuencia el fracaso de D4T+ddI; se encontró que la resistencia de AZT podía ser igual o mayor que con AZT+3TC (Picard et al. 2001). La combinación con el indinavir también mostró una tendencia positiva a favor de D4T+ddI sobre AZT+3TC (Eron et al. 2000).
Estos resultados, sin embargo, no eran confirmados en otro estudio (Carr et al. 2000). De forma similar, no se encontró diferencia en la eficacia entre D4T+ddI, AZT+3TC y d4T+3TC, y sí en la combinación con nevirapina o indinavir (Foudraine et al. 1998, Squire et al. 2000, French et al. 2002).
Aunque ACTG 384, el último gran estudio que trata con este problema tiene que ser completado todavía, el péndulo parece haber girado a favor de AZT+3TC. El

resultado preliminar, presentado recientemente a la Conferencia Mundial del SIDA en Barcelona (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002), estaba confundiendo: AZT+3TC es virologicamente superior a D4T+ddI, aunque sólo en la combinación con el efavirenz; una combinación con el nelfinavir no muestra un mayor beneficio. Aún queda por darse una posible explicación respecto a ello.

Resumen de NRTIs como base o eje

En la actualidad, los resultados de estudios de eficacia permanecen inconclusos y no proveen opciones para escoger una combinación sobre otra. El tratamiento puede adaptarse así a las necesidades particulares de cada paciente.
La opción de una de las tres combinaciones AZT+3TC, AZT+ddI o d4T+3TC casi siempre es apropiada. En vista de los estudios recientes sobre acidosis láctica y lipoatrofia, la combinación de D4T+ddI debe ser considerada cuidadosamente y debe supervisarse.

Otras combinaciones como AZT+ABC, d4T+ABC, ABC+3TC, o ddI+3TC también parecen aceptables, pero también no están apoyadas por los resultados clínicos. ddI+3TC también puede producir resultados menos favorables que AZT+3TC o d4T+3TC, como se sugirió en el studio ACTG 306 (Kuritzkes et al. 1999).
Las combinaciones como AZT+d4T, ddC+3TC, d4T+ddC y ddI+ddC definitivamente deben evitarse. También se ha mostrado que el cambio constante del eje de NRTIs con la meta de prevenir el desarrollo de resistencias no tiene un efecto favorable y probablemente sólo confunde al paciente (Molina et al. 1999).

Inhibidores de la transcriptasa reversa no-nucleósidos (NNRTIs)
Trad. Dra.Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Mecanismo de acción y eficacia
Como con los análogos de nucleósidos, la enzima designada de los NNRTIs es la transcriptasa reversa. Se describieron los primeros NNRTIs en 1990. En contraste con el NRTIs, ellos no son "falsos" bloques, sino que ligan directamente y de forma no competitiva a la enzima, en una posición proxima al sitio del substrato obligatorio para los nucleósidos. Los complejo resultante bloquea el sitio de unión de la transcriptasa reversa, que puede entonces unir menos nucleósidos y la velocidad de la polimerización se reduce significativamente. En contraste con los NRTIs, los NNRTIs no requieren activarse dentro de la célula.
Los tres NNRTIs actualmente disponibles - nevirapina, delavirdina y efavirenz - se introdujeron entre 1996 y 1998. Tienen una limitada potencia como agentes individuaoles y en un inicio fueron vistos escépticamente. Aunque estudios como el ensayo INCAS o el protocolo 0021II demostraron claramente la superioridad del triple esquema con nevirapina o delavirdina al ser comparado con la doble esquema de nucleósidos (Conway et al. 2000), la "grandiosidad" del los NNRTIs era bastante

vacilante, y no recibió la atención de los medios de comunicación como sucedió con los PIs.
Desde entonces, grandes estudios aleatorizados y de cohorte han demostrado que los NNRTIs son sumamente eficaces en combinación con los análogos de nucleósidos. La potencia inmunológica y virológica de los NNRTIs es por lo menos equivalente a la de los PIs (Friedl et al. 2001, Staszewski et al. 1999, Torre et al. 2001). En contraste con los PIs, el efecto clínico no ha sido todavía probado. No obstante, la simple dosificación y la buena tolerancia, han logrado que nevirapina y efavirenz sean componentes importantes de los esquemas del TAVAA y que frecuentemente, son clasificados como mejores que los PIs. Mientras los fabricantes de nevirapina y efavirenz compiten por la dominación del mercado, delavirdina ha perdido importancia (una situación que es improbable cambiar).
Actualmente, ningún estudio proporciona evidencia clara que un NNRTI es más potente que otro. Un pequeño estudio aleatorizado de España no demostró diferencias significativas entre nevirapina y efavirenz. Sin embargo, varias cohortes indican la superioridad de efavirenz. En un estudio italiano, el fracaso del tratamiento con nevirapina era 2.08 veces mayor que con efavirenz (Cozzi-Lepri et al. 2002), y en el estudio de euro-SIDA este factor era de 1.75 (Phillips et al. 2001). Deben interpretarse estos análisis con cautela, ya que los grupos estudiados son sumamente heterogéneos. Esto fue recientemente subrayado por los resultados tan esperados del estudio 2NN (el estudio de doble no nucleósido). El estudio 2NN es el primer protocolo aleatorizado a gran escala que compara los esquemas de TAVAA que tienen nevirapina y efavirenz en pacientes vírgenes al tratamiento. El protocolo mostró que la eficacia virológica e inmunológica de nevirapina y efavirenz después de 48 semanas, era similar. Sin embargo, ambos fármacos tienen efectos adversos distintivos que deben ser tomados en cuenta al escoger uno de los dos. En nuestra experiencia, nevirapina es tan efectiva como efavirenz. Por ejemplo: de 42 tratamientos con NRTI solo, en pacientes que han recibido el nevirapina más dos análogos de nucleósidos en los últimos tres años, sólo seis no lograron una carga viral <50 copias/ml (=14%, datos inéditos). Tres pacientes tenían que discontinuar nevirapina debido a los efectos secundarios; los otros tienen aceptación cuestionable.
En el caso de ambos NNRTIs, la eficacia y la toxicidad probablemente se correlacionan con los niveles plasmáticos (Veldkamp et al. 2001, el Marzolini et al. 2001, González et al. 2002). Nevirapina y efavirenz son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (Miller et al. 1997). Nevirapina es un inductor, mientras que efavirenz es tanto un inductor como inhibidor de la isoenzima del citocromo P450. La combinación de efavirenz con saquinavir o lopinavir puede causar fuerte interacción, por lo que se requiere ajustar las dosis.

Agentes individuales: características especiales y problemas

El problema más significante con los NNRTIs es la resistencia, con un riesgo alto de resistencias cruzadas. Una sola mutación puntual en la posición 103 (K103N) del

sitio hidrofóbico de unión es suficiente para eliminar una familia entera de fármacos. Las mutaciones puntuales pueden ocurrir muy rápidamente. Se han descrito resistencias transmitidas maternalmente en madres que han tomados nevirapina de manera profiláctica una sola vez durante el parto(Eshleman et al. 2002). Aunque los esquemas que contienen NNRTI son vulnerables, el esperar por mucho tiempo para hacer el cambio del tratamiento durante la insuficiente supresión de la carga viral, seguramente trae como resultado más resistencia.
Los efectos secundarios de nevirapina y efavirenz son bastante diferentes, y deben ser considerados al escoger un esquema.

Nevirapina (Viramune®) fue el primer NNRTI autorizado. En raras ocasiones, puede causar hepatotoxicidad grave. Para prevenir reacciones alérgicas, el esquema de dosificación actualmente recomendado es 200 mg dos veces al día durante 2 semanas, seguido por 200 mg dos veces al día. Durante las primeras 8 semanas, se recomienda la revisión quincenal con pruebas de funcionamiento hepático. El rash se presenta en el 15-20% de los casos y llega a ser tan importante como para suspender su uso en el 7% de los casos (Miller et al. 1997). En el caso de rash aislado o elevación de transaminasas aislada (más de cinco veces por encima del límite superior alto), el tratamiento puede ser continuado normalmente. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse en el caso de rash con ligera elevación de las transaminasas igual o mayor a 2 veces de lo normal. Los pacientes con la hepatitis crónica tienen probablemente mayor riesgo (Sulkowski et al. 2000). Esto parece estar en relación con los niveles plasmáticos del fármaco (Gonzalez et al. 2002). Es importante hacer hincapié, que la toxicidad hepática puede ocurrir incluso después de varios meses (Sulkowski et al. 2002).
En contraste, nevirapina tiene un buen efecto sobre el perfil de lípidos. En el estudio Atlantic en el que nevirapina fue probado contra lamivudina e indinavir, usando como base, en todos los grupos, d4T+ddI, aquellos que recibieron nevirapina mostraron cambios favorables en el perfil de lípidos(Van der Valk et al. 2001). También se demostró en el estudio español de Lipnefa un aumento de HDL (Fisac et al. 2002) lo que indudablemente es un efecto positivo. Faltará ver que tanta relevancia clínica tiene esto.

Efavirenz (Sustiva®) fue el tercer NNRTI en ser aprobado y el primero con el que fue demostrado que los NNRTIs son tan eficaces como los PIs (Staszewski et al. 1999). La vida media larga permite su uso una sola vez al día. Con la aprobación de una nueva cápsula de 600 mg, la dosificación se ha reducido a una sola cápsula al día.
Efavirenz puede causar efectos colaterales leves a nivel de SNC por lo que debe tomarse por la tarde. Estos alteraciones por lo general incluyen mareo y somnolencia matutina; también puede haber pesadillas. Los efectos secundarios estan probablemente relacionados con los niveles plasmaticos (Marzolini et al. 2001). En un estudio se reporta que después de cuatro semanas de tratamiento con efavirenz, el 66% de los pacientes se quejaron de mareo, 48% de sueños anormales, 37% de somnolencia y 35% de insomnio. Aunque estos síntomas

parecen resolverse al continuar tratamiento (las frecuencias de estas quejas a 24 semanas eran sólo 13%, 18%, 13% y 7%, respectivamente), debe advertirse a los pacientes acerca de estos efectos secundarios (Fumaz et al. 2002). Hasta la fecha se sabe poco sobre sus efectos al manejar. Nosotros recomendamos que no se prescriba efavirenz a los pacientes durante los periodos de examen, a pilotos u operadores de grúas. Los pacientes con alteraciones en la concentración deben evitar las actividades potencialmente riesgosas como manejar u operar maquinaria pesada (vea la indicación impresa en el paquete). Efavirenz está contraindicado en el embarazo. Los lípidos no se ven favorecidos como en el caso de nevirapina (Hoffmann et al. 2000), pero la hepatotoxicidad es menos frecuente.

Delavirdina (Rescriptor®): Debido a la gran cantidad de pastillas y a que debe tomarse tres veces por dia, delavirdina en la actualidad se prescribe en muy pocas ocasiones, aunque es probable que sea tan eficaz como nevirapina y efavirenz (Word et al. 1999, Conway 2000). Su uso debe ser considerado cuidadosamente. En 1999, en Europa, su aprobación fue rechazada debido a que no existía información suficiente.

Los inhibidores de proteasa (PIs)
Trad. Dra. Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Mecanismo de acción y eficacia
Las proteasas del VIH cortan los enlaces virales de las poliproteínas gag-pol en pequeñas subunidades funcionales. La inhibición de las proteasas, previene el corte y la maduración lo que da lugar a la liberación de partículas virales que son incapaces de infectar nuevas células. Con el conocimiento de la estructura molecular de las proteasas codificada por el virus, los primeros inhibidores del proteasas se diseñaron a principio de los años noventa; estas substancias se modificaron de tal manera que encajan exactamente en el sitio enzimático activo de la proteasa del VIH (revision detallada: Deeks 1997, Somadossi 1999, Eron 2001).
Desde 1995, los inhibidores de proteasas han revolucionado el tratamiento de la infección por VIH. Por lo menos tres grandes estudios con fines clínicos demostraron la eficacia de indinavir, ritonavir y saquinavir (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). Aún cuando en los años recientes los PIs han demostrado tener una serie de inconvenientes, ellos siguen siendo un componente escencial del TAVAA, sobre todo para los pacientes que ya han recibido tratamiento.
Como con los NNRTIs, ha habido intensa competencia de la industria farmacéutica para establecer qué PI tiene la mayor eficacia. Los estudios comparativos sin embargo, no han demostrado superioridad clara entre uno u otro.
Dos excepciones tienen que ser mencionadas: el saquinavir-HGC de cápsula de gel duro y ritonavir. Un gran análisis retrospectivo ha mostrado el beneficio relativo de indinavir al ser comparado con saquinavir-HGC. Había significativamente menor fracaso virológico en pacientes que toman indinavir (Fätkenheuer et al. 1997). En la

cohorte de Euro-SIDA había un beneficio clínico de indinavir al ser comparado con las cápsulas de gel duro de saquinavir (Kirk et al. 2001). Saquinavir, posteriormente fue "rescatado" por su efecto como potenciador o booster(vea debajo), pero también por el desarrollo de cápsulas de gel suaves con mejor absorción. Un estudio pequeño, aleatorizado no mostró ninguna diferencia entre el indinavir, saquinavir de cápsula de gel suave, ritonavir, nelfinavir y amprenavir, cuando se combinó con abacavir (McMahon et al. 2001).
El estudio CHEESE no encontró ninguna diferencia entre el saquinavir-SGC e indinavir (Cohen et al. 1999).
En el caso de ritonavir, el problema principal es la pobre tolerancia que este tiene. En un ensayo abierto aleatorizado con tres grupos, aunque no pudieron demostrarse grandes diferencias entre ritonavir/saquinavir y esquemas con indinavir, había una tendencia desfavorable para los pacientes con ritonavir, debido, no al fracaso virológico sino, por la frecuente interrupción debido los efectos secundarios (Katzenstein et al. 2000).
Los esquemas de PIs potenciados, son presumiblemente más eficaces. Lopinavir/r en combinación con d4T/3TC mostró mayor eficacia para reducir la carga viral que un esquema de TAVAA con nelfinavir. Después de un año en el estudio doble-ciego M98-863, 67% contra 52% tenían carga viral menor a 50 copias/ml (Walmsley et al. 2002).

Agentes individuales: Los características especiales y problemas

Además de los efectos gastrointestinales y la gran cantidad de pastillas, todos los PIs usados en el tratamiento a largo plazo pueden estar relacionados con la presencia de lipodistrofia y dislipidemia (vea el capítulo en lipodistrofia; repase en Graham 2000). Pequeños estudios aleatorizados han mostrado que la elevación de los niveles de lípidos es más pronunciada en los esquemas que contienen ritonavir más que con saquinavir o nelfinavir (Roge et al. 2001, Wensing et al. 2001). Puede haber, además, interacciones medicamentosas significativas con el ritonavir y los esquemas potenciados. La presencia de disfunción sexual también se ha atribuido a los PIs (Schrooten et al. 2001), aunque los resultados no son concluyentes (Lallemand et al. 2002).
Hay un alto grado de resistencia cruzada entre los inhibidores de proteasa, que incluso fue descrita antes de que los PIs entraran al mercado (Condra et al. 1995; también vea el capítulo la prueba de resistencia de VIH). Todas los PIs son inhibidores del sistema de CYP3A4 e interactúan con otros fármacos. Ritonavir es por mucho el inhibidor más fuerte, saquinavir probablemente el más débil.

Amprenavir (Agenerase®) no esta autorizado para el tratamiento inicial. Es un PI poco difundido. La sustancia en la actualidad es escasamente aceptada debido a la gran cantidad de tabletas, (8x2). Dentro de los principales efectos adversos se incluyen las alteraciones gastrointestinales y, en contraste con otras PIs, el rash ocasional. Aún tiene que demostrarse si la incidencia de lipodistrofia y dislipidemia

es menor que con otros PIs (Noble et al. 2000). El perfil de resistencia de la droga es particularmente interesante, ya que solo se sobrepone parcialmente a otros PIs. Se espera que Agenerase® sea retirado del mercado en cuanto el fos-amprenavir este disponible. Esto podría dar lugar a que lopinavir quede a la cabeza en el tratamiento de salvamento.

Indinavir (Crixivan®) ha demostrado ser un PI muy eficaz en numerosos estudios; probablemente es el más extensamente probado (Gulick et al. 1997, Hammer et al. 1997). La gran cantidad de datos son actualmente el argumento más importante a favor de este fármaco. Su poca afinidad por la unión a proteínas (60%) parece permitir una mejor penetración en el SNC que otros PIs (Martin et al. 1999). Aún falta por verse sii esto es clínicamente significativo.
Existen, sin embargo, varios problemas asociados con el indinavir. Primero, causa nefrolitiasis en aproximadamente 5-10% de pacientes y por lo tanto requiere de una adecuada hidratación (por lo menos 1.5 litros diariamente). Los pacientes con antecedente de nefrolitiasis o insuficiencia renal no deben recibir indinavir. Segundo, en la forma no potenciada, el indinavir debe tomarse tres veces por día, en ayuno, lo cual es actualmente inaceptable. Finalmente, la concentración inhibitoria mínima se alcanza en 8 horas posteriores a su administración.
La dosis de 2 veces al dia no es posible. En un protocolo en el cual se utilizan 2 x 1200 mg de indinavir (3 tabletas dos veces al día), en 87 los pacientes incluidos, tuvo que suspenderse debido a que hubo 36% contra 9% de fracasos al tratamiento en el grupo del estudio con la dosis de 2 veces al día (Haas et al. 2000). Por esta razón, el indinavir está usándose cada vez más combinado ritonavir como potenciador o booster. Sin embargo, esta “potenciación” puede presentar algunas alteraciones debido a los efectos adversos (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002). En el protocolo MaxCmin1 la tasa de abandono fue claramente mayor en el grupo con indinavir que en el grupo de pacientes que recibían saquinavir (Gerstoft et al. 2002). Existen frecuentemente efectos mucocutáneos adversos que recuerdan a los del ácido retinóico: alopecia, piel seca, labios secos y uñas enterradas. Algunos pacientes también pueden desarrollar hiperbilirrubinemia asintomática.

Lopinavir/Ritonavir (Lopinavir/r, Kaletra®) es el más nuevo PI y el primero contener una dosis fija potenciada de ritonavir el cual puede aumentar las concentraciones de lopinavir por más de 100 veces (Sham et al. 1998). Lopinavir tiene la barrera genética más alta de todos los PIs (se requieren 6-8 mutaciones de resistencia a PI acumuladas para que fracase el tratamiento), y tiene una eficacia sorprendente en la terapia de salvamento. Sin embargo, su uso en el tratamiento temprano es polémico y en la actualidad tampoco se ha demostrado si el lopinavir es el PI más eficaz para los pacientes vírgenes a tratamiento. Es probablemente superior al nelfinavir (y también al atazanavir), pero aún no hay ningún dato para los PIs como el indinavir, saquinavir o amprenavir. La dislipidemia parece ser un problema significativo durante el tratamiento con lopinavir.

Nelfinavir (Viracept®) fue el cuarto PI en ser puesto en el mercado y era durante mucho tiempo una de los PIs más frecuentemente usadas. Aunque también esta autorizada la dosis de 3 x 3 cápsulas, el nelfinavir puede tomarse dos veces diario en la dosis de 2 x 5 cápsulas. Si se potencia con ritonavir, esto no da lugar a mejoría significativa en los niveles plasmáticos.
El efecto secundario más frecuente de nelfinavir es la diarrea que puede ser un tanto grave. La potencia antiretroviral de nelfinavir es más débil que la de de otros PIs potenciados (Walmsley et al. 2002). En el estudio 511 Agouron que llevó a autorizar el producto, 61% de los pacientes (con un con tratamiento eje de AZT+ 3TC) mostraron, después de 48 semanas, niveles sanguíneos de menos de 50 copias/ml (Saag et al. 2001). La sustancia tiene un perfil de resistencia bueno. La mutación primaria D30N para el nelfinavir reduce la capacidad viral (Martinez et al. 1999) y no influye en la eficacia de otras PIs. Desgraciadamente, otras mutaciones de manera contrastante pueden comprometer el éxito de futuros esquemas, lo cual ocurre frecuentemente. Se está desarrollando una nueva formulación que permite la reducción a 2 x 2 cápsulas diarias a fin de poder revertir la tendencia negativa en las ventas de nelfinavir debido a la fuerte competencia que existe.

Ritonavir (Norvir®) fue el primer PI eficaz aprobado por estudios clínicos (Cameron et al. 1998). Debido a su poca tolerancia (transtornos gastrointestinales, parestesias peribucales), el ritonavir generalmente no se utiliza solo. Sin embargo, cuando se utiliza para potenciar el efecto de otros inhibidores de proteasa, la dosis del ritonavir puede ser reducida a 2 x 100 mg, con lo que mejora la tolerancia. Ritonavir es un inhibidor potente de la vía del citocromo P450 con un gran potencial de interacción con otros fármacos; es así, que está contraindicada la administración concomitante de otros fármacos. Las alteraciones metabólicos son probablemente más frecuentes que con otros PIs. Debe ser usado con cautela en pacientes con función hepática dañada. Es importante informar a los pacientes que las cápsulas de ritonavir, deben guardarse a bajas temperaturas, lo cual puede volverse un problema si se piensa realizar un viaje largo.

Saquinavir (Invirase® y Fortovase®) es el único PI que está disponible en dos formulaciones: una cápsula de gel dura (Invirase® o saquinavir-HGC) y una cápsula de gel suave (Fortovase® o saquinavir-SGC). Las cápsulas de gel suaves tienen una biodisponibilidad mejorada y por consiguiente una actividad antiviral superior que fue demostrada en un estudio piloto en los pacientes vírgenes a tratamiento (Mitsuyasu et al. 1998). Sin embargo, en la era del sinergismo o potenciación con el ritonavir, esta distinción es probablemente lo menos relevante.
Saquinavir fue el primer PI en ser autorizado en diciembre de 1995 para la terapia de VIH. Aunque de manera aislada pueden ocurrir efectos secundarios graves, las principales reacciones adversas son de tipo gastrointestinal relativamente leves y son más frecuentes con las cápsulas de gel suaves (Kurowski et al. 2002). Saquinavir se tolera bien. En el ensayo MaxCmin1, la proporción de abandono fue significativamente menor que cuando se comparó con el grupo del indinavir (Gerstoft et al. 2002).

¿Por qué reforzar o potenciar los esquemas de PI?
Trad. Dra. Guadalupe Espitia / Dr. Ricardo Vega

Ritonavir es un inhibidor muy potente de la isoenzima 3A4, una subunidad del del sistema enzimático citocromo P 450, y las dosis pequeñas de ritonavir tienen la ventaja de aumentar los niveles en plasma de casi todos los PIs (Kempf et al. 1997). De hecho, nelfinavir es la único fármaco en el cual no está recomendado el refuerzo con ritonavir debido a que los niveles en plasma no se incrementan significativamente (Kurowski et al. 2002).
La interacción entre el ritonavir y otros PIs simplifican el esquema diario reduciendo el número de tabletas diarias. Algunos PIs pueden usarse en los esquemas de dos veces al día. Ensayos recientes están investigando la posibilidad de dosificarse una vez diariamente. El refuerzo o potenciación trata de intensificar el tratamiento; debido a los niveles plasmáticos elevados, el reforzar o potenciar indinavir o amprenavir parece ser eficaz contra lls cepas de virus resistentes (Condra et al. 2000).
Hay, sin embargo, un grado alto de variabilidad en los niveles plasmáticos de los antirretrovirales en los individuos con estos esquemas. Se recomienda vigilar estrechamente los niveles terapéuticos (Buerger et al. 2002). Además de lograr niveles elevados de los fármacos al ser potenciados, lo que previene la caída en los niveles plasmáticos por debajo de la concentración mínima inhibitoria, ritonavir también aumenta el nivel máxico lo que puede precipitar efectos secundarios.

Saquinavir/ritonavir es la combinación de refuerzo o potenciación más estudiada. Debido a la baja biodisponibilidad oral de saquinavir, esta combinación se probó en las primeras etapas de investigación.
Los niveles plasmáticos de saquinavi pueden ser incrementados hasta 20 veces por el ritonavir. Los estudios han mostrado que la combinación 400/400 (= 400 saquinavir del mg más 400 ritonavir del mg, ambos dos veces diariamente) es virologicamente la más eficaz (Cameron et al. 1999). En pacientes que ya toman el saquinavir, el refuerzo puede tener sólo efectos moderados (Smith et al. 2001). El reforzar saquinavir en la combinación de 1000/100 es bien tolerado y ha sido recientemente autorizada.
Al combinar el saquinavir, vale la pena considerar utilizar Invirase® en lugar de Fortovase®. En un estudio recientemente publicado (Kurowski et al. 2002), los niveles de saquinavir reforzado eran aún más altos para Invirase® que también ses bien tolerado con respecto a las quejas gastrointestinales comparado con Fortovase®. Invirase® es casi dos veces más caro que Fortovase® - un problema que el fabricante Hoffmann-La Roche tendrán que evaluar en un futuro cercano, si, como es de esperarse, viene la presión por parte de los grupos de pacientes.
La combinación de indinavir/ritonavir también está bien investigada. Existe adecuada información farmacocinética para la dosis 800/100 (Vanl Heeswijk et al. 1999). En un estudio piloto más pequeño con esta combinación, sin embargo, los resultados mostraron nefrolitiasis en 19/57 pacientes (Voigt et al. 2001). La dosis 400/400 induce, probablemente, menos efectos colaterales sobre la función renal.

La combinación de indinavir/ritonavir parece estar asociada con un incremento en el riesgo de efectos secundarios. En los estudios como BEST o NICE, el cambiar de indinavir al indinavir/ritonavir parece estar asociado a un mayor riesgo de efectos adversos y abandono (Gatell et al. 2000, el Harley et al. 2001, el Shulman et al. 2002).

Lopinavir/ritonavir es a la fecha la único tratamiento reforzado fijo disponible en una cápsula (vea anteriormente). Existe buena información para el amprenavir/ritonavir, sobre todo para la terapia de rescate (Condra 2000, Duval et al. 2002). En el 2002, la FDA aprobó la dosis de una vez al día para esta combinación.

Tabla 2.2: esquemas reforzados de PIs

	Dosis en mg	**Tabletas/dia**	**Comentarios**
Saquinavir/ Ritonavir	2 x 1000/100	2 x 6	Oficialmente autorizada para el inicio
Saquinavir/ Ritonavir	2 x 400/400	2 x 6	Buena eficacia, pero con muchos efectos secundarios.
Indinavir/ Ritonavir	2 x 800/100	2 x 3	Índice alto de nefrolitiasis (?)
Indinavir/ Ritonavir	2 x 400/400	2 x 5	Buenos reportes farmacocinéticos
Lopinavir/ Ritonavir	2 x 400/100	2 x 3	Única combinación mezclada en una sola cápsula.
Nelfinavir/ Ritonavir			No se recomienda
Saquinavir/ Nelfinavir	3 x 600/750	3 x 6	Únicamente se ha documentado efecto amplificado en combinación con ritonavir, pero son muchas tabletas tres veces al día
Amprenavir/ Ritonavir	2 x 600/100	2 x 5	Aprobado por la FDA

Las combinaciones de PIs reforzadas son probablemente equivalentes con respecto a la potencia anti-VIH, aunque todavía no hay información clínica suficiente. En el ensayo aleatorizado MaxCmin1, la eficacia de saquinavir e indinavir era comparable. La proporción de abandon en el grupo de indinavir era significativamente más alta, y era probablemente debido a una incidencia más alta de efectos secundarios (Gerstoft et al. 2002). Se espera que pronto se puedan publicar los resultados de un segundo estudio, el MaxCmin2 en que se escogieron de manera aleatorizada los pacientes vírgenes a t tratamiento y no, para recibir saquinavir/ritonavir o lopinavir/r. Los análisis preeliminares han mostrado que ambas combinaciones tienen buena eficacia y no muestran diferencia (Dragstedt et al. 2002). Se espera la publicación de los resultados finales para el cuarto trimestre del 2003.

Los niveles plasmáticos de los PIs reforzados o potenciados parecen disminuir con la duración del tratamiento. Después de 10 meses, los niveles de saquinavir habían caído por abajo del 40% en 6 pacientes (Gisolf et al 2000), por lo tanto deben supervisarse los niveles de las los esquemas reforzados sobre todo en pacientes con enfermedad hepática subyacente, ya que la magnitud de la interacción es imprevisible y se deben ajustar las dosis.

Referencias de NRTIs, NNRTIs, PI

1.Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 125: 161-72. http://amedeo.com/lit.php?id=8686973

2Bernasconi E, Boubaker K, Junghans C, et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:50-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12352150

Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 237-44. http://amedeo.com/lit.php?id=11464142

3Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of ART-related lipodystrophy. Lancet 1999, 354:1112-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10509516

Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Inf Dis 2002, 15: 17-22.

Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772

Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827

Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS 2000, 14: 1171-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10894281

Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288:207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385

Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2002, 34: 649-57. http://amedeo.com/lit.php?id=11810598

Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371

Condra JH, Petropoulos CJ, Ziermann R, et al. Drug resistance and predicted virologic responses to HIV type 1 protease inhibitor therapy. J Infect Dis 2000, 182: 758-65. http://amedeo.com/lit.php?id=10950769

Condra JH, Schleif WA, Blahy OM, et al. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. Nature 1995, 374:569-71. http://amedeo.com/lit.php?id=7700387

Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis. 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897

Cozzi-Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naive Antiretrovirals (I.Co.N.A.) study. J Infect Dis 2002, 185: 1062-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11930316
Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997, 277: 145-53. http://amedeo.com/lit.php?id=8990341
Dragstedt UB, Gerstoft J, Youle M. The interim analysis of a phase IV randomised, open-label, multicentre trial to evaluate the safety and efficacy of lopinavir/ritonavir (400mg/100mg bid) versus saquinavir/ritonavir (1000mg/100mg bid) in adult HIV-1 infected patients. Abstract 14.5, 6th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2002, Glasgow, Scotland
Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381
Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647
Eron JJ JR. HIV-1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S160-70. http://amedeo.com/lit.php?id=10860901
Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine resistance after single dose prophylaxis. AIDS Rev 2002, 4:59-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12152519
Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. AIDS 1997, 11:F113-6. http://amedeo.com/lit.php?id=9386799
Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569-77.http://amedeo.com/lit.php?id=11873000
Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to abacavir, efavirenz or nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Foudraine NA, de Jong JJ, Weverling J, et al. An open randomized controlled trial of zidovudine plus lamivudine versus stavudine plus lamivudine. AIDS 1998, 12: 1513-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9727573
French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. HIV Clin Trials 2002, 3:177-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12032876

Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15: 1793-800. http://amedeo.com/lit.php?id=11579241
Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:244-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11873073
Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body habitus changes and metabolic alterations in protease inhibitor-naive HIV-1-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 21-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11782586
Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of ART. AIDS 2000, 14:2723-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11125891
Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. AIDS 2000, 14: 801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10839587
Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16:290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25 Suppl 1: S4-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11126425
Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228
Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul. N Engl J Med 1996, 335:1081-90. http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
Harley W, DeJeus E, Pistole M, et al. A 24-week randomized, controlled, open-label evaluation of adherence and convenience of continuing indinavir versus switching to

ritonavir/indinavir 400/400 mg bid. Abstract 334, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=198
Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001, 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959
Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182: 321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616
Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262
HIV Trialists' Collaborative Group. Zidovudine, didanosine, and zalcitabine in the treatment of HIV infection: meta-analyses of the randomised evidence. Lancet 1999, 353: 2014-25. http://amedeo.com/lit.php?id=10376616
Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI to Efavirenz switch effect on lipids in HIV-positive patients. Abstract WePeB4185, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
John M, James I, McKinnon E, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine and/or a protease inhibitor to Zidovudine/Lamivudine/Abacavir to prevent or reverse lipoatrophy: 48-week data. Abstract 700, 9th CROI 2002, Seattle. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13277.htm
John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking ART. AIDS 2001, 15: 717-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686
Kahn JO, Lagakos SW, Richman DD, et al. A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in HIV infection. N Engl J Med 1992, 327:581-7. http://amedeo.com/lit.php?id=1353607
Katzenstein TL, Kirk O, Pedersen C, et al. The danish protease inhibitor study: a randomized study comparing the virological efficacy of 3 protease inhibitor-containing regimens for the treatment of HIV type 1 infection. J Infect Dis 2000, 182: 744-50. http://amedeo.com/lit.php?id=10950767
Kearney BP, Damle B, Plummer A, et al. Pharmacokinetic evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine. Abstract 9026, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009
Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982
Kuritzkes DR, Marschner I, Johnson VA, et al. Lamivudine in combination with zidovudine, stavudine, or didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS 1999, 13: 685-94. http://amedeo.com/lit.php?id=10397563

Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, et al. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. Clin Pharmacol Ther 2002, 72:123-32.
http://amedeo.com/lit.php?id=12189359
Kurowski M, Kaeser B, Sawyer A, Popescu M, Mrozikiewicz A. Low-dose ritonavir moderately enhances nelfinavir exposure. Clin Pharmacol Ther 2002, 72:123-32.
http://amedeo.com/lit.php?id=12189359
Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm
Lafeuillade A, Poggi C, Djediouane A,. A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. Antivir Ther 1997, 2: 219-27.
http://amedeo.com/lit.php?id=11327441
Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozenbaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving HAART combinations with and without protease inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 30: 187-90.
http://amedeo.com/lit.php?id=12045681
Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582
Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system. Abstract LB14, 9th CROI 2002, Seattle, USA
http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14036.htm
Martin C, Sonnerborg A, Svensson JO, Stahle L. Indinavir-based treatment of HIV-1 infected patients: efficacy in the central nervous system. AIDS 1999, 13: 1227-32.
http://amedeo.com/lit.php?id=10416527
Martinez-Picado X, Savara A, Sutton L, D'Aquila R. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV-1. J Virol 1999, 73: 3744-3752.
Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
Mauss S, Corzillius M, Wolf E, et al. Risk factors for the HIV-associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. HIV Med 2002, 3:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=12059951
McComsey G, Lonergan T, Fisher R, et al. Improvements in lipoatrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. Abstract 701, 9th CROI 2002, Seattle.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/12662.htm
McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2001, 6:105-14.
http://amedeo.com/lit.php?id=11491415

Miller KD, Cameron M, Wood LV, et al. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000, 133:192-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10906833
Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361
Miller V, Staszewski S, Boucher CAB, Phair JP. Clinical experience with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. AIDS 1997, 11 (suppl A): S157-164.
Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9708399
Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000; 30: 198-200. http://amedeo.com/lit.php?id=10619755
Molina JM, Chene G, Ferchal F, et al. The ALBI trial: a randomized controlled trial comparing stavudine plus didanosine with zidovudine plus lamivudine and a regimen alternating both combinations in previously untreated patients infected with HIV. J Infect Dis 1999, 180: 351-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10395849
Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10737427
Moyle GJ, Gazzard BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. Antivir Ther 1998, 3: 125-37. http://amedeo.com/lit.php?id=10682130
Noble S, Goa KL. Amprenavir: a review of its clinical potential in patients with HIV infection. Drugs 2000, 60:1383-410. http://amedeo.com/lit.php?id=11152018
Nunez M, Soriano V, Martin-Carbonero L, et al. SENC trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. HIV Clin Trials 2002; 3:186-94.
Phillips AN, Pradier C, Lazzarin A, et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. AIDS 2001;15:2385-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11740189
Picard V, Angelini E, Maillard A, et al. Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine. J Infect Dis 2001, 184:781-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11517441
Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med 2001, 344:984-96.
Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22: 260-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10770346
Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, et al. Anti-HIV activity and cellular metabolism of a potential prodrug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropyloxymethylcarbonyl)PMPA.

Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:612-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9517941
Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Roge BT, Katzenstein TL, Gerstoft J. Comparison of P-triglyceride levels among patients with HIV on randomized treatment with ritonavir, indinavir or ritonavir/saquinavir. Scand J Infect Dis 2001, 33:306-11. http://amedeo.com/lit.php?id=11345223
Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001, 15:1971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11600825
Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491
Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing HAART. AIDS 2001, 15: 1019-23. http://amedeo.com/lit.php?id=11399984
Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002, 3:361-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12407485
Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Sham HL, Kempf DJ, Molla A, et al. ABT-378, a highly potent inhibitor of the HIV protease. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:3218-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9835517
Shulman N, Zolopa A, Havlir D, et al. virtual inhibitory quotient predicts response to ritonavir boosting of indinavir-based therapy in HIV-infected patients with ongoing viremia. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:3907-3916. http://amedeo.com/lit.php?id=12435695
Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:97-107. http://amedeo.com/lit.php?id=11590517
Sommadossi JP. HIV protease inhibitors: pharmacologic and metabolic distinctions. AIDS 1999, 13 Suppl 1: S29-40. http://amedeo.com/lit.php?id=10546783
Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646
Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and saefty of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results.

Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain. http://hiv.net/link.php?id=216
Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505
Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.
Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185
Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283
Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975
Suo Z, Johnson KA. Selective inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by an antiviral inhibitor, (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine. J Biol Chem 1998, 273:27250-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9765248
Torre D, Tambini R, Speranza F. Nevirapine or efavirenz combined with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors compared to HAART: a meta-analysis of randomized clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2: 113-21. http://amedeo.com/lit.php?id=11590519
Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-14. http://amedeo.com/lit.php?id=11740191
Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Hoetelmans RM, et al. The steady-state plasma pharmacokinetics of indinavir alone and in combination with a low dose of ritonavir in twice daily dosing regimens in HIV-1-infected individuals. AIDS 1999, 13: F95-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10513637
Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710
Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. HIV Med 2002, 3:277-282. http://amedeo.com/lit.php?id=12444946
Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. AIDS 2001, 15:2191-3.
108. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624. 6th CROI 1999, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm

Antirretrovirales 2003-2004: Más allá del horizonte.
Trad. Dr. Ricardo S. Vega Barrientos

Esta revisión se enfoca en fármacos que se encuentran muy avanzados en su desarrollo. En vista del gran número de sustancias que actualmente han sido probadas, no podría ser completo. Algunos productos están cerca de ser autorizados y han estado disponibles a través de programas de acceso expandido. Al menos cuatro estarán casi aprobados dentro de uno a dos años: d4T XR, emtricitabina, fos-amprenavir, atazanavir. El nuevo inhibidor de fusión, T-20 ha sido aprobado en Estados Unidos en marzo del 2003.

Nuevos análogos de nucleósidos

Estavudina (Zerit®) pronto estará disponible como d4T XR (liberación prolongada) en cápsulas de un dosis por día(75mg y 100 mg). La fórmula es estable, no se acumula y parece que causa menos neuropatía probablemente debido a que tiene niveles pico más bajos. En el estudio de BMS 099, doble ciego se probó d4T XR (en combinación con lamivudina y efavirenz) contra la dosis estándar de estavudina de 2 x 40 mg por día. No se encontraron diferencias en cuanto a eficacia (CD4+ y carga viral) y seguridad (Pollard et al.2002). d4T XR fue aprobada por la FDA el 31 de diciembre del 2002.

Emtricitabina (Coviracil®, FTC) es un análogo de citidina desarrollado por Triangle. Tiene una vida media prolongada (dosificación de 200 mg una vez al día) que bioquímicamente se parece a lamivudina. Fue más eficaz que la lamivudina en los estudios realizados in vitro, sin embargo esto no ha sido probado en humanos (Delehanty, et al.1999). Su ventaja sobre lamivudina es cuestionable debido a que su eficacia se ve completamente afectada con la mutación puntual M184V. La información reciente del protocolo FTC-301 pudiera dar lugar a la aprobación del fármaco en el 2003(Saag, et al. 2002): en este estudio doble ciego aleatorizado, emtricitabina y estavudina , ambas en combinación con didanosina y efavirenz, fueron comparadas en 571 pacientes vírgenes a tratamiento . El estudio terminó después de un seguimiento promedio de 42 semanas. Después de este periodo, la probabilidad de falla virológica a un año, estimada por la curva de Kaplan-Meier , fue de 14% en el grupo de estavudina contra 6% en los pacientes que recibian emtricitabina; los investigadores consideraron que la diferencia fue lo suficientemente grande como para dar fin al protocolo. La toxicidad también fue mayor en el grupo de estavudina. En el Estudio Montana, se confirma la buena tolerabilidad de la combinación, una vez al día de emtricitabina, didanosina y efavirenz (Molina et al.2001). Se planea el desarrollo de la combinación fija de emtricitabina y tenofovir, en una sola tableta, desde que Triangle adqirió a Gilead.

DAPD (**Amdoxovir**) es un análogo de guanina desarrollado por Triangle. DAPD es convertido in vivo DXG el cual es altamente potente. Actualmente está siendo probado en estudios de fase I/II (Cobertt et al. 2001). DAPD es eficaz en contra de

virus resistentes a zidovudina /lamivudina, lo que incluye a virus con una inserción en el codón 69, lo cual les confiere multiresistencia en contra de todos los análogos de nucleósidos. En presencia de las mutaciones K65R y L74V, la sensibilidad parece estar reducida (Chong et al. 2002, Mewshaw et al. 2002). En cultivos celulares el fármaco ha tenido efectos sinérgicos con el inhibidor de fusión T-20, el cual podría ser útil en el futuro (Trembley et al. 2002). De manera satisfactoria ambdoxovir es eficaz en contra del virus de hepatitis B. Se ha observado que los reportes de posibles anormalidades en el cristalino, son menos alentadores. Aunque la asociación de DAPD es incierta aún, la FDA solicitó que este aspecto fuera analizado antes de continuiar con los protocolos.

Un vistazo al laboratorio. Los experimentos en cultivos celulares que **DEPC 817**, un nuevo análogo oral de citidina, patrocinado por BMS, con una vida media prolongada, es muy eficaz en presencia de mutaciones de resistencia asociadas al uso de zidovudina/lamivudina (Schinazi et al. 2002). Lo mismo parece ser cierto para **ACH-126,443** (Beta-L-Fd4C), un enantiomero de **DPC 817**, desarrollado por Achillion Pharmaceuticals. Este fármaco podría se utilizado en dosis única al día y tambien ser eficaz contra cepas de VIH multi-resistentes y contra virus de hepatitis B. En la actualidad se llevan a cabo estudios de fase IB con estos fármacos en pacientes infectados por VIH. Existen noticias similares para **BCH-13520**, un fármaco producido por Shire BioChem Inc. Sin embargo, en este caso se han publicado los promeros datos de mutaciones de resistencia (Q15M y la inserción en el codón 69) (Bethell et al. 2002).

MIV-301 (Alovudina, FLT), es un análogo de timidina, el cual fue inicialmente probado en los 80's pero abandonado posteriormente, debido a datos de mielotoxicidad. Los estudios con MIV-301 podrían ser retomados, ya que parece tener una excelente eficacia en contra de los virus resistentes a NRTI's (Kim et al. 2001).

Fuera de mi vista, fuera de mi mente. Los siguientes fármacos ya no so utilizados actualmente ya sea por su alta toxicidad o pobre eficacia.

Adefovir dipivoxil (Bis POM PMEA)	de Gilead Sciences
dOTC (BCH-10652)	de BioChemPharma
FddA (Beta-fluoro-ddA, Lodenosine®)	de US Bioscience
Lobucavir	de BMS.

Nuevos Análogos no-nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa.

Más que con cualquier otra clase de fármacos, la industria tiene el siguiente lema: Si no podemos crear un nuevo fármaco que sea tan eficaz contra virus resistentes a efavirenz y nevirapina, seria mejor no continuar con la investigación.

El proceso de aprobación de los fármacos, es compleja y por tanto varios de ellos han sido eliminados. aún cuando son relativamente barato desarrollarlos.
Muchos de los siguientes fármacos nunca llegarán a ser comercializados.

TMC 125 es un nuevo NNRTI de segunda generación. Es eficaz contra virus silvestres y en contra de virus con todas las mutaciones clásicas asociadas a resistencia a NNRTI (Tales como K103N, Y181C). En un estudio fase IIB, realizado en 16 pacientes con TAVAA y varias mutaciones asociadas a NNRTI, fueron tratados con 900mg TMC 125 dos veces al día por 7 días, se observó una disminución de 0.9 log de la carga viral y en algunos casos hasta 1.7 log (Gazzard et al. 2002, Sanktsing et al. 2002). Después de este momento, la carga viral continúo disminuyendo. TMC 125 fue bien tolerado, la vida media es larga y el fármaco se metaboliza en el hígado. Los primeros datos farmacocinéticos indican una interacción desfavorable con los inhibidores de proteasa (especialmente indinavir y saquinavir). Parece que este fármaco tendrá gran importancia y además tiene una gran barrera genética.

DPC 083 es un NNRTI de segunda generación que también es eficaz en contra de virus resistentes a NNRTIs. En un estudio de fase II, en el cual el fármaco fue probad en dos dosis de 100 y 200 mg por día, en pacientes con falla al tratamiento con NNRTIs (carga viral > 1000 copias / ml), 4/10 pacientes, quienes basados en el perfil de resistencia, recibieron DPC 083 como fármaco eficaz, llegaron a tener una carga viral de < de 400 copias / ml (Ruiz et al.2002). Sin embargo, los datos de este estudio fueron insatisfactorios. No hay datos sobre mutaciones de resistencia en estos pacientes y tampoco existe información relacionada con la dosis, su eficacia y los efectos adversos. En un estudio “temprano” de fase III se compararon tres diferentes dosis de DPC 083 doble ciego (50 mg, 100 mg, 200 mg) en 100 pacientes vírgenes a tratamiento y se encontró que el efecto contra virus salvajes es comparable con efavirenz. Hubo menos efectos secundarios.

GW420867X es una quinoxalina, un NNRTII de GlaxoSmithKline, el cual ha mostrado ser eficaz in vivo al combinarse con zidovudina y lamivudina (Arasteh et al. 2001). Tiene buena penetración en el SNC y es buen candidato para aser administrado una vez al día (Thomas et al. 2000). Como monoterapia, GW420867X disminuyó la carga viral 1.5 log después de 8 días, y no hay diferencia entre las distintas dosis investigadas (50 mg, 100mg, 200mg). Los efectos adversos, neurológicos, gastrointestinales y hepáticos son similares a los que se presentan con los NNRTI y el rash no fue tan frecuente. Sin embargo, existe resitencia cruzada con nevirapina y efavirenz por lo que se espera que su desarrollo sea interrumpido.

Capravirina (AG1549, previamente S-1153) es un NNRTI que se encuentra en fases relativamente avanzadas, inicialmente desarrollado por Shionogi Pharmaceuticals (Fujiwara et al. 1998) posteriormente vendido a Agouron. Capravirina, in vivo, es eficaz contra los virus con la mutación K103N (Wolfe et

al.2001) y por lo tanto fue un buen candidato en la batalla contra los virus resistentes a los NNRTIs. En los estudios realizados en perros, a dosis altas,se encontró una alta incidencia de vasculitis, por lo que Agouron detuvo todos los estudios clínicos de fase II/III el año pasado. Hasta el momento, las evaluaciones en cuanto a seguridad se refiere, han demostrado que capravirina no causa tales efectos adversos en humanos (Hawley et al.2002) por lo tanto los estudios continuan. La dosis probablemente será de 700mg dos veces al día.

Emivirina (EMV, MKC-442, Coactinon) es un NNRTI que requiere dosificarse dos veces al día y tiene buena tolerancia (Szczech et al. 2000). Principalmente produce náusea y el mareo típico del efavirenz. En un estudio de pacientes que ya habían recibido algún tratamiento antirretroviral, tuvo buena eficacia; hacia las 16 semanas bajo tratamiento con estavudina, didanosina y emivirina, el 82 % de los pacientes tenian una carga viral menor a 400 copias/ml (Johnson et al.1999). No existen diferencias al ser comparado con otros NNRTIs y existen resitencias cruzadas significativas (Jeffrey et al. 1999, Mc Creedy et al.1999) e interacción con los inhibidores de proteasa (Blum et al. 1998). La información disponible es insuficiente como para ser aprobada por la FDA.

Fuera de mi vista, fuera de mi mente. Debido a su toxicidad o baja eficacia, los siguientes NNRTIs han sido eliminados de los diversos estudios:

Calanolida	de Sarawak MediChem Pharmaceuticals.
Atervirdina	de Upjohn.
Lovirida	de Janssen Pharmaceuticals.
HBY-097	de Hoechst-Bayer.
PNU142721	de Pharmacia & Upjohn.

Nuevos inhibidores de proteasa (PIs)

Fos-amprenavir (GW433908) es un ester de fosfato de calcio de amprenavir con una mejor solubilidad y reabsorción que su predecesor. Generalmente es bien tolerado y los pacientes lo podrán tomar 2 x 1 o 1 x 2 pastillas al día al ser potenciado con ritonavir. Lo que es sumamente favorable si se compara con las ocho tabletas indicadas dos veces al día de amprenavir.
En el estudio NEAT (APV30001), actualemente fos-amprenavir está siendo comparado con nelfinavir en pacientes vírgenes a tratamiento (Rodríguez et al. 2002). De manera aleatorizada y abierta, 251 pacientes fueron incluidos, suministrándoles fos-amprenavir o nelfinavir, en combinación con análogos de nucleósidos: lamivudina y abacavir. Los datos preliminares hacia las 24 semanas mostraron que el 54% contra el 40% de los pacientes (ITT) alcanzaron cargas virales indetectables. La diferencia en eficacia fue más pronunciada en pacientes con carga viral alta. Hay menos diarrea en el grupo de fos-amprenavir. Efavirenz puede disminuir los niveles de amprenavir significativamente debido a que es un potente inductor de su metabolismo. Lo cual no sucede cuando fos-amprenavir es

reforzado con ritonavir, como lo demuestra un estudio reciente (Wire et al. 2002): 32 voluntarios sanos recibieron una dosis de fos-amprenavir con 100mg de ritonavir dos veces al día, 100mg de ritonavir dos veces al día más efavirenz, o 200mg de ritonavir dos veces al día más efavirenz. En general la evolución fue similar. En conclusión: no existe cambio alguno en el efavirenz si se agrega ritonavir a fos-amprenavir. Incluso 100mg de ritonavir afectan significativamente los niveles plasmáticos; 200mg, ni causan más efectos adversos ni producen un mayor aumento en los niveles plasmáticos, aunque los niveles de lípidos pudieran incrementar ligeramente.

Atazanavir (Reyataz®) es un inhibidor de proteasa, de una dosis diaria, con un perfil lipídico favorable (Robinson et al. 2000) y una potencia antiviral comparable a la de nelfinavir (Squires et al.2001, Cahn et al. 2001). En la actualidad la dosis de 400mg es probada en estudios de fase III (Piliero et al. 2002). Recientemente, se presentó la información de un gran estudio que comparó atazanavir con efavirenz (con AZT y 3TC como base de análogos de nucleoósidos) (Squires et al. 2002). No existieron diferencias con respecto a la respuesta virológica. Sin embargo, la proporción de pacientes con menos de 50 copias/mL fue muy baja en ambos grupos, la cual es probablemente se deba a problemas metodológicos (probablemente también al tamaño) del estudio. Los niveles de lípidos fueron claramente mejores en el grupo de atazanavir que en el de efavirenz. La mutación que confiere resistencia primaria a este fármaco parece ser 150L, la cual no interfiere con la sensibilidad a otros inhibidores proteasa (incluyendo amprenavir) y puede incluso mejorarla. Interesantemente, amprenavir selecciona otra mutación, exactamente en el codón -150V; el fármaco parece seleccionar en una base distinta que amprenavir (Colonno et al. 2002).
Basados en los datos disponibles, atazanavir llegaría a ser una buena opción para tratamiento inicial. El fármaco se encuentra disponible en un programa de acceso expandido y probablemente será aprobada en el 2003.
El incremento en los niveles de bilirrubina ha sido un problema frecuente. El mecanismo para dicho problema semeja al síndrome de Gilbert (y los niveles incrementados con indinavir), ya que existen niveles incrementados de bilirrubina indirecta, debido a una disminución de la conjugación hepática. Aunque hasta ahora no han sido descritas alteraciones hepáticas, debe de vigilarse y evaluarse la función hepática.

Los estudios de interacción medicamentosa en voluntarios sanos han mostrado que rifabuitina no influencia significativamente los niveles de atazanavir. En contraste, efavirenz pudiera disminuir los niveles plasmáticos mediante inducción enzimática, probablemente a través de la inducción del CYP3A4 (Preston et al.2002). Por lo tanto, la terapia concomitante con efavirenz requerirá un incremento en la dosis de atazanavir. Si se agregan 200mg de ritonavir cuando se da efavirenz estos efectos pudieran disminuir y presumiblemente también contrarrestará cualquier efecto favorable en los niveles de lípidos.

Tipranavir es el primer inhibidor de proteasa no peptídico y muestra buena eficacia contra virus resistentes a PIs(Larder et al. 2000). En un estudio de 41 pacientes previamente tratados con al menos dos PI´s, tipranavir mostró eficacia en 35 pacientes (Schwartz et al. 2002). Solamente la combinación de las mutaciones puntuales V82T y L33, tienen como resultado una disminución de la sensibilidad. La biodisponibilidad oral de tipranavir no es muy buena, y siempre requiere ser reforzada con ritonavir (inhibiendo el sistema CYP3A4), como ha sido demostrado en un estudio realizado en 113 voluntarios VIH negativos. Ritonavir incrementa la concentración máxima al menos cuatro veces y la concentración mínima al menos 20 veces.

Mozenavir (DMP-450) es un PI cíclico de buena solubilidad, que fue desarrollado inicialmente por Dupont y vendido a Triangle. La dosis requerida probablemente permitirá que se fabrique una sola pastilla (Sierra-Madero 2001). Una desventaja de la droga es su vida media corta. Como con indinavir, tres dosis diarias probablemente serán necesarias; el perfil de resistencia es también similar. En un estudio pequeño de fase I/II en 50 pacientes, la eficacia virológica fue comparable a la de indinavir. Afortunadamente, no se observa alargamiento del intervalo QT previamente observado en perros.
Numerosos PIs se encuentran en estudios clínicos iniciales. Algunos ejemplos incluyen: TMC 114 y TMC 126 de Tibotec, los cuales pueden ser eficaces especialemente en contra de virus resistentes a inhibidores de proteasa. Se están desarrollando los primeros estudios de fase II.

Bibliografía sobre los NRTIs, NNRTIs, PIs

1. Arasteh K, Wood R, Muller M, et al. GW420867X administered to HIV-1-infected patients alone and in combination with lamivudine and zi-dovudine. HIV Clin Trials 2001, 2:307-16.
http://amedeo.com/lit.php?id=11590533
2. Bethell RC, Allard B, De Muys JM, et al. BCH-13520, a new heterosub-stituted nucleoside analogue, is an effective inhibitor of drug-resistant HIV-1. Abstract 386, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/13340.htm
3. Blum MR, Moxham CP, Kargl DJ, et al. A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir in healthy male and female volun-teers. Abstract 12380, 12th International AIDS Conference 1998, Ge-neva, Switzerland.
4. Cahn P, Percival L, Phanuphak P, et al. Phase II 24-week data from study AI424-008: Comparative results of BMS-232632, stavudine, lami-vudine as HAART for treatment-naive HIV-infected patients. Abstract 5, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
5. Chong Y, Borroto-Esoda K, Furman PA, Schinazi RF, Chu CK. Molecular mechanism of DAPD/DXG against zidovudine- and lamivudine-drug re-sistant mutants: a molecular modelling approach. Antivir Chem Chemo-ther 2002, 13:115-28. http://amedeo.com/lit.php?id=12238529
6. Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in pa-tients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002, 7:S4. Abstract 4.
7. Corbett AH, Rublein JC. DAPD. Curr Opin Investig Drugs 2001, 2:348-53.
http://amedeo.com/lit.php?id=11575703
8. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, con-trolled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
9. Fujiwara T, Sato A, el-Farrash M, et al. S-1153 inhibits replication of known drug-resistant strains of HIV-1. Antimicrob Agents Chemother 1998, 42:1340-5. Original-Artikel
http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/6/1340?view=full&pmid=9624472
10. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al.TMC125, A next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment-experienced HIV-1-infected individuals with phenotypic NNRTI resis-tance.
Abstract 4, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14022.htm
11. Hawley P, Diniz-Piraino S, Paxton W. et al. Absence of risk of vasculitis in a hiv population taking capravirine-results of an active monitoring plan. Abstract TuPeB4549. XIV International AIDS Conference 2002, Barce-lona, Spain
12. Jeffrey S, Corbett J, Bacheler L. In vitro NNRTI resistance of recombinant HIV carrying mutations observed in efavirenz treatment failures. Abstract

110, 6th CROI Chicago 1999, USA.
13. Johnson D, Sanne I, Baraldi E, et al. A phase II, open-label study to evaluate the antiviral activity, safety, and tolerability of emivirine (EMV, MKC-442) and stavudine + didanosine. Abstract 502, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.
14. Kim EY, Vrang L, Oberg B, Merigan TC. Anti-HIV type 1 activity of 3'-fluoro-3'-deoxythymidine for several different multidrug-resistant mutants. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17:401-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11282008
15. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
16. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm
17. McCreedy B, Borroto-Esoda K, Harris J, et al. Genotypic and phenotypic analysis of HIV-1 from patients receiving therapy containing two NRTIs in combination with the NNRTI, emivirine (MKC-442). Abstract 1173, 39th ICAAC 1999, San Francisco, USA.
18. Mewshaw JP, Myrick FT, Wakefield DA, et al. Dioxolane guanosine, the active form of the prodrug diaminopurine dioxolane, is a potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 isolates from patients for whom standard nucleoside therapy fails. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:11-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11782585
19. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
20. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm
21. Pollard R, Ive P, Farthing C, et al. Stavudine XR vs stavudine IR as part of potent antiretroviral combination therapy: 24-week safety and antiviral efficacy. Abstract 411, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13559.htm
22. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interac-tion between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Se-attle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.h Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent
HIV protease inhibitor that can be used in combination with other avail-able antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093-2099.
Original-Artikel:

http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681
24. Rodriguez-French A, Nadler J, and the Neat Study Team. The NEAT Study: GW433908 efficacy and safety in anti-retroviral therapy naive subjects, preliminary 24-week results. Abstract H-166, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
25. Ruiz N, Nusrat R, Lauenroth-Mai E, et al. Study DPC 083-203, a phase II comparison of 100 and 200 mg once-daily DPC 083 and 2 NRTIs in pa-tients failing a NNRTI-containing regimen. Abstract 6, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13700.htm
26. Saag M, Cahn P, Raffi F, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of emtricitabine QD to stavudine BID. Abstract LB1, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
27. Sankatsing S, Weverling G, van't Klooster G, et al. TMC125 monotherapy for 1 week results in a similar initial rate of decline of HIV-1 RNA as ther-apy with a 5-drug regimen. Abstract 5, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13427.htm
28. Schinazi RF, Mellors J, Bazmi H, et al. DPC 817: a cytidine nucleoside analog with activity against zidovudine- and lamivudine-resistant viral variants. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:1394-401. http://amedeo.com/lit.php?id=11959574
29. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm
30. Sierra-Madero J. Antiviral activity, safety and phamacokinetics of moze-navir (DMP 450), a novel cyclic urea protease inhibitor, in combination with d4t and 3tc in treatment-naïve hiv-1 infected patients (study DMP-102). Abstract 2, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treat-ment 2001, Buenos Aires, Argentina.
31. Squires K, Gatell J, Piliero P, et al. AI424-007: 48-week safety and effi-cacy results from a phase II study of a once-daily HIV-1 protease inhibi-tor, BMS-232632. Abstract 15, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
32. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.
33. Szczech GM, Furman P, Painter GR, et al. Safety assessment, in vitro and in vivo, and pharmacokinetics of emivirine, a potent and selective nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of HIV type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:123-30 http://amedeo.com/lit.php?id=10602732htm
34. Thomas S, Cass L, Prince W, Segal M. Brain and CSF entry of the novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, GW420867X. Neuroreport 2000, 11:3811-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11117496
35. Tremblay C, Poulain D, Hicks JL, et al. T-20 and DAPD have synergistic in vitro anti-HIV interactions. Abstract 393, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

http://63.126.3.84/2002/Abstract/13137.htm
36. Wire MB, Ballow C, Preston S, et al. An assessment of plasma amprena-vir pharmacokinetics following administration of two GW433908 and rito-navir regimens in combination with efavirenz in healthy adult subjects (APV10010). Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/13503.htm
37. Wolfe P, Hawley P, Boccia G, et al. Safety and efficacy of capravirine versus placebo in HIV-infected patients failing a NNRTI-containing regi-men: results of a phase II, double blind, placebo controlled trial. Abstract 323, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
http://www.retroconference.org//2001/abstracts/abstracts/abstracts/323.htm

Inhibidores de entrada

Existen tres etapas cruciales para la entrada del VIH a la células T CD4+:

- Unión del VIH al receptor CD4 (“acoplamiento” - blanco de los inhibidores del acoplamiento),
- Unión a co-receptores (blanco de los antagonistas de co-receptores), y finalemente,
- Fusión del virus a la célula (blanco de los inhibidores de fusión).

Actualmente, las tres clases de fármacos se conocen como inhibidores de entrada. Aún cuando el efecto antiviral de los fármacos que están siendo estudiados no es sorprendente, la disponibilidad de nuevos fármacos, con diferentes mecanismos de acción, abrirá nuevas posibilidades para el tratamiento de la infección por VIH.

Inhibidores del acoplamiento

BMS-806 es inhibidor del acoplamiento temprano, el cual, independientemente del co-receptor, se une de manera específica y reversible a la gp120 del VIH y por lo tanto previene el acomplamiento del VIH con el linfocito T CD4+ (Lin et al. 2002). Tiene biodisponibilidad oral, con baja unión a proteínas plasmáticas y probablemente pueda ser fabricada en tabletas. Los estudios en animales han mostrado buena tolerabilidad. Existe la esperanza de que exista un efecto aditivo o quizá sinergístico con otros inhibidores de entrada. El entusiasmo alrededor de este fármaco ha quedado ensombrecido al quedar demostrado que diferentes aislados de VIH han mostrado diferencias en la sensibilidad a BMS 806, lo que inidica un potencial para desarrollar resitencia rápidamente.

Pro-542 es una proteína de fusión parecida a un anticuerpo soluble, que también previene el acoplamiento del VIH con el linfocito T CD4+ a través de la unión con gp120. Los estudios de fase I han mostrado buena tolerabilidad, y la carga viral disminuyó incluso posterior a una sola infusión (Jacobson et al. 2000). Pro-542 ya ha sido probado en niños (Shearer et al.2000). En modelo de ratón SCID, Pro-542 ha mostrado gran eficacia (Franti et al. 2002). Sin embargo, la poco práctica ruta de administración (infusión) debe ser mejorada.

Antagonistas de co-receptores

SCH-C es un antagonista del receptor CCR5 con biodisponibilidad oral y una potente actividad in vitro contra numerosas aislados del VIH (Strizki et al. 2001). En voluntarios sanos, los efectos adversos tales como arritmias (alargamiento del intervalo del QT) ocurrieron a altas dosis. Este problema parece no presentarse con dosis bajas y por tanto, la FDA ha dado el visto bueno para continuar con los estudios. Un estudio piloto en doce pacientes, quienes recibieron SCH-C por 10 días (la dosis fue significativamente reducida a 2 x 25 mg/día) mostró que los diez pacientes tuvieron una disminución en la carga viral de más de 0.5 log y cuatro

pacientes de más de 1.0 log (Reynes et al. 2002). Este efecto persiste aún pocos días después de completar el tratamiento. Sin embargo, ya se han descrito mutantes para SCH-C, las cuales tiene resistencia cruzada con otros antagonistas de receptor CCR5 (Riley et al.2002, Xu et al. 2002).
SCH-D parece ser más potente y mejor tolerado que SCH-C, por lo que parece tener mejores oportunidades para continuar su desarrollo (Chen et al.2002). Sin embargo, los primeros reportes han descrito el desarrollo de resistencia, probablemente por cambios en el gen *env* del VIH.

Pro-140 es un antagonista de CCR5, el cual actúa como un anticuerpo monoclonal (Trkola et al. 2001). En estudios animales (modelo de ratón SCID),las dosis únicas del fármaco lograron disminuir la carga viral (Franti et al. 2002). Aún faltan datos clínicos y no hay información sobre la tolerabilidad.

AMD-3100 es un antagonista de receptor de CXCR4 como T-22. Hasta ahora, los resultados son desalentadores. En un complicado estudio con doce pacientes, que recibieron una infusión continua por diez días, no se observó disminución de la carga viral. Además, se observaron una variedad de efectos adversos tales como trombocitopenia, ortoestasis y arritmias (Hendrix et al.2002). Sin embargo, AMD-3100 parece ser eficaz contra virus trópicos para el receptor CXCR4 (Schols et al. 2002, Van rij et al. 2002). El único paciente que tenía tal población viral, mostró una disminución de la carga viral por 0.87 log después de once días, y 1.34 log después de dieciocho días. Se han descrito mutaciones de resistencia tanto para AMD-3100 y T-22. Su desarrollo parece incierto. Aparentemente se están estudiando fármacos de seguimiento para ser administrados oralmente.

Inhibidores de fusión

T-20 (Enfuvirtide, Fuzeon®) es el prototipo de los inhibidores de fusión. Es un péptido relativamente grande, de 36 aminoácidos, el cual es administrado por vía subcutánea como la insulina. Se une a una estructura intermedia del VIH, la proteína gp41, la cual aparece durante la entrada del VIH a la célula blanco, es decir, durante la fusión.
En uno de los primeros estudios con T-20, a los pacientes con VIH se les administaron diferentes dosis intravenosas como monoterapia. Hubo un efecto relacionado a la dosis y con las dosis mayores de 2 x 100mg por día, la carga viral media se redujo casi 2 log (Kilby et al.1998). Debido a que es poco práctico que sea administrado dos veces al día en infusión, poco tiempo después se iniciaron los estudios para su administración subcutánea. Setenta y ocho pacientes multitratados recibieron T-20 aunado a un esquema de TAVAA estable ya fuese a través de una bomba de insulina o dos veces al día en forma subcutánea (Kilby et al. 2002). Nuevamente hubo efectos positivos sobre la carga viral relacionados a la dosis, en ambos grupos. Sin embargo, la supresión máxima fue menor con los que recibieron T-20 subcutáneo que en aquellos con infusión y la disminución máxima fue de 1.6 log. De manera importante, el efecto fue corto; después de 28 días, en la mayoría

de los casos, la carga viral regresó a los niveles basales. El mayor efecto adverso en este estudio fue la reacción leve en el sitio de inyección. Las observaciones a largo plazo han mostrado que el fármaco es bien tolerado por largos periodos de tiempo (Lalezari et al. 2000). En el estudio T20-205, setenta pacientes, la mayoría multitratados con PI, recibieron 2 x 50 mg T-20 diario, subcutáneo durante 48 semanas. Muy pocos pacientes descontinuaron el tratamiento en forma prematura debido a efectos adversos. Después de 48 semanas, fue evidente un efecto constante sobre la carga viral en al menos un tercio de los pacientes, pero llegó a ser evidente que T-20 era de mayor beneficio en pacientes que recibieron otros nuevos fármacos al iniciar T-20. En un estudio de fase II (T20-206) para el cual los datos de 48 semanas estaban disponibles, se cambió la estrategia: 71 pacientes vírgenes a NNRTI recibieron diferentes dosis de T-20 además de un nuevo esquema antirretroviral (Lalezari et al. 2002). En este estudio, el efecto adicional de T-20 fue más débil, pero permaneció, aunque el estudio no fue diseñado para mostrar diferencias entre los grupos individuales. No obstante, este estudio demostró que el agregar T-20 a un esquema que no se ha cambiado, no seria tan benéfico. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con T-20 en este estudio, tuvieron reacciones locales (generalmente leves) en el sitio de aplicación. T-20 fue por lo general bien tolerado.
Los datos preliminares, en realidad inesperadamente buenos de los estudios de fase III atrajeron la atención de los medios hacia T-20 durante el verano del 2002 (Henry et al.2002, Clotet et al.2002). TORO 1 ("T-20 versus esquema óptimo solamente", antes estudio T20-301) incluyó a 491 pacientes de Norteamérica y Brazil. Los pacientes fueron aleatorizados, 2:1, para recibir 2 x 90 mg T-20 subuctáneamente o no, con un esquema de TAVAA optimizado (Henry et al.2002). La mayoría de los pacientes eran multitratados y tenían virus multiresistentes al iniciar el estudio. Nuevamente, los resultados fueron sorprendentes: el agregar T-20 disminuyó claramente la carga viral comparado con el tratamiento optimizado "solamente". A las 24 semanas, la disminución de la carga viral fue de 1.70 log en el grupo de T-20, comparado con 0.76 log en el grupo control - una sorprendente diferencia de 0.93 log. En TORO 2 (T20-302), se probó lo mismo en 504 pacientes de Europa y Australia (Clotet et al.2002). La diferencia a las 24 semanas fue de 1.43 versus 0.65 log – una diferencia de 0.78 log.

Resumen, evaluación y futuro de T-20: los pacientes con una carga viral bien controlada o quienes tienen opciones clásicas de TAVAA, probablemente no requieren T-20 inmediatamente. Sin embargo, como terapia de salvamento, el fármaco parece ser útil. Sin embargo, debe hacerse hincapié que incluso en estas circunstancias no se pueden lograr maravillas, el efecto antiviral después de un año es de solo un log. Aunque no existen datos de estudios con objetivos clínicos, los pacientes quienes actualmente no tienen otras opciones podrían beneficiarse clínicamente con este fármaco.
T-20 fue aprobado en Estados Unidos de Norteamérica en marzo del 2003. Probablemente el fármaco no estará disponible para todos los pacientes inmediatamente ya que existen problemas considerables de logística que deben

ser resueltos. De acuerdo a Roche, este es uno de las fármacos más complicados que la compañía ha manufacturado: se requieren de 106 etapas para su síntesis. Esto probablemente se traducirá en un alto precio; lo que nos hace esperar que el costo de un esquema con T-20 duplicará el de uno sin este.
T-20 no es tan sensacional como ha sido plasmado en los últimos doce meses. Desde un punto de vista médico, es un gran avance el hecho de que realmente su mecanismo de acción para inhibir la replicación viral, funcione. Una combinación de diferentes inhibidores de entrada, que se espera actúen de manera sinergística, ambos entre ellos y con TAVAA, podría quizá inhibir la replicación del VIH de manera más eficaz que el TAVAA tradicional.

T-1249 es el segundo inhibidor de fusión que está siendo desarrollado y posiblemente sea más prometedor que T-20. T-1249 es un péptido que se une a una estructura específica de la proteína de la envoltura, gp41 y consecuentemente previene la fusión de las membranas del virus y la célula huésped.
El fármaco tiene farmacocinética favorable con una sola dosis al día y actividad contra virus resistentes a T-20 (Lambert et al. 1999). Hasta ahora los datos disponibles son de un estudio de fase I/II (Eron et al. 2001, Gulick et al. 2002). Setenta y dos pacientes multitratados recibieron T-1249 como monoterapia por vía subcutanea durante 14 días, a dosis desde 6.25 mg a 50 mg por día (una o dos veces al día). Se observó una disminución de la carga viral en relación a la dosis (disminución máxima de 1.4 log con la dosis de 50 mg), sin llegar a alcanzar la meseta. El 40% de pacientes tuvo una reacción local en el sitio de aplicación; una paciente desarrolló neutropenia grado 4. Aún no está claro si el paciente que presentó rash con fiebre presentó una reacción de hipersensibilidad. Es posible seleccionar aislados de virus resistentes a T-1249 in vitro.

Inhibidores de la integrasa
La integrasa es una de las enzimas claves codificadas por el gen pol de VIH. Esta enzima está involucrada en la integración del DNA viral dentro del genoma del huésped (Fair 2002). Los inhibidores de la integrasa difieren de los inhibidores de entrada en que no pueden prevenir la entrada del virus a la célula. Aunque las células humanas no tienen una integrasa, el de desarrollo de nuevos y eficaces fármacos de esta clase parece ser difícil y el progreso en su desarrollo es lento (Debyser et al. 2002). Un buen número de fármacos han aparecido en los últimos años, tan solo para desaparecer rápidamente.

S-1360, desarrollado por Shionogi/ Glaxo, muestra resultados prometedores (Yoshinaga et al. 2002). In vitro (usando en método MTT), S-1360 es eficaz contra una variedad de aislados, incluyendo todas las mutaciones resistentes a análogos NRTIs e PIs. Parece existir un efecto sinérgico con zidovudina, lamivudina, nevirapina y nelfinavir. El fármaco ha mostrado poca toxicidad en estudios realizados en animales (ratones, ratas y perros). La molécula es pequeña por lo que es posible administrarla. El fármaco fue bien tolerado en voluntarios sanos (Fujiwara 2002).

Merck también ha estado trabajando sobre inhibidores de la integrasa. Después de algunas dificultades, los primeros prototipos están listos para ser probados en estudios clínicos (Hazuda 2002). Una nueva clase, la naftiridina-7-carboxamida, muestra buena biodisponibilidad oral. Actualmente, L-870812 y L-870810, son los fármacos más prometedores de esta clase. En un modelo animal con monos infectados con el VIS, la carga viral disminuyó en 4 de 6 animales por más de un log por lo que se iniciaron estudios de fase I basados en estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA de inhibidores de entrada e inhibidores de la integrasa

Chen Z, Hu B, Huang W. HIV-1 mutants less susceptible to SCH-D, a novel small-molecule antagonist of CCR5. Abstract 396, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13946.htm

Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Debyser Z, Cherepanov P, Van Maele B, et al. In search of authentic inhibitors of HIV-1 integration. Antivir Chem Chemother 2002, 13:1-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12180645

Eron J, Merigan T, Kilby M, et al, for the T1249-101 Study Group. A 14-day assessment of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of membrane fusion. Abstract 14, 8th CROI 2001, Chicago, USA.

Franti M, Nagashima K, Maddon P, et al. The CCR5 co-receptor inhibitor PRO 140 effectively controls established HIV-1 infection in vivo. Abstract 403, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13641.htm

Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the Hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm

Fujiwara T. Phase 1 multiple oral dose safety and pharmacokinetic study of S-1360, an HIV integrase inhibitor with healthy volunteers. Abstract TuPeB4431, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Franti M, O'Neill T, Maddon P, et al. PRO 542 (CD4-IgG2) has a profound impact on HIV-1 replication in the hu-PBL-SCID mouse model. Abstract 401, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13664.htm

Gulick R, Eron J, Bartlett JA, et al. Complete analysis of T1249-101: Safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of T-1249, a peptide inhibitor of HIV membrane fusion. Abstract H-1075, 42nd ICAAC, San Diego, USA.

Hazuda D. Integrase inhibitors. Abstract MoOrA137, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Hendrix C, Collier AC, Lederman M, et al. AMD-3100 CXCR4 receptor blocker fails to reduce HIV viral load by > 1 log following 10-day continuous infusion. Abstract 391, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13704.htm

Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Jacobson JM, Lowy I, Fletcher CV, et al. Single-dose safety, pharmacology, and antiviral activity of the HIV type 1 entry inhibitor PRO 542 in HIV-infected adults. J Infect Dis 2000, 182:326-329. http://amedeo.com/lit.php?id=10882617
Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med 1998, 4:1302-1307. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12167274
Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm
Lambert DM, Zhou J, Medinas R, et al. HIV-1 isolates from patients treated with T-20 are sensitive to the second generation fusion inhibitor T1249. Antiviral Ther 1999, 4 (suppl 1):8.
Lin PF, Guo K, Fridell R, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - II: Mechanism of Action. Abstract 10, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14126.htm
Lin PF, Robinson B, Gong YF, et al. Identification and characterization of a novel inhibitor of HIV-1 entry - I: virology and resistance. Abstract 9, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14125.htm
Nair V. HIV integrase as a target for antiviral chemotherapy. Rev Med Virol 2002, 12:179-93.
Reynes J, R. Rouzier R, Kanouni T. SCH C: safety and antiviral effects of a CCR5 receptor antagonist in HIV-1- infected subjects. Abstract 1, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/14090.htm
Riley J, Wojcik L, Xu S, Strizki J. Genotypic and phenotypic analysis of in vitro generated HIV-1 escape isolates to the CCR5 antagonist SCH-C. Abstract 397, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12846.htm
Schols D, Claes S, De Clerq E, et al. AMD-3100, a CXCR4 antagonist, reduced HIV viral load and X4 virus levels in humans. Abstract 2, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13443.htm
Shearer W, Israel R, Starr S, et al., for the PACTG Protocol 351 Study Team. Recombinant CD4-IgG2 in HIV type 1-infected children: phase 1/2 study. J Infect Dis 2000, 182:1774-1779. http://amedeo.com/lit.php?id=11069253

Strizki JM, Xu S, Wagner NE, et al. SCH-C (SCH 351125), an orally bioavailable, small molecule antagonist of the chemokine receptor CCR5, is a potent inhibitor of HIV-1 infection in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2001, 98:12718-12723. Original-Artikel: http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/22/12718
Trkola A, Ketas TJ, Nagashima KA, et al. Potent, broad-spectrum inhibition of HIV type 1 by the CCR5 monoclonal antibody PRO 140. J Virol 2001, 75:579-88. Original-Artikel: http://hiv.net/link.php?id=202
van Rij RP, Visser JA, Naarding M, et al. In vivo evolution of X4 HIV-1 variants in the natural course of infection coincides with reduced sensitivity to CXCR4 antagonists. Abstract 395, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12981.htm
Xu S, Wojcik L, Strizki J. Antagonism of the CCR5 Receptor by SCH-C leads to elevated beta-chemokine levels and receptor expression in chronically treated PBMC cultures. Abstract 398, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/12848.htm
Yoshinaga T, Sato A, Fujishita T, Fujiwara T. S-1360: in vitro activity of a new HIV-1 integrase inhibitor in clinical development. Abstract 8, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org//2002/Abstract/13161.htm

Inmunoterapia y su relevancia en la práctica

En años recientes, además de tratamiento antirretroviral convencional, se han investigado estrategias de tratamiento inmunológicas extensamente (revisión en: Mitsuyasu 2002, Sereti et Lane 2001). Un número incrementado de estudios han sido publicados sobre el abordaje con interleucina-2 o hidroxiurea. Todas esquemas carecen de pruebas sobre el beneficio clínico. Algunos abordajes importantes serán retomados aquí brevemente.

Interleucina-2

La interleucina-2 (IL-2, aldesleukin, Proleukin®) es una citocina que es producida por células T activadas y da lugar a la proliferación y producción de citocinas por parte de las células B, T y NK (revisión en: Paredes et al.2002). Ha sido empleado en oncología por años. IL-2 ya había sido usada al principio de los años noventas, en forma intravenosa o como infusión continua en pacientes infectados por VIH (Word et al. 1993). Actualmente se administra por vía subcutánea.

El más efecto más importante de IL-2 en la medicina del VIH es el incremento en las células T CD4+ y CD8+, que puede ser impresionante en algunos casos individuales (Kovacs et al 1996). Muchos estudios aleatorizados han demostrado consistentemente un incremento significativo en las células T CD4+. Después de la administración de IL-2, existe inicialmente un aumento de las células de memoria

CD45RO+, seguido por células T CD45RA+ vírgenes. La vida media de las células T CD4+ y CD8+ también puede aumentar. La IL-2 es usualmente administrada en dosis de 2x4.5 millones de unidades por vía subcutánea durante 5 días, en ciclos separados por 6-8 semanas (Davey et al.2000, Losso et al. 2000, Abrams et al. 2002, Lelezari et al.2000, Hengge et al. 1998). También se ha investigado el tratamiento diario con dosis bajas (revisión en: Smith 2001). Después de 24 a 48 semanas, el aumento en las células CD4+ fue de 100-250 células, mayor en el grupo de IL-2 que en el grupo control. La carga viral no fue afectada por IL-2.

Desafortunadamente, la activación de las células T no tuvo influencia sobre los reservorios virales. Aunque se esperaba que la IL-2 "sacara" los virus de sus reservorios y por lo tanto "limpiar" las células latentes infectadas del cuerpo, (Chun et al. 1999), ya quedó claro que esto no sucede. En el estudio COSMIC de Alemania del norte, cincuenta y seis pacientes con más de 350 células T CD4+/µL bajo TAVAA fueron aleatorizados para recibir IL-2 o placebo. Aunque IL-2 normalizó las células CD4+ en forma significativa en más pacientes, IL-2 no influyó en la replicación viral, ni en el DNA proviral ni en las células latentes infectadas (Stellbrink et al. 1998, Stellbrink et al 2002).

En todos los grandes estudios, la combinación de IL-2 con TAVAA ha demostrado ser relativamente segura. No obstante: el fármaco tiene efectos adversos considerables; fiebre, calosfrios y algunas veces con síntomas parecidos al catarro común con mialgias que están comúnmente limitadas a la dosis. Los efectos adversos son el resultado de la liberación de citocinas inducida por IL-2 e invariablemente se resuelve 2-3 días después de la última dosis. Es útil el uso de paracetamol, reposo y la ingesta abundante de líquidos. Los efectos adversos, que son más severos que con interferón, no pueden ser suprimidos completamente. Algunos investigadores cuestionan la explicación del uso de IL-2, argumentando que esto podría ser la estrategia de los laboratorios ("las células T están bien, el paciente enfermo"). Además, exisen dudas con respecto a la calidad de la respuesta inmune. ¿ A caso son las células T CD4+ generadas por IL-2 de la misma calidad que los linfocitos CD4+ "normales", y, más importante aún, a caso el incremento realmente previene el SIDA? ¿ A caso los pacientes obtienen un beneficio clínico de esos tratamientos difíciles con IL-2? Poco se conoce acerca del uso a largo plazo de IL-2, el estudio más largo hasta ahora lleva tres años (Gougeon et al. 2001).

Las respuestas a esas preguntas fueron esperadas de los estudios ESPRIT y SILCAAT, los dos estudios multinacionales en progreso. Ambos fueron diseñados para esclarecer por muchos años si IL-2 tiene beneficios clínicos. ESPRIT (http://www.espritstudy.org) es un estudio aleatorizado en el cual alrededor de 4,000 pacientes con al menos 300 células/µL están siendo tratados. SILCAAT (http://www.silcaat.com) incluyó pacientes con 50-299 células CD4+/µL y carga viral < 10,000 copias/mL. Dos mil pacientes fueron estudiados, inicialmente por cuatro años. Después de incluir a 1,957 pacientes en 137 centros distribuidos en 11

países, el estudio fue desafortunadamente suspendido en octubre del 2002, aunque los resultados de SILCAAT (pacientes con bajos CD4+) habrían sido de gran importancia para médicos y pacientes. La decisión de frenar el estudio fue una decisión de probablemente de negocios: SILCAAT llego a ser muy caro para el fabricante Chiron. Mientras la compañía está tratando de buscar la autorización del producto con los datos disponibles actualmente (lo cual se ve difícil), el comité científico bajo el liderazgo de Clifford Lane, se opuso a la descontinuación del estudio. Se están haciendo intentos para re-dirigir el estudio dentro de una investigación académica, para que los datos de este importante estudio no se pierdan.

El estudio ESPRIT patrocinado por los institutos nacionales de salud (NIH) continuará por el momento.

Con todo, la IL-2 debe ser vista de manera escéptica con los datos disponibles. En nuestra opinión, solo unos cuantos pacientes califican para la terapia con IL-2. Estos son pacientes sin respuesta inmunológica, aquellos pacientes cuyos cuentas de CD4+ permanecieron por debajo de 100/µL a pesar de tener una buena supresión virológica por largos periodos de tiempo.

Hidroxiurea (Litalir®)

Es un agente quimioterapéutico antiguo, con relativamente baja toxicidad, que actualmente es utilizado en hematología (sobretodo en leucemia mielogena crónica). Esta substancia inhibe la síntesis de DNA a través de la reductasa de ribonucleótido, y da lugar a la escaces de trifosfatos de deoxinucleotido. En 1994 se demostró el efecto que tenía sobre la replicación viral del VIH al ser combinada con didanosina.

Un estudio suizo, doble ciego, aleatorizado llamó la atención en 1998 (Rutschmann et al. 1998). Ciento cuarenta y cuatro pacientes fueron tratados con hidroxiurea o placebo d4T + ddi. Después de 12 semanas, 54 % de los pacientes tratados con hidroxiurea, tuvieron una disminución de la carga viral a menOS de 200 copias/mL comparado con 28% del grupo placebo. ¿ A caso fue este el descubrimiento de una nueva y barata opción de tratamiento? Parecieran ser resultados sorprendentes, sin embargo, se ha tenido que sobrellevar el hecho de que el aumento de CD4+ en el grupo de hidroxiurea fue de solo 28 contra 107células/µL del grupo con placebo. Además se puso de moda después del caso del “paciente de Berlín” el cual fue un paciente que había sido tratatdo con hidroxiurea, indinavir y didanosina durante la infección aguda, posterirmene suspendió todo el tratamiento después de algunos meses y subsecuentemente se mantuvo indetectable (Lisziewicz et al. 1999). ¿A caso esta evolución inesperada fue debida al uso de hidroxiurea? Muchos estudios más pequeños de Estados Unidos de Norteamérica y Argentina confirman estos

resultados positivos, vistos vistos sobretodo al combinarla con didanosina (Hellinger et al. 2000, Lori et al. 1999, Rodríguez et al. 2000). Muchos médicos agregaron el fármaco al tratamiento antirretroviral e incluso muchos niños la recibieron. Incluso muchos soñaron con la barata combinación de ddI+hidroxiurea.

Estas expectativas desaparecieron rápidamente. Aunque el fármaco por lo general es bien tolerado, la combinación con didanosina y con estavudina pareció ser un tanto complicada. Los resultados del año 2000 reportaron un efecto aditivo ya que la frecuencia de polineuropatía fue de casi 30/100 pacientes año (Moore et al. 2000). El estudio ACTG 5025 (Havlir et al. 2001), en el cual fue evualuada la hidroxiurea como estabilizador del tratamiento existoso (carga viral indetectable constante), dio lugar a la suspensión temporal de este fármaco para tratar el VIH. Hubo tres muertes con la combinación de ddi+d4T (+IDV) debidas a pancreatitis y todos los reportes pertenecían al grupo de hidroxiurea. Existió una mayor tasa de falla al tratamiento en pacientes que recibían hidroxiurea, probablemente debido a la toxicidad mas que ha la falla virológica. El riesgo de pancreatitis con didanosina llega a ser 4 veces mayor en combinación con hidroxiurea (Moore et al. 2001). Los estudios aleatorizados tambien fallaron en demostrar un efecto sobre la infección primaria: obviamente, el paciente de Berlín no puede ser simplemente En octubre 1999, BMS recibió una advertencia de la FDA po haber promovido con tanto entusiasmo hidroxiurea parael tratamiento del VIH. (http://hiv.net/link.php?id=164).

Interferón

El efecto antirretroviral del interferón ha sido conocido por años (Milvan 1996). El efecto de 3 millones de UI diarias por vía subcutánea es de 0.5 -1 log (Haas et al.2000). Si se administran dosis mayores el efecto puede potenciarse (Hatzakis et al. 2001). El efecto antiviral del interferón no fue investigado profundamente, debido a la vía de administración subcutánea y a sus efectos adversos. Recientemente a habido indicaciones acerca de la utilidad del fármaco en el tratamiento de rescate. El interferón pegilado se administra ahora semanalmente, y mejora la eficacia del mismo se anticipa debido a los estudios en infección por virus de la hepatitis C. Schering-Plough está actualmente involucrado en tratar de adquirir la licencia del producto. Sin embargo, ha habido atrasos, tal y como sucedió con IL-2 ya que, el estudio piloto de pacientes que ya habían recibido tratamiento fue suspendido en octubre del 2002, debido a que no fueron reclutados suficientes pacientes.

Otros abordajes inmunoterapéuticos

Hace algunos años, el prototipo de vacuanción terapéutica sufrió algunos desastres. **Remune®**, una vacuna terapéutica hecha de un virus al cual se le quitó la envoltura viral (gp120), fue desarrollada por un equipo encabezado por Jonas Salk; y aunque fue inmunogénica, no mostró ningún beneficio clínico (por ejemplo, prolongar la vida y retraso en la progresión de la enfermedad).en mayo de 1999, fue interrumpido un gran estudio de manera prematura, ya que no se mostró beneficio alguno en los

sujetos participantes. En este estudio multinacional, más de 2500 pacientes habían sido incluídos por un promedio de 89 semanas, con el fin de evaluar la posibilidad de agregar Remune® al TAVAA. Además de no mostrar ningún beneficio clínico, no hubo ventajas sobre la cuenta de CD4+ o la carga viral (Kahn et al. 2000). El producto es ahora obsoleto, aunque ha habido algunos reportes un tanto dudosos, en su mayoría de Tailandia, los cuales concluyen que si existe algún efecto.

G-CSF y GM-CSF han sido usados con frecuencia, en pacientes VIH. El G-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos o filgrastim) ha disminuido significativamente las infecciones bacterianas en los pacientes VIH y cneutropenia (Kurizkes et al. 1998). El G-CSF también mejoró significativamente la sobrevida en los pacientes con retinitis por CMV, sin embargo, sin embargo los mecanismos para ellos no son claros (Davidson 2002). No mostró efecto sobre la carga viral. El GM-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos o sagramostin) mostró un ligero efecto sobre la carga viral en dos estudios aleaztorizados doble ciego (Skowron et al. 1999, Brites et al. 2000). Sin embargo, tales abordajes no pueden ser recomendados fuera de estudios clínicos. Cualquiera de los beneficios clínicos existentes permanecen sin aclararse.

CiclosporinA A (Sandimmun®). La activación inmune puede dar lugar a un aumento de la replicación del VIH y una hipótesis de tratamiento atractiva ha sido el suprimir al sistema inmune con el fin de hacer más lenta la replicación viral. Esta es la justificación de los estudios que investigan el uso de ciclosporina A. El fármaco es normalmente usado para profilaxis de rechazo a trasplante después de un trasplante de órgano alogénico. Entre 1997 y 1999, 28 paciente VIH positivos fueron reclutados para recibir ciclosporina A a dosis de 4 mg/kg o placebo diariamente por 12 semanas, con o sin TAVAA (dos análogos de nucleósido; Calabrese et al. 2002). Los resultados son fácilmente resumidos: Ciclosporina A no tiene efecto sobre los CD4+ o CD8+, ni sobre la expresión de marcadores de activación tales como CD38 o HLA-DR. La ciclosporina A probablemente no tiene futuro en la terapia de pacientes con infección crónica por VIH. Se requieren de más estudios para tratar de esclarecer si la ciclosporina A es útil en la infección aguda por VIH. El uso de ambos, tanto inmunosuporesores (CsA) como inmunoestimulantes (IL-2) han mostrado la clara discrepancia entre el conocimiento científico y la esperanza.

Micofenol (Cellcept®) sigue un concepto similar al de hidroxiurea y ciclosporina A. El micofenol inhibe la deshidrogenasa monofosfato de inosina y es normalmente usado como profilaxis en pacientes con rechazo agudo a trasplante alogénico de riñon, corazón o hígado así como también en algunas enfermedades autoinmunes. La inhibición de la proliferación de linfocitos y la reducción de las células blanco teóricamente inhibirían la replicación de VIH. Los primeros reportes fueron hechos en cohortes pequeñas y se demostró cierto efecto sobre la carga viral (Margolis et al. 2002, Press et al. 2002). Esto debe ser confirmado por estudios aleatorizados.

Los **canabinoides** no tienen efecto. En un estudio bien diseñado en el cual los pacientes fumaban marihuana o recibian TCH (dronabinol, Marinol®) o placebo en conjunto con el TAVAA, no mostró efectos sobre las subpoblaciones de linfocitos o la función de estos después de 3 semanas (Bredt et al 2002).

La **interleucina 12** estimula linfocitos T y Naturtal Killer para generar una respueta inmune tipo Th1. En un estudio aleatorizado de fase I con rhiL-12 100ng /kg 2 veces a la semana, el fármaco fue bien tolerado pero no tuvo efecto sobre la subpoblación de linfocitos, respuesta de antígeno-específica o sobre la carga viral (Jacobson et al. 2002). Es incierto si continuará su desarrollo. Lo mismo parece ocurrir con interleucina-10 (Angel et al.2000).

BIBLIOGRAFIA sobre inmunoterapia

Angel JB, Jacobson MA, Skolnik PR, A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-10 in HIV-infected subjects. AIDS 2000, 14:2503-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11101061
Jacobson MA, Spritzler J, Landay A, et al. A Phase I, placebo-controlled trial of multi-dose recombinant human interleukin-12 in patients with HIV infection. AIDS 2002, 16:1147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12004273
Bredt BM, Higuera-Alhino D, Shade SB, et al. Short-term effects of cannabinoids on immune phenotype and function in HIV-1-infected patients. J Clin Pharmacol 2002, 42:82S-89S. http://amedeo.com/lit.php?id=12412840
Abrams DI, Bebchuk JD, Denning ET, et al. Randomized, open-label study of the impact of two doses of subcutaneous recombinant interleukin-2 on viral burden in patients with HIV-1 infection and CD4+ cell counts of >or=300/mm3: CPCRA 059. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 221-31.
http://amedeo.com/lit.php?id=11873071
Aladdin H, Ullum H, Katzenstein T, et al. Immunological and virological changes in antiretroviral naive HIV infected patients randomized to G-CSF or placebo simultaneously with initiation of HAART. Scand J Immunol 2000, 51:520-5.
http://amedeo.com/lit.php?id=10792845
Angel JB, High K, Rhame F, et al. Phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced HIV disease: effect on infections, CD4 cell counts and HIV suppression. Leukine/HIV Study Group. AIDS 2000, 14:387-95.
http://amedeo.com/lit.php?id=10770541
Brites C, Gilbert MJ, Pedral-Sampaio D, et al. A randomized, placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and nucleoside analogue therapy in AIDS. J Infect Dis 2000, 182: 1531-5.
http://amedeo.com/lit.php?id=11023477

Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J, et al. Placebo-controlled trial of Cyclosporin-A in HIV-1 disease: Implications for solid organ transplantation. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29:359-362. http://amedeo.com/lit.php?id=11917239
Chun TW, Engel D, Mizell SB, et al. Effect of interleukin-2 on the pool of latently infected, resting CD4+ T cells in HIV-1-infected patients receiving HAART. Nat Med 1999, 5:651-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10371503
Davey RT JR, Murphy RL, Graziano FM, et al. Immunologic and virologic effects of subcutaneous interleukin 2 in combination with ART: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284: 183-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10889591
Davidson M, Min YI, Holbrook JT, et al. Use of filgrastim as adjuvant therapy in patients with AIDS-related cytomegalovirus retinitis. AIDS 2002, 16: 757-65. http://amedeo.com/lit.php?id=11964532
Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on HIV-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. J Infect Dis 2002; 185: 61-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11756982
Emery S, Abrams DI, Cooper DA, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. Control Clin Trials 2002; 23:198-220. http://amedeo.com/lit.php?id=11943448
Gougeon ML, Rouzioux C, Liberman I, et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15:1729-31. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11546950
Haas DW, Lavelle J, Nadler JP, et al. A randomized trial of interferon alpha therapy for HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retrovir 2000, 16:183-90. http://amedeo.com/lit.php?id=10710206
Hatzakis A, Gargalianos P, Kiosses V, et al. Low-dose IFN-alpha monotherapy in treatment-naive individuals with HIV-1 infection: evidence of potent suppression of viral replication. J Interferon Cytokine Res 2001, 21:861-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11710999
Havlir DV, Gilbert PB, Bennett K, et al. Effects of treatment intensification with hydroxyurea in HIV-infected patients with virologic suppression. AIDS 2001; 15: 1379-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11504959
Hellinger JA, Iwane MK, Smith JJ, et al. A randomized study of the safety and antiretroviral activity of hydroxyurea combined with didanosine in persons infected with HIV type 1. J Infect Dis 2000, 181: 540-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10669337
Hengge UR, Goos M, Esser S, et al. Randomized, controlled phase II trial of subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV patients. AIDS 1998; 12: F225-34. http://amedeo.com/lit.php?id=9863864
Kahn JO, Cherng DW, Mayer K, Murray H, Lagakos S. Evaluation of HIV-1 immunogen, an immunologic modifier, administered to patients infected with HIV having 300 to 549 x 10(6)/L CD4 cell counts: A randomized controlled trial. JAMA 2000, 284:2193-202. http://amedeo.com/lit.php?id=11056590

Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the HIV. N Engl J Med. 1996, 335:1350-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8857018
Kuritzkes DR, Parenti D, Ward DJ, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. AIDS 1998, 12:65-74. http://amedeo.com/lit.php?id=9456256
Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, et al. The HYDILE trial: efficacy and tolerance of a quadruple combination of reverse transcriptase inhibitors versus the same regimen plus hydroxyurea or hydroxyurea and interleukin-2 in HIV-infected patients failing PI-based combinations. HIV Clin Trials 2002, 3:263-71. http://amedeo.com/lit.php?id=12187499
Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with HAART in HIV+ patients: a randomized controlled trial. HIV Clin Trials 2000, 1:1-15. http://amedeo.com/lit.php?id=11590500
Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1683-4.
Lori F, Jessen H, Lieberman J, et al. Treatment of HIV infection with hydroxyurea, didanosine, and a protease inhibitor before seroconversion is associated with normalized immune parameters and limited viral reservoir. J Infect Dis 1999, 180: 1827-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10558937
Lori F, Malykh A, Cara A, et al. Hydroxyurea as an inhibitor of HIV-type 1 replication. Science 1994, 266:801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=7973634
Losso MH, Belloso WH, Emery S, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in HIV-infected patients with CD4+ cell counts /=350/mm3. J Infect Dis 2000, 181:1614-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10823761
Margolis DM, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:45-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352149
Mildvan D, Bassiakos Y, Zucker ML, et al. Synergy, activity and tolerability of zidovudine and interferon-alpha in patients with symptomatic HIV-1 infection: ACTG 068. Antivir Ther 1996; 1: 77-88. http://amedeo.com/lit.php?id=11321183
Mitsuyasu R. Immune therapy: non-HAART management of HIV-infected patients. J Infect Dis 2002, 185 (Suppl 2): S115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=12001032
Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. AIDS 2001, 15:617-20.
Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. AIDS 2000, 14: 273-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10716503

Paredes R, Lopez Benaldo de Quiros JC, Fernandez-Cruz E, Clotet B, Lane HC. The potential role of interleukin-2 in patients with HIV infection. AIDS Rev 2002; 4:36-40.
Press N, Kimel G, Harris M, et al. Case series assessing the safety of mycophenolate as part of multidrug rescue treatment regimens. HIV Clin Trials 2002, 3:17-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11819181
Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with HAART. J Clin Invest 2002, 109:681-688. http://amedeo.com/lit.php?id=11877476
Rodriguez CG, Vila J, Capurro AF,. Combination therapy with hydroxyurea versus without hydroxyurea as first line treatment options for antiretroviral-naive patients. HIV Clin Trials 2000, 1:1-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11590492
Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. A placebo-controlled trial of didanosine plus stavudine, with and without hydroxyurea, for HIV infection. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1998, 12: F71-7. http://amedeo.com/lit.php?id=9631134
Rutschmann OT, Opravil M, Iten A, et al. Didanosine plus stavudine with or without hydroxyurea in HIV-1-infected patients: 1 year follow-up. Antivir Ther 1998, 3 (Suppl 4): 65-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10723515
Sereti I, Lane HC. Immunopathogenesis of HIV: implications for immune-based therapies. Clin Infect Dis 2001, 32: 1738-55. http://amedeo.com/lit.php?id=11360217
Skowron G, Stein D, Drusano G, et al. The safety and efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Sargramostim) added to indinavir- or ritonavir-based antiretroviral therapy: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 1999, 180:1064-71. http://amedeo.com/lit.php?id=10479132
Smith KA. Low-dose daily interleukin-2 immunotherapy: accelerating immune restoration and expanding HIV-specific T-cell immunity without toxicity. AIDS 2001, 15 Suppl 2: S28-35.. http://amedeo.com/lit.php?id=11424974
Stellbrink HJ, Hufert FT, Tenner-Racz K, et al. Kinetics of productive and latent HIV infection in lymphatic tissue and peripheral blood during triple-drug combination therapy with or without additional interleukin-2. Antivir Ther 1998, 3: 209-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10682140
Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, et al. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). AIDS 2002, 16:1479-87. http://amedeo.com/lit.php?id=12131185
Wood R, Montoya JG, Kundu SK, Schwartz DH, Merigan TC. Safety and efficacy of polyethylene glycol-modified interleukin-2 and zidovudine in HIV type 1 infection: a phase I/II study. J Infect Dis 1993, 167:519-25. http://amedeo.com/lit.php?id=8095058
Zala C, Salomon H, Ochoa C, et al. Higher rate of toxicity with no increased efficacy when hydroxyurea is added to a regimen of stavudine plus didanosine and nevirapine in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 368-73. http://amedeo.com/lit.php?id=11917241

3. METAS Y PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Alexandra Haddad Angulo

En el curso de las evaluaciones mensuales- lo que incluye cuenta de CD4+, carga viral, exámenes de laboratorio de rutina, exámenes de restistencia (genotipo y fenotipo) y niveles plasmáticos de los fármacos- la principal meta del tratamiento antiretroviral, siempre debe estar en mente:

prolongar la vida del paciente mientras se mantiene, en la medida de lo posible, la mejor calidad de salud y de vida.

Este paradigma no solo sugiere que deben ser prevenidas las infecciones oportunistas y tumores malignos, sino también los efectos adversos del tratamiento. Idealmente, el tratamiento antiretroviral no debiera tener, o muy poca, influencia sobre la vida diaria. Aun si la carga viral es baja y los CD4+ altos son indicadores de una buena respuesta al tratamiento antiretroviral, las condiciones del paciente son tan significativas como esos resultados de laboratorio. Los pacientes con frecuencia, también, pierden la idea de lo que realmente es importante. La respuesta a la pregunta del médico: " ¿Cómo se siente ?, lo cual con frecuencia va acompañado de un vistazo hacia los resultados de la cuenta de CD4+. Por tanto, sería de gran utilidad el reflexionar, solo o con el paciente, lo que uno, realmente, quisiera lograr.

Éxito y falla en el tratamiento

Ambos, tanto el éxito como la falla terapéutica, pueden ser evaluados desde distintos criterios – virológico, inmunológico y clínico. De éstos, el indicador más temprano es el éxito o falla virológica (disminución o aumento de la carga viral). Esto es seguido, casi siempre un poco después, por éxito o falla inmunológica (aumento o disminución de la cuenta de CD4+). La falla clínica al tratamiento, solo se hace aparente tiempo más tarde, primero se deterioran los valores de laboratorio y luego el paciente. Por otro lado, el éxito al tratamiento puede observarse en etapas más tempranas, muchos de los pacientes que sufren de síntomas constitucionales, mejoran rápidamente bajo TAVAA. En la cohorte suiza, la incidencia de infecciones oportunistas después de tres meses de TAVAA se redujo de 15.1 a 7.7 por 100 pacientes años (Ledergerber et al. 1999). Para el éxito clínico del tratamiento, en particular en cuanto a la prevención de SIDA, el éxito inmunológico es casi tan importante como el éxito virológico (Grabar et al. 2000, Piketty et al. 2001).

Éxito y falla virológica al tratamiento

El éxito virológico al tratamiento comúnmente se entiende como la disminución de la carga viral a menos del nivel de detección de 50 copias/ml. Esto está basado en el

entendimiento de que a mayor y más rápida la disminución de la carga viral, mayor el efecto terapéutico (Kempf et al. 1998, Powderly et al. 1999, Raboud et al. 1998). En el estudio INCAS, el riesgo relativo para falla al tratamiento (definido como el incremento > 5,000 copias/ml) en los pacientes que llegaron a una carga viral de < 20 copias/ml fue 20 veces menor que en aquéllos que nunca llegaron a niveles menores a 400 copias/ml (Raboud et al. 1998). Bajo TAVAA, la carga viral disminuye en dos fases (ver capítulo de Monitoreo); existe una disminución inicial rápida en las primeras semanas, seguida por una fase más lenta, en las cuales la viremia plasmática se reduce solo lentamente. Una disminución por debajo de los niveles de detección debe alcanzarse hacia los 3-4 meses; en caso de cargas virales muy altas esto puede alcanzarse hasta en 4 o 5 meses. Cargas virales por encima del nivel de detección, después de seis meses de TAVAA generalmente se ve considera como falla al tratamiento. Lo mismo se aplica si un rebote de la carga viral es confirmado por una segunda determinación en un corto intervalo. En dichos casos, debe considerarse rápidamente, mejorar la terapéutica (apego, cambio de esquema).

El punto de corte de 50 copias/ml es arbitrario. Está basado en las pruebas actualmente disponibles para medir la carga viral. Aún no ha sido probado si 60 copias/ml son en sí, peores que 30 copias/ml e indican menor éxito al tratamiento. A éstos niveles tan bajos, debe tomarse en cuenta la probabilidad de inexactitud de la metodología. Un solo rebote en la carga viral (“blip”) a niveles bajos (hasta 1000 copias/ml) es con frecuencia irrelevante (ver abajo). Una carga viral “por debajo del nivel de detección” de 50 copias/ml se traduce solo en: ni más, ni menos. Numerosos estudios indican que la replicación y por lo tanto el desarrollo de resistencia puede continuar aún cuando exista una carga viral indetectable. Cincuenta copias/ml indican que 5 litros de sangre contienen 250,000 virus; adicionalmente, existen más virus replicándose activamente en los órganos linfáticos. Por ello, teóricamente, la viremia medible, aun a niveles muy bajos, probablemente se traduzca a un mayor riesgo de resistencia a largo plazo. Tal vez exista una diferencia relevante entre 100 y 10 copias/ml en cuanto al riesgo de desarrollar resistencia. Pero aún no lo sabemos.

Las buenas noticias: la morbilidad y la mortalidad se reducirían aun cuando la carga viral no disminuya por debajo de los niveles de detección (Mezzaroma et al. 1999, Deeks et al. 2000, Grabar et al. 2000).

Esto debe tomarse en cuenta cuando se trata a pacientes que tienen un número limitado de opciones de tratamiento. En estos casos, puede ser útil abandonar las cargas virales como parámetros de éxito. En los pacientes con virus multiresistentes, el éxito virológico pudiera no ser posible; aquí, la prioridad sería estabilizar la cuenta de CD4+. Los pacientes con frecuencia permanecen estables inmunológicamente por relativamente largos periodos de tiempo, aun con supresión viral insuficiente. Los factores de riesgo más importantes para la falla virológica al

tratamiento, son el pre-tratamiento con antiretrovirales (mutaciones de resistencia preexistentes) y la falta de apego (revisar: Deeks et al. 2000).
Aún no se ha probado concluyentemente si la cuenta de CD4+ y la carga viral basal juegan un papel en ello; en varias cohortes no se detectó influencia (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001, Le Moing et al. 2002; ver también el capítulo: "Cuando iniciar TAVAA").

¿Cuánto tiempo dura el éxito virológico al tratamiento?

Se sabe poco acerca de cuanto tiempo se mantiene efectivo el tratamiento. Siguiendo los seis años durante los cuales se ha utilizado TAVAA, un número importante de pacientes tratados adecuadamente, aún tienen cargas virales por debajo de los niveles de detección, aun después de tanto tiempo. Uno de los pocos estudios con un largo periodo de seguimiento, estudió 336 pacientes vírgenes al tratamiento antiretroviral que habían alcanzado cargas virales por debajo de 50 copias/ml en 24 semanas (Phillips et al. 2001). Después de 3.3 años, el riesgo de rebote viral era relativamente alto, a 25.3%. Un análisis más detallado, mostró que una proporción más grande de pacientes que experimentaron rebote viral en realidad habían interrumpido TAVAA. Una falla virológica real solo fue observada en 14 pacientes, lo que corresponde a un riesgo de 5.2% después de 3.3 años. De manera importante, el riesgo de falla virológica disminuyó significativamente con el tiempo. Por lo tanto, si el tratamiento no es interrumpido, la carga viral puede mantenerse por debajo del nivel de detección por muchos años.

"BLIPS" ¿Se traducen en falla virológica?

Los blips son aumentos transitorios de la carga viral. Ocurren en un 20-40% de los pacientes y han sido asociados a un nivel mayor de replicación viral. Los blips con frecuencia preocupan al clínico y al paciente. Estrictamente hablando, si uno define al éxito virológico como < 50 copias/ml, los blips significan falla al tratamiento. Sin embargo, la información creciente indica que los blips parecen no tener consecuencia a mediano plazo y no necesariamente indican falla inmunológica o incluso clínica al tratamiento (Havlir et al. 2001,Moore et al. 2002, Sklar et al. 2002).

Esto es cierto para ambos, tanto para pacientes en la primera línea de tratamiento como para pacientes con alta experiencia en el mismo. Sin embargo, aún se requiere de un seguimiento a largo plazo para excluir a los pacientes con blips ocasionales ya que ellos estan en mayor riesgo de desarrollar resistencia. En al menos un reciente análisis, el riesgo de falla a tratamiento después de 18 meses, fue doblado aproximadamente (Greub et al. 2002). Al seguir la información disponible hoy en día, los blips no requieren de un cambio inmediato de esquema. Ellos deben y pueden, aumentar la oportunidad de conversación con el paciente en cuanto a adherencia se refiere. Debe hacerse notar que la carga viral puede

aumentar temporalmente posterior a la aplicación de inmunizaciones (Kolber et al. 2002).

Falla y éxito inmunológico al tratamiento

El éxito inmunológico al tratamiento generalmente se define por un aumento de la cuenta de células CD4+. No existe una definición más precisa para el éxito inmunológico al tratamiento. Dependiendo del estudio, los aumentos de 50, 100 o 200 linfocitos T CD4+ (cells/µl) o aumentos por arriba de 200 o 500 cels/µl de T CD4+ quedan definidos como éxito al tratamiento. La falla usualmente se describe como la ausencia de un aumento o una disminución de la cuenta de las células T CD4+ en los pacientes que reciben TAVAA.
Es difícil predecir el aumento en la cuenta de CD4+ en los pacientes con TAVAA ya que existen variaciones individuales significativas. Tal como ocurre con la disminución de la carga viral, el aumento en la cuenta de CD4+ ocurre en dos fases. Después de un primer incremento rápido durante los primeros tres a cuatro meses, los incrementos posteriores son considerablemente menos pronunciados. En un estudio prospectivo que involucraba a unos 1000 pacientes, la cuenta de CD4+ en los primeros tres meses aumentó en 21.2 cels/µl de T CD4+ por mes; en los meses subsecuentes el aumento fue solo de 5.5 cels/µl de T CD4+ (Le Moing et al. 2002). Existen datos inconclusos acerca de que una menor cuenta de linfocitos T CD4+ basales resulten en un menor aumento de los mismos. Sin embargo, la normalización de la cuenta de CD4+ (>500/µl) aparentemente ocurre con menor frecuencia y/o toma más tiempo, si la cuenta de CD4+ es baja al momento de iniciar la terapéutica (Kaufmann et al. 2002, Valdez et al. 2002).
El éxito inmunológico al tratamiento no necesariamente se encuentra ligado a la supresión viral máxima; aun cuando las supresión parcial pudiera llevar a la mejoría en la cuenta de linfocitos T CD4+ (Kaufmann et al. 1998, Mezzaroma et al. 1999). Tampoco es significativo en nivel inicial de la carga viral; lo que parece ser crucial es que la carga viral permanece más baja que al inicio del tratamiento (Deeks et al. 2002).

Respuestas discordantes

La falla para lograr una o dos de las metas terapéuticas – clínica, inmunológica y virológica- se refiere a una respuesta discordante. Algunos pacientes pudieran tener éxito virológico al tratamiento sin mejoría inmunológica, con cuentas de CD4+ muy bajas a pesar de tener cargas virales indetectables(Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999, Gabran et al. 2000,Piketty et al. 2001). Contrariamente, TAVAA puede ser extremadamente efectivo e inducir aumentos significativos de la cuenta de CD4+, mientras que la carga viral se mantiene detectable. Las frecuencias de dichas discordancias se esquematizan el la tabla de abajo.

Tabla 3.1. Cohortes prospectivas, respuesta a tratamiento*

Respuesta a TAVAA	Piketty et al. N= 150	Grabar et al. N=2236
Respuesta virológica e inmunológica	60%	48%
Discordante: solo respuesta inmunológica	19%	19%
Discordante: solo respuesta virológica	9%	17%
Sin respuesta al tratamiento	12%	16%

* respuesta inmunológica: elevación de células T CD4+ a > 100/µl después de 30 meses (Piketty et al. 2001) o > 50/µl después de 6 meses (Grabar et al.b 2000). Respuesta virológica: continuamente por lo menos 1 log por debajo de basales o < 500 copias/ml (Piketty et al. 2001) o < 1000 copias/m (Grabar et al. 2000).

La respuesta inmunológica por lo común es moderada en comparación con la respuesta virológica, particularmente en pacientes mayores. Conforme aumenta la edad, el sistema inmune tiene menor capacidad de regeneración, probablemente debido a la degeneración del timo (Lederman et al. 2000). Varios estudios han demostrado que la probabilidad de no lograr un aumento en la cuenta de CD4+ aumenta con la edad del paciente y con la disminución progresiva del tamaño del timo, lo cual es detectado por TAC (Goetz et al. 2001, Marimoutou et al. 2001, Piketty et al. 2001, Teixera et al. 2001, Viard et al. 2001).

Consideraciones prácticas al tratar con la carga viral y la cuenta de CD4+

La carga viral es el parámetro más importante en el monitoreo del tratamiento ya que ésta se ve directamente afectada.

De ser posible debe utilizarse el mismo método (en el mismo laboratorio)- cabe recordar que existe variabilidad metodológica considerable (hasta la mitad de un logaritmo).

El éxito virológico deberá ser evaluado un mes después del inicio o modificación de TAVAA.

La carga viral deberá estar por debajo de 50 copias/ml después de tres meses (con cargas virales iniciales altas, después de 6 meses)- si no lo está, deberá buscarse la causa.

A mayor disminución de la carga viral, mayor el tiempo de respuesta al tratamiento.

Los aumentos, bajos y transitorios (blips) en la carga viral con frecuencia no son significativos pero la carga viral debe ser reevaluada a intervalos cortos (después de 2-4 semanas).

A mayor edad del paciente, mayor es la probabilidad de tener una respuesta discordante (baja carga viral sin aumento significativo de la cuenta de CD4+).

En contraste con la carga viral, el aumento de CD4+, es decir el éxito inmunológico, es difícil de ser influenciado. Las células T CD4+ son probablemente de mayor predicción para medir el riesgo individual a la evolución a SIDA.

Una vez que la cuenta de CD4+ está por arriba de 400-500/µl, las evaluaciones de control se pueden efectuar con menor frecuencia. Debe tenerse en cuenta que con niveles altos de CD4+, los valores pueden variar considerablemente de una medición a la siguiente (lo que causa que el paciente tenga una falsa euforia o preocupación innecesaria).

Éxito y falla o fracaso clínico al tratamiento

El éxito clínico al tratamiento es dependiente del éxito virológico e inmunológico. En cada paciente, la respuesta clínica no siempre es fácil de evaluar. Después de todo, no hay manera de demostrar que hubiera sucedido si no se hubiera iniciado el tratamiento. Debido a que un paciente asintomático no puede sentirse mejor, puede ser difícil encontrar buenos argumentos para continuar con el tratamiento en presencia de efectos adversos a los fármacos, los que, al menos temporalmente, pueden afectar la calidad de vida.
El éxito clínico casi siempre se evalúa a través de puntos clínicos (enfermedades definitorias de SIDA, muerte), aunque la mejoría con TAVAA en pacientes con síntomas constitucionales debiera considerarse como éxito clínico. En cuanto al riesgo de progresión de la enfermedad, la respuesta inmunológica es tan importante como la respuesta virológica (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Riesgo de progresión, definido como respuesta virológica e inmunológica al tratamiento. Ver definiciones previas. Intervalo de confianza 95% en paréntesis

Células T CD4+ basales (mediana)	Grabar et al 2000 150 riesgo relativo	Piketty et al 2001 73 riesgo relativo
Respuesta virológica e inmunológica	1	1
Solo respuesta inmunológica	1.6(1.0-2.5)	6.5 (1.2-35.8)
Solo respuesta virológica	2.0(1.3-3.1)	9.7(1.6-58.4)
Sin respuesta a tratamiento	3.4 (2.3-5.0)	51.0 (11.3-229.8)

El grado de respuesta virológica es también de gran importancia. En la cohorte suiza, el 6.6% de los pacientes con cargas virales constantemente por debajo del nivel de detección padecieron SIDA o murieron después de 30 meses. En contraste, SIDA o la muerte ocurrieron en 9% de los pacientes con rebote viral y en 20.1% de aquéllos en los que la carga viral nunca fue indetectable(Ledergerber et al. 1999).

La importancia de una respuesta virológica completa y sostenida para lograr el éxito clínico del tratamiento también ha sido reportada por otras cohortes (Salzberger et al. 1999, Thiebaud et al. 2000). La falla clínica usualmente se define como el desarrollo de una condición asociada a SIDA o la muerte. Sin embargo, la presencia de enfermedad no siempre es indicativa de falla clínica al tratamiento. Un muy buen ejemplo es el síndrome de reconstitución inmunológica, donde una infección subclínica preexistente se hace aparente durante las primeras semanas de iniciado TAVAA. Por otro lado, si el paciente sufre efectos adversos serios o incluso muere como resultado de ellos, esto también debe verse como falla al tratamiento.

¿Qué puede lograrse hoy en día?

Cada clínico relacionado con el VIH puede ver los logros sobresalientes de TAVAA reflejados en sus pacientes (Tabla 3.3). En muchas áreas, la incidencia de SIDA se ha reducido a menos de la décima parte (Mocroft et al. 2000). Hoy en día, en muchos países del oeste, la mayoría de los casos de SIDA ocurren en pacientes que no están siendo tratados con tratamiento antiretroviral, usualmente porque desconocen su infección. La tasa de mortalidad ha disminuido a niveles mucho menores que aquéllos de hace algunos años(Mocroft et al. 2002).

Tabla 3.3.: Caso (paciente femenino de 41 años de edad) que demuestra avances en el tratamiento debido a TAVAA*

		CD4+	Carga Viral
Feb 95	AZT+ddC	23(4%)	NA
Nov 96	SIDA: Toxoplasmosis, MAC, esofagitis por cándida	12(1%)	815,000
Feb 97	D4T+3Tc*SQV	35(8%)	500
Junio 97	Suspendió TAVAA por neuropatía		
Julio 97	AZT+3TC+IDV	17(4%)	141,000
Mar 98		147(22%)	>50
Mar 99	AZT+3TC+IDV+NVP	558(24%)	100
Mar 00		942(31%)	<50
Mar 02		1132 (33%)	<50

* excelente reconstitución inmunológica a pesar de inmunodeficiencia severa y varias enfermedades definitorias de SIDA. Todas las profilaxis primarias/secundarias (MAC, toxoplasmosis, PCP) ahora han sido descontinuadas.

La información de estudios prospectivos, controlados en este cambio tan dramático es aún muy dispersa, existen poco ensayos clínicos aleatorizados (Hammer et al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink et al. 2000). Los resultados observados en estos estudios, los cuales llevaron a la autorización de IPs, fueron también

relativamente modestos, debido a su diseño. En un estudio multicéntrico, 1090 pacientes en etapas avanzadas, recibieron ritonavir en presentación líquida o placebo además de su tratamiento. La probabilidad de SIDA y muerte en el seguimiento a 29 semanas fue de 21.9% en el brazo de ritonavir y casi del doble (37.5%) en el brazo con placebo (Cameron et al. 1998). En el estudio SV14604, el más grande estudio de su tipo, involucrando 3485 pacientes, la frecuencia de SIDA y muerte se redujo a 50% en el grupo que recibía AZT+ddC+ saquinavir, comparado con los grupos de biterapia (Stellbrink et al. 2000). Debido a el éxito de TAVAA, la cantidad de problemas clínicos ocurren, afortunadamente, en menor cantidad. Como resultado, la duración de cualquier estudio contemporáneo con el fin de probar el beneficio clínico de una combinación sobre otra, tendría que ser muy largo. Solo raramente, dichas investigaciones serán consideradas en el futuro (Raffi et al. 2001). SILCAAT, un estudio multicéntrico que agrupaba a 2000 pacientes con menos de 300 células T CD4+/µl terminó en octubre de 2002 porque el número de manifestaciones clínicos alcanzadas era demasiado bajo para poder detectar diferencias. En cuanto a infecciones oportunistas y alteraciones malignas, el efecto de TAVAA es igualmente aparente en el curso clínico así como en la incidencia. Las enfermedades tales como criptosporidiosis y la leucoencefalopatía multifocal progresiva pueden ser curadas, mientras que el sarcoma de Kaposi puede resolverse por completo sin la necesidad de tratamiento específico. La profilaxis para neumocistosis, toxoplasmosis, CMV o MAC puede ser suspendida con seguridad. Estos efectos son discutidos con mayor detalle en los capítulos correspondientes.

Tabla 3.4: Disminución de la morbilidad y la mortalidad en grandes cohortes

	¿Dónde? (n)	Pacientes (periodo)	Mortalidad (/100pt año)	Morbilidad (/100pt año)
Palella 1998	EUA (1255)	<100 CD4+ (1/94-6/97)	29.4 a 8.8	21.9 a 3.7*
Ledergerber 1999	Suiza (2410)	Seis meses antes vs 3 meses después de TAVAA (9/95-12/97)	NA	15.1 a 7.7
Mocroft 2000	Europa (7331)	Todos (94-98)	NA	30.7 a 2.5
Mocroft 2002	Europa (8556)	Todos (94-01)	15.6 a 2.7	NA

*MAC, PCP, CMV. Mortalidad/morbilidad, cada una por 100 pacientes año.

BIBLIOGRAFIA

1. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebocontrolled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772
2. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001, 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
3. Deeks SG, Barbour JD, Grant RM, Martin JN. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia. AIDS 2002, 16: 201-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11807304
4. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long-term strategies. Clin Infect Dis 2000, 30 Suppl 2: S177-84. http://amedeo.com/lit.php?id=10860903
5. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. N Engl J Med 2001, 344:824-31. http://amedeo.com/lit.php?id=11248160
6. Goetz MB, Boscardin WJ, Wiley D, Alkasspooles S. Decreased recovery of CD4 lymphocytes in older HIV-infected patients beginning HAART. AIDS 2001, 15:1576-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11504992
7. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of HAART. Ann Intern Med 2000, 133: 401-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10975957
8. Greub G, Cozzi-Lepri A, Ledergerber B, et al. Intermittent and sustained low-level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2002, 16:1967-9.
9. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. ACTG 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
10. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. JAMA 2001, 286:171-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11448280
11. Hosseinipur M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis 2002, 34: 1391-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11981736
12. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1998, 351:723-4.
13. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm
14. Kempf DJ, Rode RA, Xu Y, et al. The duration of viral suppression during protease inhibitor therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV-1 RNA at the nadir. AIDS 1998, 12: F9-14.
http://amedeo.com/lit.php?id=9543434
15. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42.
http://amedeo.com/lit.php?id=11872996
16. Kotler DP, Shimada T, Snow G, et al. Effect of combination antiretroviral therapy upon rectal mucosal HIV RNA burden and mononuclear cell apoptosis. AIDS 1998, 12:597-604.
http://amedeo.com/lit.php?id=9583599
17. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159
18. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80.
http://amedeo.com/lit.php?id=11865399
Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. JAMA 1999, 282: 2220-6.
http://amedeo.com/lit.php?id=1060597
19. Ledergerber B, Egger M, Opravil M. et al. Clinical progression and virological failure on HAART in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Lancet 1999, 353: 863 –868.
20. Lederman MM, McKinnis R, Kelleher D, et al. Cellular restoration in HIV infected persons treated with abacavir and a protease inhibitor: age inversely predicts naive CD4 cell count increase. AIDS 2000, 14: 2635-42.
http://amedeo.com/lit.php?id=11125881
21. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, et al. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. Antivir Ther 1999, 4:95-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10682154
22. Marimoutou C, Chene G, Mercie P, et al. Prognostic factors of combined viral load and CD4+ cell count responses under triple antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, 1996-1998. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27:161-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11404538
23. Mezzaroma I, Carlesimo M, Pinter E, et al. Clinical and immunologic response without decrease in virus load in patients with AIDS after 24 months of HAART. Clin Infect Dis 1999, 29:1423-30.
http://amedeo.com/lit.php?id=10585790
24. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. Lancet 2000, 356:291-6.

http://amedeo.com/lit.php?id=11071184
25. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. AIDS 2002, 16:1663-71. http://amedeo.com/lit.php?id= 12172088
26. Moore AL, Youle M, Lipman M, et al. Raised viral load in patients with viral suppression on HAART: transient increase or treatment failure? AIDS 2002, 16:615-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11873005
27. Palella FJ JR, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1998, 338:853-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9516219
28. Phillips AN, Miller V, Sabin C, et al. Durability of HIV-1 viral suppression over 3.3 years with multi-drug antiretroviral therapy in previously drugnaive individuals. AIDS 2001, 15: 2379-84.
http://amedeo.com/lit.php?id=11740188
29. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270
30. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9619806
31. Piketty C, Weiss L, Thomas F, et al. Long-term clinical outcome of HIVinfected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. J Infect Dis 2001, 183:1328-35.
http://amedeo.com/lit.php?id=11294663
32. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virological response to potent ART. AIDS 1999, 13:1873-80.
http://amedeo.com/lit.php?id=10513645
33. Raboud JM, Montaner JS, Conway B, et al. Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response to therapy. AIDS 1998, 12: 1619-24. http://amedeo.com/lit.php?id=9764780
34. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:260-6.
http://amedeo.com/lit.php?id=10770346
35. Raffi F, Chene G, Lassalle R, et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. HIV Clin Trials 2001, 2:330-5.
http://amedeo.com/lit.php?id=11590536
36. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561
37. Salzberger B, Rockstroh J, Wieland U, et al. Clinical efficacy of protease inhibitor based antiretroviral combination therapy--a prospective cohort study. Eur J Med Res 1999, 4:449-55.
http://amedeo.com/lit.php?id=10585299

38. Sendi PP, Bucher HC, Harr T, et al. Cost effectiveness of HAART in HIVinfected patients. Swiss HIV Cohort Study. AIDS 1999, 13:1115-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10397543
39. Sklar PA, Ward DJ, Baker RK, et al. Prevalence and clinical correlates of HIV viremia ('blips') in patients with previous suppression below the limits of quantification. AIDS 2002, 16:2035-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12370502
40. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.
41. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, et al. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. AIDS 2001, 15:1749-56. http://amedeo.com/lit.php?id=11579235
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). AIDS 2000, 14:971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978
43. Valdez H, Connick E, Smith KY, et al. Limited immune restoration after 3 years' suppression of HIV-1 replication in patients with moderately advanced disease. AIDS 2002, 16:1859-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12351945
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11262215

Erradicación: ¿Es esto posible?

Hasta este punto, la erradicación del VIH, en el sentido de obtener la curación completa, no es una realidad. Aunque a finales de 1997, muchos aún soñaban con la erradicación, los investigadores líderes ahora son pesimistas. El problema radica en el reservorio de las células T CD4+ latentes, las cuales componen un reservorio a largo plazo. La vida media de este reservorio es de 44 meses y de acuerdo a estimados recientes, la erradicación podría tardar de 60 a 73 años (Finzi et al. 1999). Incluso años después de obtenerse la supresión viral por debajo de 20-50 copias/ml, aún continua la transcripción viral celular (Dornadula et al. 1999, Furtado et al. 1999, Zhang et al. 1999, Sharkey et al. 2000). Esto se aplica particularmente en las células sanguíneas pero también a los nódulos linfáticos y a los espermatozoides (Lafeuillade et al. 2001, Nunnari et al. 2002). Se han utilizado distintos métodos para tratar de destruir estos reservorios latentes (IL-2, hydroxyurea, OKT), pero todos han fallado (Kulkosky et al. 2002, Pomerantz et al. 2002). En la última conferencia mundial del SIDA, Bob Siliciano mostró una visión real de la situación (Siliciano 2002): la erradicación no es posible con los fármacos actualmente disponibles. Los reservorios no pueden ser eliminados. Las células latentes únicamente son distintas de las células no infectadas en un mínimo detalle, que es difícilmente detectable con los métodos existentes hoy en día y no pueden ser específicamente dirigidos. El eliminar los reservorios de células de memoria parcial o completamente es, o no exitoso, o muy tóxico o muy peligroso. Ojalá y futuros capítulos pudieran ser dedicados a este aspecto.

Otros aspectos importantes de TAVAA

Además de las metas descritas arriba, el éxito virológico, inmunológico y clínico del tratamiento, deben considerarse otros aspectos. Aunque no son aspectos primordiales de TAVAA, no son aspectos mucho menos importantes: la reducción de costos, la prevención y el mejorar la adherencia, son un constante reto para cada clínico dedicado al VIH.

Reducción de costos

El tratamiento antiretroviral es costoso. Cada fármaco cuesta en promedio entre $250 y $1000 dólares por mes, dependiendo del fármaco y el país donde sea recetado. Aun entre los mismas clases de fármacos, los precios varían de manera sorprendente. En algunos países, el Crixivan® es relativamente barato, a escasamente la mitad del precio de Agenerase®. Un esquema combinado con Trizivir® y Kaletra® llega a costar hasta $2000 dólares al mes. Como parte del personal de salud, es importante tener una idea de los costos y cuestionarse acerca de las políticas de precios de algunas compañías farmacéuticas. Por ejemplo por qué en Alemania el Invirase ® cuesta casi el doble que el Fortovase®. A pesar de los altos costos, el efecto positivo de TAVAA permanece incuestionable. Algunos estimados confiables consideran un gasto adicional de $13000 a $23000 dólares

por cada QUALY (siglas en inglés para la calidad ajustada a cada año de vida; Freedberg et al. 2001) – lo cual es relativamente barato en comparación con otros tratamientos. TAVAA puede evitar el gasto excesivo en el tratamiento de infecciones oportunistas, hospitalización y cuidados del paciente. En un estudio alemán, entre 1997 y el 2001, los costos anuales por paciente disminuyeron de €35,865 a €24,482 (Stoll et al. 2002). Muchos de los pacientes tienen la posibilidad de trabajar nuevamente, lo que resulta en una reducción generalizada de los costos. (Sendi et al. 1999).

Debido a que el TAVAA es costoso, al cambiarse el esquema ya sea para reducir la cantidad de pastillas o por preocupación sobre la toxicidad a largo plazo, está justificado pedir al paciente que agote todas sus reservas existentes. Los pacientes asegurados de manera privada, obviamente aprecian esto, sin embargo, los pacientes asegurados de manera pública deben también ser puestos al tanto de los costos de los fármacos, no para causar sentimientos de culpa o para transferir las carencias de los sistemas de salud al paciente, sino para crear conciencia del valor de este tratamiento. Inicialmente, solo debiera recetarse una sola caja de tabletas, aunque por ejemplo una caja de Retrovir® recetada a la dosis estándar, después de 15 años de haber sido aprobada, solo dure 20 días. Solo por este medio, puede prevenirse la intolerancia al dejar al paciente con muchos fármacos. Debe evitarse el recetar fármacos por más de tres meses.

Prevención

A menor carga viral, menos infeccioso es el paciente. Un estudio prospectivo de 415 parejas VIH-discordantes en Uganda mostró que de 90 infecciones nuevas durante un periodo de 30 meses, ninguna ocurrió por parte de una pareja infectada con cargas virales menores a 1500 copias/ml. El riesgo de infección aumentó con cada logaritmo por un factor de 2.45 (Quinn et al. 2000). En un estudio en Tailandia de 493 pacientes, este factor era de 1.81 y aquí ningún caso de infección fue reportado con cargas virales por debajo de 1094 copias/ml (Tovanabutra 2002). Dentro de algunos límites, el TAVAA puede entonces servir como una medida preventiva (Hosseinipur et al. 2002). La mayor parte de los pacientes estan interesados en saber si requieren o no el utilizar preservativo y la respuesta es SI. Algunos estudios han demostrado que la disminución de la carga viral en el plasma y líquido seminal es casi paralela y que una disminución de varios logaritmos en el plasma después de varios meses también puede observarse en el semen (Liuzzi et al. 1999). Aunque lo mismo parece ser cierto para la mucosa vaginal y anorectal, el riesgo individual aún es difícil de estimar (Lampinen et al. 2000, Cu-Uvin et al. 2000). Más aún, la carga viral en sangre y en otros fluidos corporales no siempre se correlaciona (ver también el capítulo de Monitoreo). En años recientes, el uso preventivo del TAVAA, aparentemente ha incrementado los comportamientos o prácticas de riesgo. Los cálculos han mostrado que un aumento en las prácticas de riesgo de tan solo 10% disminuiría los efectos del TAVAA (Blower et al. 2001, Law et al. 2001). En la cohorte francesa PRIMO, los llamados contactos de riesgo de

pacientes aumentaron de 5 a 21% entre 1998 y el 2001 (Desquilbet et al. 2002). Ahora se reportan pequeños brotes por sífilis entre pacientes infectados con VIH en ciudades grandes de EUA y Europa. Existe también preocupación sobre la transmisión de virus multiresistentes.

La adherencia como meta de tratamiento

La adherencia es el talón de Aquiles del tratamiento antiretroviral. La falta de adherencia es la principal, si no es que el más importante, factor asociado a falla en el tratamiento. La condiciones en las cuales se desarrolla la resistencia están relacionadas a los niveles plasmáticos insuficientes y a la supresión parcial de la carga viral. La adherencia se define como el consentimiento y aceptación del esquema por parte del paciente. En los 90s fue aceptado este término, el cual describe el trabajo conjunto entre el paciente y el clínico con el fin de lograr un concepto aceptable del tratamiento para ambos y enfatizar de manera correcta que no solo el paciente es responsable de la falla al tratamiento. La adherencia incluye factores que influencian el permanecer en un esquema en términos de aceptación. Sin importar los términos utilizados, deben quedar claros dos conceptos:

1. si el 5% de los fármacos no son tomados, el éxito al tratamiento se torna precario.

2. los clínicos por lo general sobreestiman la adherencia de sus pacientes.

Los “pacientes de riesgo” para la no adherencia no solo incluyen a aquéllos que abusan de sustancias alcohólicas o drogas o aquéllos que experimentan efectos adversos. Los estudios relacionados a la adherencia han identificado como particularmente de riesgo a pacientes con depresión o jóvenes (Murri et al. 2001, Frank 2002). Los factores positivos son la experiencia del médico, la confianza que el paciente tenga sobre los efectos positivos del TAVAA y el apoyo social. Parece que tanto el sexo, la raza o el estadio de la enfermedad no son relevantes. Otras consideraciones que habría que tomar en cuenta son la visión que el paciente tenga de la salud y la enfermedad, la aceptación de la medicina moderna y el miedo a los efectos adversos. Sin embargo, todos estos factores varían enormemente y al final, es difícil predecir la adherencia en cada caso en particular (Lerner et al. 1998).

La importancia de tomar los fármacos regularmente ha sido demostrada en numerosos estudios en los últimos años. En un estudio de 99 pacientes, en el cual la adherencia fue monitorizada mediante un sistema electrónico, la tasa de falla al tratamiento fue de tan solo 22%, en pacientes con un nivel de adherencia de por lo menos 95% (95% de las dosis tomadas). Las tasas de fallo en pacientes con 80-94% de adherencia o < 80% de adherencia fueron de 61% y 80% respectivamente. En este estudio 41% de los pacientes fue erróneamente juzgado por su médico en cuanto a la adherencia. Las enfermeras parecieron tener un mejor entendimiento de sus pacientes, juzgando erróneamente solo en un 30% de los casos (Paterson et al. 2000). La importancia de la adherencia está también demostrada por el éxito

reportado de los pacientes con tratamiento estrictamente supervisado (TES). Un estudio de TES hecho en los centros correccionales de Florida mostró el 100% de los sujetos con cargas virales < 400 copias/ml a la semana 48, comparado con 81% de un grupo control no monitorizado en la población general (Fischl et al. 2001).

La falta de adherencia no solo lleva a la falla virológica. También tiene consecuencias inmunológicas. En un análisis de dos estudios prospectivos, los pacientes con adherencia de 100%, 80-99% y 0-79% experimentaron reducciones logarítmicas de 2.77, 2.33 y 0.67 en la carga viral después de un año. Al mismo tiempo, la cuenta de CD4+ aumentó a 179, 159 y 53, respectivamente. (Mannheimer 2002). Más aún, la faltta de adherencia no solo afecta la cuenta de CD4+ y la carga viral, también tiene efectos clínicos. En un estudio español, los pacientes que no tomaron más del 10% de sus fármacos tuvieron un riesgo de mortalidad cuatro veces mayor (Garcia 2002). Esta información ha sido corroborada en otros estudios (Maher et al. 1999, Hogg et al. 2000). El tiempo de estancia intrahospitalaria es menos frecuente en pacientes con gran apego al tratamiento (Paterson et al. 2000). Adicionalmente, debe considerarse que el riesgo de transmisión de virus resistentes se ve incrementado por los paciente no adherentes.

El mecanismo básico para el desarrollo de resistencia debiera ser explicado a los pacientes. Se debe hacer énfasis en que, a diferencia de otros pacientes con enfermedades crónicas, las mutaciones que confieren resistencia, no desaparecen una vez que se han desarrollado. La diabetes mellitus y la hipertensión son ejemplos adecuados: mientras que estas enfermedades “toleran” el olvido ocasional de una tableta, el VIH es distinto, en este caso, incluso pequeños olvidos pueden tener consecuencias irreversibles. El paciente debe estar enterado de este aspecto inusual de la infección por VIH. Puede ser de gran utilidad el apoyo de grupos de discusión especializados en tratamiento.

Si la adherencia constantemente es inadecuada

A pesar de todos nuestros esfuerzos, algunos pacientes no mejorarán en cuanto a adherencia se refiere. Se aconseja a los médicos y a otros integrantes del personal de salud el no sentirse personalmente ofendidos si el paciente no desea participar en los avances de la medicina. Aun si es difícil de aceptar los puntos de vista de otros sobre la vida y el tratamiento, la tolerancia y aceptación deben continuar siendo aspectos fundamentales de la relación médico-paciente. Algunos, especialmente aquéllos que tratan a poblaciones específicas dentro del ámbito universitario, en ocasiones olvidan la realidad de la práctica médica. El sostener los principios modernos de la práctica médica rígidamente no ayuda en este caso y el presionar a los pacientes ayuda menos. El dilema sobre continuar o no el tratamiento antiretroviral en pacientes que no son adherentes nunca ha sido fácil. Por un lado, existen pacientes que se benefician aun del tratamiento subóptimo y por otro, los fármacos son caros y no debieran ser recetados demasiado pronto. Cuando los recursos son limitados, los fármacos disponibles debieran ser recetados

de manera prudente. Además debe tenerse cuidado con aspectos ilegales: recientemente ha habido reportes de pacientes que sostienen tratos con las farmacias con el fin de obtener otras drogas (metadona, etc.), o incluso dinero a cambio de sus recetas. La recetas deben de ser documentadas en el expediente del paciente. Si existen buenas razones para dudar de la adherencia u honestidad del paciente, deben determinarse niveles plasmáticos de los fármacos.

Doce recomendaciones para mejorar la adherencia

1. todo paciente debe recibir un plan de tratamiento escrito (legible) que debe ser revisado al final de cada visita. Debe incluir un número telefónico para aclarar dudas y preguntas

2. el paciente y los clínicos deben estar de acuerdo en el plan de tratamiento. Las preocupaciones o preguntas críticas del paciente deben ser discutidas.

3. el paciente debe tener la impresión que su tratamiento no fue elegido al azar si no de acuerdo a sus necesidades individuales

4. La explicación de un tratamiento nuevo o modificado toma tiempo, no debiera ser apresurado y todas las preguntas deben ser contestadas.

5. Las razones por las cuales la adherencia es muy importante deben ser explicadas. Tiene sentido el repetir esas conversaciones, no deben llevarse a cabo al iniciar o modificar el tratamiento, sino que deben ser parte del cuidado de rutina.

6. También deben ser explicados los posibles efectos adversos, así como lo que puede hacerse para aliviarlos.

7. deben utilizarse y ofrecerse grupos de apoyo y otros tipos de asistencia.

8. Es importante decirle al paciente que regrese si presenta algún problema con el TAVAA, es mejor tratar de resolverlos juntos que dejar que el paciente intente resolverlos solo en casa.

9. Es importante que el paciente sepa que el esquema de tratamiento debe ser tomado en su totalidad.

10. Las recetas deben ser documentadas con el fin de obtener una idea a grandes rasgos de las irregularidades en cuanto a adherencia. Dichas irregularidades deben ser tratadas abiertamente.

11. Especialmente durante las fases iniciales del tratamiento, el paciente debe ser informado sobre el éxito del tratamiento, basado en la reducción de la carga viral y el incremento de la cuenta de CD4+.

12. Tratar la depresión

Duesbergianos

Un caso especial es aquel que se presenta en los pacientes que se oponen al tratamiento antiretroviral en un inicio. Por lo común estos pacientes son tratados por médicos que se llaman a sí mismos “Duesbergianos” (término acuñado debido a Peter Duesberg, un virólogo norteamericano y disidente del SIDA, quien niega la correlación entre el VIH y el SIDA). Puede llegar a ser estresante estar frente a estos pacientes y ver como caminan hacia la ruina. Debe detallarse en consejería y con información escrita en la medida de lo posible. He aquí un ejemplo de la práctica diaria en el 2001: *paciente masculino de aproximadamente 40 años de edad quien se presenta con infección por VIH establecida, sin tratamiento antiretroviral, desde hace muchos años. Con linfocitos T CD4+ de 30 cels/µl y encefalitis por Toxoplasma la cual se resuelve sustancialmente después de 4 semanas de tratamiento agudo (aún existen lesiones aisladas, visibles en la última RM). En el día del alta hospitalaria, el paciente se encuentra clínicamente en buenas condiciones, orientado por completo. Categóricamente rechaza el inicio de TAVAA, el cual es recomendado urgentemente. Su médico tratante le aconseja no aceptar ningún tipo de TAVAA (“puede morirse por el AZT y el resto de los fármacos son igual de dañinos”), además rechaza los antibióticos. Por esta razón no continúa la profilaxis secundaria para toxoplasmosis y más aún, tiene diarrea (¿Criptosporidiosis?), problemas dermatológicos (dermatitis seborréica) y pérdida de peso significativa (¿MAC?) desde su primer día de estancia intrahospitalaria. Después de todo lo que él necesitaba era recuperarse*. En estos casos se la ha pedido al paciente que confirme por escrito y firme que recibió la información. Cada paciente puede y debe decidir por sí mismo (si se encuentra completamente orientado), pero debe ser adecuadamente informado de las consecuencias de sus actos. Es importante hacer llegar la información al paciente en caso de cambiar de opinión (cuando sufra recaídas), hacerle saber que puede regresar. Sin embargo, el debate médico con médicos Duesbergianos, en nuestra experiencia, no es productivo e implica una verdadera pérdida de tiempo y energía. Afortunadamente estos casos son menos frecuentes hoy en día. El escepticismo inicial con respecto al TAVAA, disminuyó significativamente en vista de su gran éxito en años recientes y existe (gracias a Dios) menos revuelto por Peter Duesberg, al menos con respecto a actividades de HIV. La corriente está desapareciendo.

Bibliografía de Principios de Tratamiento

1. Blower SM, Aschenbach AN, Gershengorn HB, Kahn JO. Predicting the unpredictable: transmission of drug-resistant HIV. Nat Med 2001, 7:1016-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11533704
2. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of HAART on cervicovaginal HIV-1 RNA. AIDS 2000, 14: 415-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10770544
3. Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. AIDS 2002, 16:2329-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12441806
4. Dornadula G, Zhang H, Van Uitert B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive HAART. JAMA 1999, 282:1627-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10553788
5. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. Nat Med 1999, 5: 512-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10229227
6. Fischl M, Castro J, Monroig R, et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. Abstract 528, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/ link.php?id=203
7. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Sep 1,31 Suppl 1:S10-5, discussion S24-5. Review.
8. Friedland GH, Williams A. Attaining higher goals in HIV treatment: the central importance of adherence. AIDS 1999, 13 Suppl 1: S61-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10546786
9. Furtado MR, Callaway DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1614-22. http://amedeo.com/lit.php?id=10341273
10. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, et al. Impact of adherence and HAART on survival in HIV-infected patients. J Acquir Imm Defic Syndr 2002, 30:105-10. http://amedeo.com/lit.php?id=12048370
11. Hogg R, Yip B, Chan K. Non-adherence to triple combination therapy is predictive of AIDS progression and death in HIV-positive men and women. Abstract TuOrB419, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
12. Hosseinipour M, Cohen MS, Vernazza PL, Kashuba AD. Can antiretroviral therapy be used to prevent sexual transmission of HIV type 1? Clin Infect Dis 2002, 34:1391-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11981736
13. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, et al. Intensification and stimulation therapy for HIV type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive HAART. J Infect Dis 2002, 186:1403-11.

http://amedeo.com/lit.php?id=12404155
14. Lafeuillade A, Khiri H, Chadapaud S, Hittinger G, Halfon P. Persistence of HIV-1 resistance in lymph node mononuclear cell RNA despite effective HAART. AIDS 2001, 15:1965-9.
http://amedeo.com/lit.php?id=11600824
15. Law MG, Prestage G, Grulich A, Van de Ven P, Kippax S. Modelling the effect of combination antiretroviral treatment on HIV incidence. AIDS 2001, 15:1287-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11426074
16. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. Ann Intern Med 1998, 129:573-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9758579
17. Maher K, Klimas N, Fletcher MA. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:358-63. http://amedeo.com/lit.php?id= 10634197
18. Mannheimer S, Friedland G, Matts J, et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for HIV-infected persons in clinical trials. Clin Infect Dis 2002, 34: 1115-21.
http://amedeo.com/lit.php?id=11915001
19. Murri R, Ammassari A, De Luca A, et al. Self-reported nonadherence with antiretroviral drugs predicts persistent condition. HIV Clin Trials 2001, 2:323-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11590535
20. Nunnari G, Otero M, Dornadula G, et al. Residual HIV-1 disease in seminal cells of HIV-1-infected men on suppressive HAART: latency without on-going cellular infections. AIDS 2002, 16:39-45.
http://amedeo.com/lit.php?id=11741161
21. Paterson DL, Swindells S, Mohr J. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133:21-30. http://amedeo.com/lit.php?id=10877736
22. Pomerantz RJ. Reservoirs of HIV type 1: the main obstacles to viral eradication. Clin Infect Dis 2002, 34: 91-7.
http://amedeo.com/lit.php?id=11731950
23. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of HIV type 1. N Engl J Med 2000, 342:9219.
http://amedeo.com/lit.php?id=10738050
24. Schwarze S. Getretener Quark wird breit, nicht stark: Was man von den "AIDS-Skeptikern" wirklich lernen kann.
http://hiv.net/2010/news2001/n1219.htm
25. Sharkey ME, Teo I, Greenough T, et al. Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on HAART. Nat Med 2000, 6: 76-81.
http://amedeo.com/lit.php?id=10613828
26. Siliciano R. Prospects for the eradication or long-term control of HIV infection. Abstract MoOr103, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
27. Stoll M, Claes C, Schulte E, et al. Direct costs for the treatment of HIVinfection

in a German cohort after the introduction of HAART. Eur J Med Res 2002, 7:463-271
28. Stolte IG, Coutinho RA. Risk behaviour and sexually transmitted diseases are on the rise in gay men, but what is happening with HIV? Curr Opin Infect Dis 2002, 15:37-41. http://amedeo.com/lit.php?id=11964904
29. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002. 29:275-83. http://amedeo.com/lit.php?id=11873077
30. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. AIDS 2000, 14:117-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10708281
31. Walsh JC, Horne R, Dalton M. Reasons for non-adherence to ART: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. AIDS Care 2001, 13:709-720. http://amedeo.com/lit.php?id= 11720641
32. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340: 1605-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10341272

4. ¿Cuándo iniciar TAVAA?

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Alexandra Haddad Angulo

"Esta es la pregunta más importante del tratamiento en el VIH" (A. Fauci).

La indicación para iniciar TAVAA se basa en la valoración clínica, la cuenta de CD4+ y la carga viral. Estos tres factores importantes determinan si el tratamiento debe ser iniciado o si debe retrasarse. A primera vista pareciera directo, a menor cuenta de CD4+ y mayor carga viral, mayor riesgo de desarrollar SIDA (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000) y mayor urgencia de indicación para tratamiento. Sin embargo, el mejor momento para iniciar TAVAA está sujeto a controversia. El riesgo de SIDA debe ser valorado contra los riesgos de toxicidad a largo plazo y resistencia. Después del dogma "pegar duro y temprano" de 1996, que recomendaba el tratamiento desde las fases iniciales de la infección, muchos de los médicos se han vuelto un tanto dudosos respecto a ello. La preocupación sobre la toxicidad a largo plazo y la idea de que la erradicación no podrá ser lograda en un futuro cercano han dado lugar a lineamientos y guías estrictas (US: Yeni et al. 2002, British guidelines: HIVA 2001,http://www.bhiva.org/guidelines.pdf).
Las guías y lineamientos únicamente proveen puntos de referencia y no son fijas. Las decisiones deben hacerse caso por caso, aunque algunas compañías de seguros tiendan a ignorar esto y utilicen estas guías para su propio beneficio. En algunos casos el tratamiento antiretroviral puede ser iniciado antes de las recomendaciones de las guías, en otros el TAVAA debiera (o incluso debe) retrasarse. Algunas guías nacionales recomiendan el tratamiento temprano (US guidelines; Yeni et al. 2002) más que otras. Las guías británicas (BHIVA 2001), en particular, recomiendan retrasar el tratamiento hasta que la cuenta de CD4+ sea < 200/µl (o que continúen en rápido descenso).

Tabla 4.1. ¿Cuándo iniciar tratamiento? Resumen de recomendaciones
Guías de la Asociación Británica de VIH para el tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa de adultos*

Presentación	Marcadores	Recomendación
Infección primaria con HIV		Si se considera tratamiento, iniciarlo tan pronto como sea posible, sobretodo en los primeros 6 meses de haberse infectado con VIH; incluir en protocolo si es posible.
Infección con HIV, asintomático	> 350 CD4+ y cualquier carga viral	Diferir tratamiento
	200-350 células CD4	Iniciar tratamiento dentro de este rango, tomar en cuenta la velocidad de disminución de CD4+, síntomas, deseo del paciente y carga viral.
	< 200 CD4+ y cualquier carga viral	Tratar
Enfermedades serias/recurrentes. relacionadas con VIH		Tratar

* HIV Med 2001; 2:276-313.

Experiencia en la práctica diaria

Aunque la indicación para iniciar TAVAA parezca obvia, debe establecerse una conversación con el paciente para esclarecer si se encuentra o no preparado para iniciar tratamiento. El problema no es iniciar TAVAA, sino continuarlo, día con día, mes por mes. La decisión de iniciar el tratamiento con frecuencia se hace prematuramente. En algunos casos, los pacientes se someten, por sí mismos, a presiones innecesarias, o dejan que otros lo hagan. Una sola cuenta baja de CD4+, un resfriado prolongado que pareciera ser indicativo de un sistema inmune débil ("Nunca había tenido nada como esto antes"), letargia, nuevos resultados de estudios, un fármaco prometedor en los periódicos ("He oído mucho acerca de T-20"), un compañero que haya iniciado tratamiento antiretroviral, ninguna de éstas son indicaciones para iniciar tratamiento. Como regla, debiera tomarse un poco de tiempo antes de dar inicio al tratamiento antiretroviral. El paciente mejor informado es el que tiene mejor apego. Se recomienda que el paciente acuda a varias consultas para prepararlo para iniciar tratamiento. Existen dos excepciones a esto: los pacientes con infección aguda por VIH y aquellos con inmunodeficiencia grave o SIDA. Pero aún en presencia de la mayoría de las condiciones definitorias de SIDA, la enfermedad aguda puede ser tratada antes de iniciar tratamiento antiretroviral. Si se planean unas largas vacaciones y los exámenes de laboratorio no están tan mal, es mejor retrasar el inicio de TAVAA hasta que sea posible evaluar el éxito y efectos adversos al tratamiento. Por otro lado, los pacientes por lo común encuentran una excusa tras otra (estrés en el trabajo, exámenes, cambio de empleo, etc.) para retrasar el inicio de tratamiento. Pudieran tener miedos irracionales o simplemente falsas expectativas acerca del tratamiento antiretroviral y sus consecuencias, además el iniciar TAVAA no significa que uno no podrá trabajar más.

Inicio de tratamiento en pacientes sintomáticos

Existe actualmente un consenso acerca de que todo paciente sintomático debe iniciar tratamiento antiretroviral. Todas la infecciones oportunistas indicativas de inmunodeficiencia grave, tales como CMV, MAC, toxoplasmosis o PCP y también neoplasias relacionadas a SIDA, deben de iniciar TAVAA rápidamente, especialmente si no existe tratamiento específico disponible, como en el caso de LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva). Sin embargo, el término sintomático, que comúnmente se aplica a los pacientes que se encuentran el el estadio C (con SIDA) y estadio B (sintomático pero sin SIDA) según la OMS, puede llegar a ser confuso. Por ejemplo, herpes zoster (estadio B) puede ocurrir incluso con un defecto inmunológico leve y no necesariamente indica un deterioro inmunológico. La presencia de trombocitopenia o síntomas constitucionales pudieran tener otras causas. Otro ejemplo: la tuberculosis, que es una enfermedad definitoria de SIDA y por tanto implica inicio de TAVAA, es también una infección oportunista. Puede ocurrir tan solo con o sin moderada inmunodeficiencia. En nuestra experiencia, está justificado esperar el inicio de TAVAA en pacientes con

adecuadas células T CD4+. Las guías de tratamiento británicas (http://www.bhiva.org/guidelines.pdf) mencionan específicamente que la tuberculosis pulmonar pudiera ser la excepción en la que el tratamiento debiera ser diferido. A continuación se menciona un caso relevante de estudio.

Tabla 4.2 Caso, en el cual el tratamiento de acuerdo a las guías, pudo haber dado lugar a más de siete años de "sobre tratamiento (y seguramente a mutaciones asociadas a resistencia)

		CD4+ (%)	**Carga viral**
Mayo 95	Tb pulmonar (=SIDA)	330 (27)	ND
Feb 96	Fin de tx antifímico; El paciente rechaza TAVAA	437(29)	ND
Oct 97	El paciente rechaza TAVAA	402 (33)	29,500
Oct 98	El paciente rechaza TAVAA	440 (30)	13,000
Oct 99	El paciente rechaza TAVAA	393 (29)	13,500
Oct 00	El paciente rechaza TAVAA	520 (30)	12,500
Jun 02	El médico no desea iniciar TAVAA	521(29)	7,440

ND= no disponible

Por otro lado, recomendamos que los pacientes con enfermedad de Hodgkin, la cual no aparece en ninguna de las guías, debieran ser tratados definitivamente con TAVAA, independientemente de la cuenta de CD4+ (Hoffmann et al. 2002).

Inicio de TAVAA en pacientes asintomáticos

El punto de corte de 350 CD4+ es importante en muchas de las guías. Por encima de 350 cel/µl, el panorama es relativamente simple: ESPERAR. Las complicaciones severas son raras en este estadio. Existe poca información en relación a pacientes con >350 CD4+ cel/µl; un solo análisis pareado hecho en Suiza, indicó un pequeño pero significante beneficio clínico al iniciar el TAVAA por arriba de estos niveles (Opravil et al. 2002, ver abajo).
Muchos de los clínicos ahora prefieren iniciar TAVAA a etapas más tardías. Existe desacuerdo entre muchos de los expertos. Mucho de lo que actualmente se encuentra en debate, lo que va desde un punto de vista del tratamiento muy estricto hasta uno exageradamente relajado, está basado en su mayoría en la opinión subjetiva, tal vez experiencia propia y comúnmente solo polémica.

¿ A caso perdura menos la respuesta virológica, con baja cuenta de CD4+ y carga viral alta ?

De primera instancia, muchos estudios de cohorte han demostrado que la respuesta virológica es menor si al iniciar el tratamiento la cuenta de CD4+ es baja y la carga viral alta(Casado et al.1998,Mocroft et al. 1998 and 2000, Miller et al. 1999, Wit et al. 1999, Deeks et al. 1999, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2000, Yamashita et al. 2001, Skowron et al. 2001). Es decir, existe menos éxito al tratamiento antirretroviral altamente activo. Aquellos quienes defienden el inicio temprano del TAVAA frecuentemente citan esta información. Olvidan tres puntos importantes:

Primero, esto no es cierto para las dos grandes cohortes en las cuales solo se estudiaron pacientes vírgenes a tratamiento (Cozzi Lepri et al. 2001, Phillips et al. 2001). Esto confirma nuestras observaciones acerca de pacientes vírgenes a tratamiento que tienen cargas virales altas y bajos niveles de CD4+, los cuales tienes buenas oportunidades de tener suficiente supresión a largo plazo de la carga viral. Bajo estas circunstancias, los valores iniciales de laboratorio son menos importantes, claro, si el paciente es apegado. Incluso en la cohorte francesa APROCO, en la cual existía gran diferenciación entre los pacientes vírgenes a tratamiento y los que ya habían experimentado el tratamiento (Le Moing et al. 2002), los vírgenes a tratamiento con carga viral basal alta mostraron una tendencia negativa insignificativa. La carga viral y la cuenta de CD4+ tienen valores predictivos en todos los estudios de cohorte en los que la mayoría de los pacientes (hast.a 91%) incluidos habían sido pretratados con NRTIs, lo que indica una sola cosa: en los pacientes con mono o biterapia, puede verse comprometido el éxito del TAVAA. La terapia previa con análogos de nucleósidos ha sido considerada como un factor de riesgo para la falla virológica al tratamiento en varias cohortes (Casado et al. 1998, Deeks et al. 1999, Chaisson et al. 2000, Grabar et al. 2000, Le Moing et al. 2002). Afortunadamente, ahora solo existen pocos pacientes bajo mono o biterapia que tienen que cambiar al TAVAA y se justifica el concentrarse exclusivamente en pacientes vírgenes a tratamiento.

Segundo, el riesgo relativo para falla virológica frecuentemente se elevaba solo en pacientes con inmunosupresión considerable (< 50-100 CD4+ cels/µl) o carga viral muy alta (> 100,000 copias/ml). Con niveles por encima de 200 CD4+ cels/µl o cargas virales por debajo de 100,000 copias/ml, generalmente no se detectaron diferencias (ver abajo).

Tercero, raramente se consideró la adherencia en estos estudios. Un paciente que inicia TAVAA bajo condiciones de urgencia a 30 CD4+ cels/µl (el cual aparentemente acudió con el médico poco antes o después de las manifestaciones clínicas de SIDA) pudiera tener una idea distinta de la salud y la enfermedad y pudiera ser menos apegado que alguien que busca el consejo médico con una buena cuenta de CD4+ e inicia TAVAA tras haberlo reflexionado cuidadosamente. La adherencia fue considerada como un valor de predicción importante en los estudios en los cuales fue incluida (Le Moing et al. 2002).

¿A caso perdura menos la respuesta inmunológica, con menor cuenta de CD4+ y carga viral alta?

Son muchos los factores que incrementan los CD4+: el tiempo de la inmunosupresión, la edad, el tamaño del timo o la extensión de la involución de éste. ¿ A caso esto incluye los valores basales al iniciar el tratamiento ? Sorprendentemente, varias cohortes no encontraron asociación entre ellos. (Yamashita 2001, Pezzotto et al. 2001, Cozzi-Lepri et al. 2001). Sin embargo, todos estos estudios mostraron que la elevación de los CD4+ es semejante, aunque los niveles de estos se mantuvieron bajos con cuentas inicialmente bajas. Así mismo en nuestra experiencia, la reconstitución inmunológica es raramente completa después de iniciar con valores bajos. Mientras más dañado se encuentre el sistema inmune, es menos segura la recuperación. El la cohorte suiza, la cuenta basal de CD4+ que fuera baja era un factor de riesgo claro para no lograr 500 CD4+ cels/µl después de cuatro años (Kaufmann et al. 2002). También existe preocupación por aquel 10-15% de pacientes que tienen respuestas discordantes, en los cuales el TAVAA es extremadamente exitoso virológicamente hablando pero la cuenta de CD4+ se mantiene baja (Piketty et al. 1998, Renaud et al. 1999).
El inicio tardío del tratamiento pudiera significar que la reconstitución inmunológica antígeno específica resultara impedida, tanto en contra del VIH como contra oportunistas u otros patógenos. Son muchos los estudios que sugieren que una reconstitución inmunológica cualitativa no ocurre inicialmente, al mismo tiempo que una reconstitución cuantitativa (Gochorov et al. 1998, Tortatjada et al. 2000, Lederman et al. 2001, Lange et al. 2002). Uno pudiera hacer la analogía con un pedazo de desierto en el cual la hierba crecerá antes que las flores. Por lo tanto,
¿ Cuáles son las consecuencias clínicas de estos datos de laboratorio ? ¿ Por qué el SIDA se resuelve de manera impresionante y rápida conforme aumentan las células CD4+ ? ¿ Por qué incluso los pacientes severamente inmunosuprimidos pueden descontinuar la profilaxis contra agentes infecciosos de manera segura, una vez que la cuenta CD4+ ha aumentado a más de 200 cels/µl?
Estas observaciones clínicas, al menos a corto plazo, parecieran contradecir la extensión de la reconstitución inmunológica actualmente observada.

¿ Cuándo es que el riesgo de progresión clínica se mantiene elevado incluso después de haber iniciado TAVAA ?

Casi todos los estudios demuestran una correlación clínica clara entre la cuenta de CD4+ al inicio del TAVAA y las tasas tanto de SIDA como de mortalidad (Hogg et al. 2000, Grabar et al. 2000, Cozzi-Lepri et al. 2001, Kaplan et al. 2001, Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001, Egger et al. 2002). Los pacientes con cuentas muy bajas de CD4+ (< 50/µl) especialmente continuan con un alto riesgo para el SIDA (Hogg et al. 2000). En otras cohortes, el riesgo continuó siendo elevado incluso con CD4+

por debajo de 200 cels/µl (Phillips et al. 2001, Sterling et al. 2001). Una cohorte italiana mostró que el riesgo elevado de progresión clínica se asoció a cuentas de CD4+ que no se elevaban y que se mantenían por debajo de 50 células/µl (Cozzi Lepri et al. 2001). El estudio más grande en este sentido fue publicado en el 2002, por la cohorte ART. Aquí, se reunieron varias cohortes y casi 13,000 pacientes bajo TAVAA fueron analizados. La información parece consistente (Egger et al. 2002). La cuenta de CD4+ basal se correlaciona estrechamente con la probabilidad de SIDA y muerte. Al comparar a pacientes que iniciaron TAVAA con menos de 50 cels/µl, los riesgos fueron significativamente menores en aquellos con mayores niveles de linfocitos T cooperadores (ver la siguiente tabla).

Tabla 4.3 Riesgo de progresión en la cohorte ART (Egger et al.2002)

Linfocitos T CD4+ basales (cels/µl)	Riesgo relativo
50-99 versus < 50	0.74 (0.62-0.89)
100-199 versus < 50	0.52 (0.44-0.63)
200-349 versus < 50	0.24 (0.20-0.30)
> 350 versus < 50	0.18 (0.14-0.22)

Debe notarse la diferencia moderada entre los grupos que tienen CD4+ por arriba de 200 cels/µl. La carga viral basal fue solo relevante si ésta se encontraba a niveles muy altos, esto es, por arriba de 100,000 copias/ml. Todas las cohortes mostraron tasas de morbi y mortalidad muy bajas. Sin embargo, los periodos de observación frecuentemente fueron cortos, durando menos de tres años. A la larga, podrán ser demostradas diferencias significativas.

Por debajo de 200 células CD4+/µl

Los estudios de cohorte disponibles proveen evidencia clara para el inicio del tratamiento por debajo de 200 células CD4+/µl – el valor umbral, por debajo del cual el tratamiento no debe ser retrasado. Lógicamente, a mas significativo el defecto inmunológico, más tiempo tarda en mejorar la situación bajo TAVAA y hasta entonces el paciente sigue bajo riesgo. Un sistema inmune devastado no puede recuperarse rápidamente.
Sin embargo, aún bajo estas circunstancias, el riesgo de SIDA después de iniciar TAVAA solo se mantiene ligeramente elevado. En un análisis de las tres grandes cohortes europeas, la suiza, la de la Clínica Frankfurt y la de EuroSIDA, en pacientes con menos de 200 linfocitos T CD4+ al iniciar el tratamiento, 8.3 nuevos diagnósticos de SIDA por 100 pacientes año fueron registrados; con > 350 CD4+ la incidencia fue de 1.8/100 pacientes año. Las tasas de mortalidad fueron 2.9 contra 0.7/ 100 pacientes año.

Por debajo de 200 CD4+/µl , el riesgo de infecciones severas se aumenta con el tiempo y el inicio rápido del TAVAA se convierte en una cuestión de urgencia. Pero

aún en estos casos, es una cuestión de semanas más que de días. Nosotros hemos hecho ahora, cosa de la práctica diaria, el iniciar profilaxis para PcP en pacientes que se presentan por primera vez con < 200 CD4+/µl. Las primeras dos a tres semanas son utilizadas para procedimientos diagnósticos (FO, rx de tórax, USG) y para dar consejería. También se considera si el paciente es candidato para un protocolo y tratamos de hacer una impresión de la situación psicosocial del individuo (ver capítulo 5). El TAVAA solo es iniciado cuando todos estos aspectos han sido considerados.

Tabla 4.4 Estudios sobre la influencia de cuenta de CD4+ basales en cuanto al éxito del tratamiento en pacientes con 200-350 CD4+ cels/µl y en pacientes con > 350 CD4+ cels/µl al iniciar TAVAAat initiation of HAART.

	Menos SIDA, ¿muertes?	¿incremento más pronunciado en CD4+?	¿mejoría en la respuesta virológica?
Cohorte canadiense (Chaisson 2000, n=553)	ND	ND	No (tendencia)
Cohorte italiana II (Cozzi Lepri 2001, n=1.421)	no	no	No
Base de datos de CDC EUA (Kaplan 2001, n=10.885)	No	ND	ND
Cohorte de Baltimore (Sterling 2001, n=530)	no	ND	ND
Cohortes suiza, de Franfurt y EuroSIDA (Phillips 2001, n=3226)	no	ND	No
Cohorte suiza (subgrupo de análisis pareado) (Opravil 2002, n=2x283)	Si RR=2.10	ND	ND

ND= no disponible

Por arriba de 200 células CD4+/µl

Por arriba de 200 células CD4+/µl la situación se torna más complicada. La mayoría de los estudios no han podido demostrar con evidencia el beneficio de iniciar tratamiento tempranamente (arriba de 350 CD4+/µl). La tabla siguiente resume los estudios sobre este tema. En el meta-análisis de las tres grandes cohortes europeas citadas anteriormente, la diferencia fue mínima. La tasa de SIDA fue de 2.3 contra 1.8, la tasa de mortalidad de 1.0 contra 0.7 por 100 pacientes año. Esto se traduce en un solo caso más de SIDA en 200 pacientes año. Será necesario

realizar más estudios aleatorizados para detectar una diferencia entre los dos grupos de pacientes. Sorprendentemente, un estudio de casos y controles suizo mostró una diferencia importante (Opravil et al. 2002). Doscientos ochenta y tres pacientes que iniciaron TAVAA con una cuenta de CD4+ por arriba de 350 fueron pareados por edad, sexo, cuenta de linfocitos T CD4+, carga viral y grupo de riesgo para infección por VIH con pacientes control que no habían sido tratados por al menos doce meses. Durante el seguimiento en los tres años siguientes, el riesgo de SIDA se elevó al doble, comparado con el grupo no tratado. Con este estudio, aquéllos que se encuentran a favor de iniciar tratamiento de manera temprana encontrarán muchos argumentos que los apoyen. Sin embargo, además de los problemas metodológicos debidos al diseño de este estudio, aún existe una gran pregunta al observar de cerca los 42 casos clasificados dentro de la categoría B del CDC y los 10 casos de SIDA que ocurrieron en el grupo no tratado: ¿ Son acaso peores la OHL (8 casos), la moniliasis oral (10), el herpes zoster (9), la trombocitopenia (9) y los pocos casos de tuberculosis, neumonía y esofagitis por Cándida que los efectos adversos del tratamiento antirretroviral ? Más de un tercio (35%) de los pacientes tratados descontinuaron el TAVAA, cincuenta y uno debido a sintomatología gastrointestinal, veinticinco debido a problemas de SNC o problemas renales o lipodistrofia. ¿ Existe realmente un beneficio clínico al iniciar tratamiento tempranamente ? Si uno toma en consideración la toxicidad de los fármacos y la reducción de la calidad de vida asociada este beneficio parece aparecer a un gran precio. Con todo y todo, a pesar de sus limitaciones, los resultados disponibles apoyan la idea de retrasar el tratamiento al tener por arriba de 200 linfocitos T CD4+. De acuerdo a las guías de EUA, los siguientes puntos también debieran ser considerados en pacientes con linfocitos T CD4+ entre 200 y 350, además de cargas virales altas (> 50,000 copias/ml): tasa de pérdida de células CD4+ (por ejemplo > 100/año); potencial de adherencia; riesgo de cada paciente para toxicidad (Yeni et al. 2002). Esta valoración cambiará tan pronto se obtenga la tolerabilidad de las combinaciones a largo plazo. La evaluación para la indicación de tratamiento debe por lo tanto, ser continuamente examinada en vista de que existen nuevos hallazgos.

Consejos prácticos para iniciar tratamiento en pacientes asintomáticos

- Por debajo de 200 linfocitos T CD4+/µl el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible. Sin embargo, incluso aquí, debiera tomarse el tiempo, para conocer al paciente, otorgar consejería apropiada y primero iniciar con profilaxis o procedimientos diagnósticos (FO), generalmente no es cuestión de tener que empezar en pocos días.
- Por arriba de 200 linfocitos T CD4+/µl, existe más tiempo, los antecedentes de cada paciente deben ser consierados.
- Una disminución de 80-100 linfocitos T CD4+/µl por año es demasiado. No retrasarse tanto.
- Existe variabilidad considerable entre los valores de laboratorio. Por lo tanto, una sola cuenta de linfocitos T CD4+ (especialmente al estar entre los rangos de 200 y 350/µl) debiera ser repetida antes de iniciar TAVAA.
- Por encima de 350 linfocitos T CD4+/µl. Esperar. Evaluar al menos cada tres meses.
- Mientras más alta sea la carga viral, las evaluaciones de la cuenta de CD4+ deben ser más frecuentes. A cargas virales > 50,000 copias/ml deben efectuarse controles al menos cada dos meses.
- Se justifica el inicio de tratamiento a niveles por arriba de 350 linfocitos T CD4+/µl si la carga viral es muy alta, la cuenta de CD4+ disminuye rápidamente o el paciente lo pide (después de haberle explicado con claridad).
- Verificar con anterioridad si el paciente es candidato para participar en un protocolo clínico.

Argumentos en pro y en contra del inicio TEMPRANO de TAVAA (>350 linfocitos T CD4+/µl)

- " Mientras más baja sea la cuenta de CD4+, existe más riesgo para el paciente posteriormente."

(Lo anterior se aplica básicamente para pacientes con inmunosupresión severa en los cuales el inicio del tratamiento no es debatido. Mientras más temprano se inicie el tratamiento, más toxicidad a largo plazo existirá.)

- " Una cuenta de CD4+ baja casi siempre implica que solo será posible un éxito virológico e inmunológico moderado, hasta cierto punto, la destrucción del sistema inmune es irreversible."

(Esto es básicamente cierto para pacientes con inmunosupresión severa. Sin embargo, la respuesta virológica no pareciera estar reducida en pacientes vírgenes a tratamiento.)

- “Mientras más tiempo se espere, el virus se acondiciona más mediante la generación de quasiespecies y variantes de escape inmunológico y por tanto más difícil es de tratarse.”

(Interesante hipótesis de laboratorio. ¿Pero dónde esta la información clínica relevante en este aspecto?)

- “ Mientras peor sea la condición del paciente, peor tolerabilidad al TAVAA tendrá.”

(Antigua sabiduría médica. Pero ¿ A caso se aplica en este caso, cuando nos referimos a pacientes asintomáticos?

- “ El VIH debe ser tratado tan pronto como sea posible, como con cualquier otra enfermedad infecciosa.”

(El VIH no está relacionado de otras enfermedades infecciosas. El VIH no puede ser curado como cualquier otra infección bacteriana. Los herpes virus, para los cuales no existe una cura, son también solo tratados cuando es necesario.)

- “ Se ha probado que los pacientes son menos infecciosos al ser tratados.”

(También son más propensos a tener comportamiento de riesgo. Adicionalmente, el riesgo de transmisión de mutaciones de resistencia incrementa.)

Argumentos en pro y en contra del inicio TARDIO (< 200 células CD4/µl)

- “Mientras más temprano se inicie, más tempranos y seguros serán los efectos adversos.”

(Esto pudiera ser cierto. La pregunta es si realmente un año más sin tratamiento incrementa el riesgo de SIDA, ¿ A caso hace esto la diferencia?)

- “ Mientras más temprano se inicie, mayor es el riesgo de resistencia a lo largo del tiempo.”

(Claro, pero... los pacientes adherentes que tienen una adecuada supresión de la carga viral, tienen buenas oportunidades de desarrollar resistencias hasta en muchos más años.)

- “ Incluso un mal sistema inmunológico puede regenerarse; después de todo, la profilaxis puede ser retirada con seguridad después de que existe un aumento en los CD4+.”

(Esto pudiera ser cierto para algunos pacientes, pero no para todos. Existen indicaciones sobre la persistencia de la respuesta cualitativa.)

- “ Nunca es demasiado tarde para iniciar tratamiento entre 200 y 350 CD4+/µl.”

(¿Quién puede estar seguro respecto a ello? Algunas enfermedades definitorias de SIDA, raramente ocurren en estas condiciones; no existe la seguridad que la LMP o el linfoma no se presentarán y es difícil encontrar buen consejo.)

BIBLIOGRAFIA

1. BHIVA Writing Committee, BHIVA Executive Committee. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med 2001, 2:276-313.
2. Casado JL, Perez-Elias MJ, Antela A, et al. Predictors of long-term respones to protease inhibitor therapy in a cohort of HIV-infected patients. AIDS. 1998, 12:F131-F135. http://amedeo.com/lit.php?id=9708403
3. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Association of initial CD4 cell count and viral load with response to HAART. JAMA 2000, 284:3128–29. Originalarbeit: http://jama.ama-assn.org/issues/v284n24/ffull/jlt1227-6.html#rc1r5
4. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, et al. When to start HAART in chronically HIV-infected patients: evidence from the ICONA study. AIDS 2001, 15:983-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11399980
5. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999, 13:F35-43. http://amedeo.com/lit.php?id=10397555
6. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting HAART: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet 2002, 360:119-29. http://amedeo.com/lit.php?id=12126821
7. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, Parizot C, Li T, Katlama C et al. Perturbation of CD4+ and CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998, 4: 215-21. http://amedeo.com/lit.php?id=9461196
8. Grabar S, Pradier C, Le Corfec E, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 2000, 14:141-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10708284
9. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. HIV-associated Hodgkin's Disease in the era of HAART – is there an improvement in survival? Abstract 504, DGHO München 2002.
10. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. JAMA 2001, 286:2568-77. Originalarbeit: http://jama.amaassn.org/issues/v286n20/ffull/joc10361.html
11. Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and

adolescents. AIDS 2001, 15:1831-6.
http://amedeo.com/lit.php?id=11579245
12. Kaufmann G, Perrin L, Pantaleo G. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for 4 years: The Swiss HIV Cohort Study. Abstract LB4, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://www.retroconference.org//2002/Abstract/14064.htm
13. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ Tlymphocyte nadir and the effect of highly active antiretroviral therapy on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457
14. Le Moing V, Chene G, Carrieri MP, et al. Predictors of virological rebound in HIV-1-infected patients initiating a protease inhibitor-containing regimen. AIDS 2002, 16:21-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11741159
15. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. Swiss HIV Cohort Study. Lancet 1999, 353:863-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10093977
16. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. AIDS 2001, Suppl 2:S11-5.
http://amedeo.com/lit.php?id=11424971
17. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880.
http://amedeo.com/lit.php?id=10720507.
18. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=9182471.
19. Miller V, Staszewski S, Sabin C, et al. CD4 lymphocyte count as a predictor of the duration of HAART-induced suppression of HIV load. J Infect Dis 1999, 180:530-3. http://amedeo.com/lit.php?id=10395876
20. Mocroft A, Devereux H, Kinloch-de-Loes S, et al. Immunological, virological and clinical response to highly active antiretroviral therapy treatment regimens in a complete clinic population. AIDS 2000, 14:1545-1552.
21. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitor. AIDS 1998, 12:2161-2167.
22. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count > 350 x 10(6)/l. AIDS 2002, 16:1371-81.
http://amedeo.com/lit.php?id=12131214
23. Pezzotti P, Pappagallo M, Phillips AN, et al. Response to HAART according to duration of HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 26:473-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11391168
24. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, et al. HIV viral load response to ART

according to the baseline CD4 cell count and viral load. JAMA 2001, 286:2560-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11722270
25. Piketty C, Castiel P, Belec L, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS 1998, 12:745-50. http://amedeo.com/lit.php?id=9619806
26. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, Yu G, Quart B, Clendeninn NJ. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. AIDS 1999,13:1873-1880.
27. Powderly WG. Long-term exposure to lifelong therapies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29 Suppl 1: S28-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11832699
28. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561
29. Skowron G, Street JC, Obee EM. Baseline CD4+ cell count, not viral load, correlates with virologic suppression induced by potent antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28: 313-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11707666
30. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999, 341:1865-1873.
31. Sterling TR, Chaisson RE, Moore RD. HIV-1 RNA, CD4 T-lymphocytes, and clinical response to HAART. AIDS 2001, 15:2251-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11698698
32. Tortajada C, Garcia F, Plana M, Gallart T, Maleno MJ, Miro JM et al. Comparison of T-cell subsets' reconstitution after 12 months of highly active antiretroviral therapy initiated during early versus advanced states of HIV disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 296-305. http://amedeo.com/lit.php?id=11114829
33. Wit FW, van Leeuwen R, Weverling GJ. et al. Outcome and predictors of failure of HAART: One-year follow-up of a cohort of HIV type 1-infected persons. J Inf Dis 1999, 179: 790–798. http://amedeo.com/lit.php?id=10068573
34. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to HAART in the Multicenter AIDS Cohort Study. AIDS 2001, 15:735-46. http://amedeo.com/lit.php?id=11371688
35. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002, 288: 222-35. http://amedeo.com/lit.php?id=12095387.

5. ¿Cómo iniciar TAVAA?

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Alexandra Haddad Angulo

Una visión práctica del primer esquema - reglas importantes

Los esquemas iniciales más comunes consisten de dos análogos de nucleósidos, combinados ya sea con PI (quizá potenciado), un NNRTI o un tercer análogo de nucleósidos. Ni una de las combinaciones ha sido claramente demostrada como mejor que otra y en un meta-análisis (y así mismo una buena revisión) de 23 estudios clínicos en 3257 pacientes, fueron comparados los efectos virológicos e inmunológicos de la mayoría de los esquemas. Un factor importante fue simplemente el número de pastillas, a menor cantidad de éstas, mejor. Por lo tanto la cantidad de pastillas es una consideración importante al escoger un esquema (Bartlett et al. 2001).
La elección del esquema frecuentemente se puede adaptar a las necedsidades individuales de cada paciente con respecto a la adherencia, las enfermedades concomitantes y los medicamentos que en ese momento se encuentre tomando. Sin embargo, el tratamiento más simple no siempre es el mejor.

Diez puntos importantes a considerar para el esquema inicial:

1. el primer intento debe ser un buen intento, esto es, la carga viral debe de disminuir y encontrarse indetectable hacia los tres a seis meses cuando menos.
2. el esquema inicial debiera ser tomado idealmente solo dos veces al día.
3. si existen problemas con la adherencia, debiera considerarse el establecer un esquema de una sola dosis por día (aunque existe poca información respecto a ello).
4. la terapéutica inicial no debiera consistir de fármacos de las tres familias, con el fin de tener opciones más adelante.
5. debiera de tenerse cuidado en no traslapar toxicidades, no debieran darse varios fármacos alergénicos al mismo tiempo.
6. cada paciente debe de recibir el tratamiento antirretroviral que pueda tomar.
7. no insistir en combinaciones teóricamente superiores, si la realidad es otra.
8. todos los fármacos deben de ser iniciados el mismo día, no debe de fomentarse la mono o bi terapia.
9. todos los pacientes, especialmente si son vírgenes al tratamiento, deben de ser invitados a participar en protocolos de investigación clínica.
10. los pros y los contras de las diferentes combinaciones deben de ser discutidos con el paciente. Por lo general existe suficiente tiempo.

¿Qué debe aclararse con anterioridad?

Aspectos de dosificación

¿Puede a caso el paciente tomar fármacos, dos, tres o hasta cuatro veces al día? ¿Es esto compatible con la realidad social y profesional de cada individuo? Si existe la duda, se prefiere un esquema más sencillo a uno que se presuma de ser más efectivo. No puede esperarse que muchos usuarios de drogas intravenosas tomen diez o veinte tabletas al día a lo largo de varios años, siguiendo un protocolo estricto. Pero aquellos pacientes, también requieren tratamiento y por ello existen varios estudios sobre esquemas más sencillos que aún no han concluido. Se han descrito esquemas exitosos para usuarios de drogas intravenosas en la forma de TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado) (Haberl et al. 1998, Proenca et al. 2000, Conway et al.)

Para muchos pacientes, el número de pastillas o requerimientos de comida, son decisivos. El rango de esquemas iniciales legalizados y recomendados varía de 2 a 16 pastillas al día. Muchos no aceptan el tener que tomar pastillas a ciertas horas del día, en ayuno, o con comidas grasas. Los pacientes hoy en día son más exigentes que unos años atrás y justificadamente lo son. Incluso el tamaño de las pastillas puede se un problema para algunos de los pacientes. Este tipo de aspectos debe ser discutido antes de iniciar el tratamiento.

Enfermedades concomitantes

Cada paciente debe ser interrogado y examinado minuciosamente, en busca de enfermedades concomitantes antes de iniciar el tratamiento. En particular, debe considerarse la presencia de hepatitis crónica al escoger un esquema. El riesgo para hepatotoxicidad grave con el uso de nevirapina o ritonavir es más alto en este tipo de pacientes (Den Brinker et al 2000, Martinez et al 2001, Saves et al. 1999, Sulkowski et al. 2000 + 2002). También deben de tenerse en mente otras enfermedades (ver la siguiente tabla).

Enfermedad	**Cuidado con**
Hepatitis C activa	Nevirapina, PI potenciados
Hepatitis B activa	Nevirapina, PI potenciados (en contrase: lamivudina y tenofovir parecieran ser benéficos)
Anemia	AZT, probablemente también 3TC
Polineuropatía	d4T, zalcitabina, ddI
Enfermedad renal	Indinavir, probablemente tenofovir
Diabetes mellitas	PIs(especialmente si es un NID ya que tiene el riesgo de convertirse en ID)
HAS	Indinavir
IAM	PIs(potencialmente benéfica: nevirapina)
Psicosis, otras enf de SNC	Efavirenz
Diarrea crónica	Nelfinavir, otros PIs
Abuso de sustancias, sustituciones	No probablemente NNRTIs, no ritonavir

Interacciones farmacológicas

Las interacciones posibles son importantes al escoger esquemas. Ya sea que las interacciones entre antirretrovirales o las interacciones con otros medicamentos sean conocidas o no. La urgente necesidad de hacerse más investigación al respecto fue demostrada en un estudio reciente, en el cual las interacciones del TAVAA y las estatinas fueron investigadas. En voluntarios sanos, se midieron los niveles plasmáticos de simvastatina por un 3059% después de una dosis concomitante con ritonavir o saquinavir (Fichtenbaum et al. 2002). Muchos fármacos deben evitarse en combinación con los antirretrovirales particularmente, ya que son incalculables las interacciones que pudieran ocurrir. Esto incluye algunos anticonceptivos. Si se tienen que administrar fármacos mielotóxicos (ganciclovir) concomitantemente, debe de tenerse cuidado con el uso de zidovudina. Los pacientes que reciben aciclovir pueden sufrir alteraciones renales si reciben indinavir, de manera más frecuente que otros con función renal normal (Herman et al. 2001). La warfarina también puede ser un problema, ritonavir pudiera disminuír significativamente sus niveles plasmáticos (Llibre et al. 2002). Otros fármacos "problema" incluyen antimigrañosos, procinéticos y sedantes. No cada sustancia puede ser discutida aquí. Muchas son descritas en los capítulos correspondientes. En cada caso individual, la etiqueta deberá ser consultada. Si el fármaco ya está siendo tomado, el inicio del TAVAA provee una buena oportunidad para re-evaluar el esquema existente.

Las drogas y el alcohol también pueden interactuar con el TAVAA. Para aquellos en programas de ayuda o sustitución, los requerimientos de metadona pueden ser 61%significativamente incrementados por ciertos antirretrovirales como es el caso de nevirapina o efavirenz. En menor grado, esto también es cierto para ritonavir y nelfinavir. Otras combinaciones pudieran dar lugar a efectos más graves. Varias muertes han sido reportadas después del uso simultáneo de ritonavir con anfetaminas o ecstasy o el narcótico ácido gamma hidróxibutírico (GHB, Samsonit® o "ecstasy líquido"; Hales et al. 2000, Harrington et al. 1999). El ritonavir en particular puede inhibir el metabolismo de ciertas sustancias tales como las anfetaminas, la ketamina o el LSD (excelente revisión en Antoniou et Tseng 2002). Se aconseja a los médicos y pacientes conversar al respecto antes de tomar cualquier fármaco. Parece ser que la marihuana y el THC tienen poco potencial de interacción (Dosel et al. 2002).

¿Cuál familia de fármacos debiera ser utilizada?

Todas las combinaciones utilizadas actualmente como esquema inicial, consisten de dos análogos de nucleósidos más, ya sea un inhibidor de proteasa (PI), un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido o un tercer análogo de nucleósido. Cualquier otra combinación es experimental o no se encuentra justificada dentro del marco de los estudios clínicos. Las ventajas y los problemas de las tres estrategias antes mencionadas se ejemplifican en la siguiente tabla.

Dos análogos de nucleósido más un inhibidor de proteasa

La combinación de dos NRTi más un inhibidor de proteasa es la única combinación apoyada por información obtenida de estudios aleatorizados con finalidades clínicas (Hammer al. 1997, Cameron et al. 1998, Stellbrink 2000). De manera importante, la información disponible data de periodos más largos, más que para otras combinaciones. Sin embargo, estos esquemas casi siempre involucran una considerable cantidad de pastillas y frecuentemente efectos adversos, lo que implica poca adherencia. Posiblemente sean lo suficientemente fuertes en cuanto a su efecto inmunológico (Kaufmann et al. 2000) y falta que esto se demuestre para los NNRTI o los NRTI.

Dos análogos de nucelósidos más un NNRTI

Los NNRTI, tienen igual, si no es que mayor, eficacia que las combinaciones con PI. Fue probado, en el estudio 006, doble ciego, aleatorizado que efavirenz tiene mayor eficacia que indinavir. Sin embargo, este estudio tiene una tasa grande abandono, lo que probablemente influencia los resultados a favor de efavirenz (Staszewski et al. 1999). En los estudios de cohorte, efavirenz fue virológicamente mejor que los PI, pero no inmunológicamente o clínicamente mejor (Friedl et al. 2001). En el estudio ACTG 384 (ver abajo), fue probada la mayor eficacia de efavirenz sobre nelfinavir. El estudio abierto, aleatorizado de los españoles, el estudio COMBINE, hubo una tendencia a favor de nevirapina al ser comparada con nelfinavir, pero la diferencia no fue significativa (Podzamczer et al. 2002). En el estudio Atlantic, no fue posible demostrar diferencias entre nevirapina e indinavir. Las ventajas de los esquemas con NNRTI son la poca cantidad de pastillas y la buena tolerancia. En contraste con los PIs, ya que no existe información clínica disponible. Ya sea que no existe información a largo plazo o no existen estudios en pacientes gravemente inmunocomprometidos. La desventaja de las combinaciones con NNRTI es que rápidamente desarrollan resistencias cruzadas.

Tabla 5.2 combinación de familias: **V**entajas y **D**esventajas

2NRTI + PI	2NRTI+NNRTI	2NRTI+un tercer NRTI
V: mucha información, con puntos clínicos y a favor de el severamente inmunocomprom.	V: supresión de carga viral equivalente o mayor que con PI	V: pocas pastillas, dosificación sencilla
V: información a largo plazo disponible	V: pocas pastillas, opción de una sola vez al día	V: deja muchas opciones
V: gran barrera genética para propiciar resistencias(se requieren varias mutaciones para causar resitencia)	V: deja como opción a los PI	V: pocas interacciones
D: muchas pastillas, requerimientos de dosis estrictos	D: efecto clínico no probado (solo estudios)	D: probablemente menos potente, especialmente con cargas virales altas
D: interacciones farmacológicas frecuentes	D: sin información en los severamente inmunocomprom.	D: sin estudios clínicos concluyentes, sin información a largo plazo
D: algunos PI con resistencias cruzadas solo dejan pocas opciones	D: ocurren resistencias cruzadas rápidamente	
D: toxicidad a largo plazo, lipodistrofia, dislipidemia	D: requiere vigilancia estrecha inicial (nevirapina), alergias frec.	

Tres análogos de nucleósidos

La combinación caracterizada por AZT+3TC+Abacavir (Trizivir®, ver abajo), es la combinación de NRTI más investigada y actualmente se encuentra disponible en presentación de una sola tableta. Al menos dos estudios han demostrado que en los pacientes con cargas virales altas (>100,000copias/ml), la eficacia fue es inferior que para las combinaciones con PI.(Staszewski et al. 2001, Vibhagool et al. 2001). La triple combinación parece entonces, menos potente. También existe información publicada sobre combinaciones con otros tres NRTI. El estudio Atlantic, dio información controlada extensa sobre d4T+ddI+3TC; también existen resultados para AZT+ddI+3TC (Lafeuillade et al. 1997). Se tiene gran experiencia con d4T+ddI+ABC (Hoffmann et al. 2000). En el protocolo aleatorizado CLASS, se probó una gran eficacia con d4T+3TC+ABC (Bartlett et al.2002). Además de tener menos interacción farmacológica con otros fármacos, un esquema con tres NRTI tiene la ventaja de la menor cantidad de pastillas y el hecho de dejar para un futuro, los esquemas con NNRTI e PI. Son escasos los estudios que comparan estas tres estrategias iniciales. La compañías farmacéuticas, de manera comprensible, muestran un interés limitado ya que se arriesgarían al demostrar la inferioridad de uno de sus propios productos. Ese tipo de estudios, por lo tanto, son desarrollados independientemente, pero generalmente son más lentos y a veces no tan bien vigilados.

Estudio Atlantic: estudio abierto, aleatorizado en 298 pacientes que recibían d4T+ddI+3TC contra d4T+ddI+nevirapina contra d4T+ddI+indinavir (Squires et al. 2000). Después de 48 semanas, 49%, 49% y 40% de los pacientes, respectivamente, alcanzaron cargas virales < 50 copias/ml en el análisis ITT. Sin embargo, en el estudio " en tratamiento" (no se incluyeron los que salieron del estudio), se demostraron diferencias significativas a favor de indiinavir sobre 3TC, tendencias a favor de nevirapina sobre 3TC y no se encontraron diferencias entre nevirapina e indinavir. El estudio ITT, reveló, para cargas virales altas (por arriba de la cuartila), una carga viral por debajo del nivel de detección en 48%, 28% y 26% de los pacientes respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas. El diseño del estudio no permitió la detección de diferencias significativas.

Estudio ACTG 384: el estudio en curso trata de poner en relevancias ciertos aspectos. ¿Es acaso un esquema consistente en un cuádruple esquema mejor que uno de un triple esquema? ¿Son a caso los esquemas que contienen PI mejores que los que contienen NNRTI? ¿Existen diferencias entre d4T+ddI y AZT+3TC como base de los NRTI? Dentro de tres brazos del estudio, un total de 980 pacientes fueron analizados aleatoriamente (Robbins et al. 2002, Shafer et al. 2002): fuera AZT+3TC o d4T+ddI combinado junto con efavirenz, nelfinavir o efavirenz más nelfinavir. Los análogos de nucleosidos permanecieron dentro del estudio de manera ciega, el resto de los fármacos de manera abierta. Los resultados preliminares después de un seguimiento de 28 meses (con un número significativo de abandono del estudio), son tan interesantes como confusos. AZT+3TC fue más efectivo que d4T+ddI, pero solo en combinación con efaviernez, no en el caso de combinado con nelfinavir. Contrariamente, efavirenz fue superior a nelfinavir, pero solo con AZT+3TC como base. El esquema cuádruple fue mejor que todos los esquemas triples, pero no en comparación con el esquema más eficaz de AZT+3TC+efavirenz. Este último, sin embargo, dio lugar a que un número relativamente alto de pacientes descontinuaran su uso. La toxicidad de d4T+ddI fue superior a la encontrada con AZT+3TC.

Protocolo CLASS: este estudio aún continua. Como base se utiliza ABC+3TC, y se estudian las siguientes clases: amprenavir/ritonavir como combinación de PI potenciada, efavirenz como NNRTI y estavudina como un tercer análogo de nucleósidos. Los resultados a 48 semanas de 297 pacientes ya están disponibles(Bartlett et al. 2002). En el estudio de carga viral, con límite de detección de 400 copias/ml, no han sido significativas las diferencias entre los brazos individuales de dicho estudio. Sin embargo, la prueba ultrasensible ha demostrado diferencias significativas a favor de los NNRTI. Incluso en un subgrupo de pacientes con cargas virales > 100,000 copias/ml, los resultados de los pacientes que se encontraban bajo NNRTI fueron superiores. De manera interesante, no fue posible demostrar diferencias significativas entre los otros dos brazos del estudio (los PI potenciados contra el triple esquema de NRTI), aunque la tasa de falla virológica fue relativamente alta en el esquema triple de NRTI.

INITIO: este es un protocolo multinacional entre más de 1000 pacientes, los cuales están en un estudio abierto, aleatorizado. Los grupos principales son d4T+ddI ya sea con efavirenz, nelfinavir o efavirenz+nelfinavir. También están predeterminados los esquemas de segunda línea. Los primeros resultados de este estudio, el cual se planea para extenderse por varios años, serán publicados hacia el 2003. Aunque la gran desventaja de este estudio es que los esquemas de tratamiento que están siendo estudiados, ahora se han vuelto un tanto obsoletos y consecuentemente existirá una alta tasa de abandono. (se puede encontrar más información en la página de internet http://hiv.net/link.php?id=165.)

Esquemas iniciales recomendados

La recomendaciones posibles como terapéutica inicial se muestran en la tabla 5.3

Tabla 5.3. Agentes antirretrovirales recomendados como tratamiento inicial para la infección por VIH. *

Recomendación	**|columna A**	**Columna B**
Altamente recomendado	Efavirenz Nevirapina Nelfinavir Ritonavir más indinavir Ritonavir más lopinavir Ritonavir más saquinavir	Zidovudina más lamivudina Estavudina más lamivudina Zidovudina más didanosina
Recomendado como alternativa	Abacavir ** indinavir	Didanosina más lamivudina (estavudina más didanosina)

* guías de combinaciones de EUA, Reino Unido y Alemania. Para detalles de las guías de EUA consultar "Guías para uso de agentes antirretrovirales entre adultos y adolescentes infectados por VIH",MMWR 51(RR07), http://hiv.net/link.php?id=214; for the British Treatment Guidelines, see http://hiv.net/link.php?id=217.
** No existe información suficiente sobre abacavir, además de su combinación en Trizivir®.

Cabe hacer notar que existen otras combinaciones posibles. Pueden ser aceptadas en distintos casos individualizados o en estudios de investigación pero no pueden darse recomendaciones generales en cuanto a ellos.
Las terapéuticas iniciales que no son aceptadas incluyen las de dosis totales de ritonavir (por sus efectos adversos) o amprenavir o saquinavir no potenciado (alta cantidad de pastillas). Tampoco existe información suficiente sobre amprenavir potenciado como terapéutica inicial. Hasta ahora no existe suficiente información sobre abacavir además de la que existe en combinación dentro de Trizivir®.

AZT+3TC más nevirapina o efavirenz

Estas son combinaciones sencillas y buenas además de que se espera de ellas igual que con con las combinaciones de PI (006 Study, COMBINE Study, ACTG 384). Inicialmente pueden causar náusea y alérgias asociadas a los NNRTIs. Debe

existir una vigilancia estrecha durante el tratamiento con nevirapina así como con efavirenz por sus posibles efectos a nivel de SNC. Una vez que ha transcurrido las primeras dos semanas sin la presencia de complicaciones, estas combinaciones pueden ser continuadas por muchos años sin muchos problemas. Aunque no existieron diferencias significativas en cuanto a toxicidad se refiere en el estudio de Combivir® (Eron et al. 2000), hemos observado que la dosis mayor de 300mg de zidovudina puede producir anemia en algunos pacientes. En esos casos, AZT+3TC, pueden ser indicados en formulaciones individuales, lo que disminuye la dosis de zidovudina a 250 mg. No necesariamente tiene que reemplazarse la zidovidina de manera inmediata.

AZT+3TC+ABC

Esta es la mejor combinación en cuanto a cantidad de patillas. Es difícil combatir a solo dos tabletas de Trizivir® diariamente. No solo beneficia a pacientes con mala adherencia sino a aquellos que reciben una larga lista de medicamentos concomitantes en los que pudiera existir interacción farmacológica (tx para MAC, Tb, warfarina). Por lo general la combinación es bien tolerada aunque debe advertirse sobre el síndrome de hipersensibilidad que pudiera presentarse. Solo recientemente se ha descrito un caso de Sx. de Steven-Johnson (Bossi etal. 2002). Con respecto a la dosis de zidovudina, se aplica lo mismo para Trizivir® que para Combivir® , pero pudiera ser muy alta para algunos pacientes. Una gran desventaja de este esquema es parece no ser tan virológicamente potente que otras combinaciones. En el estudio doble ciego CNAAB3005, AZT+3TC+ABC fue probado contra AZT+3TC+indinavir. Aunque después de un año el mimo número de pacientes había alcanzado <400 copias/ml, existe una diferencia importante al estudiarlos de cerca. En los pacientes con >100,000 copias/ml basales, solo 31% contra 45% alcanzaron una carga viral <50 copias/ml. Sin embargo el estudio fue doble ciego, aleatorizado y todos los pacientes tomaron un total de 16 pastillas al día, distribuídas en tres dosis. Aquí no se aplica el efecto positivo obtenido a una mejor adherencia con Trizivir® (Staszewski et al. 2001). En el estudio abierto, aleatorizado CN3014, no fue tan impresionante la inferioridad del brazo de abacavir (Vibhagool et al. 2001). Sin embargo, generalmente no escogemos esta combinación como tratamiento inicial en los casos en lso que existe una carga viral alta e inmunosupresión significativa, además de las excepciones mencionadas arriba. Algunos de los clínicos rechazan esta combinación por completo. Se apoyan en información más reciente del estudio ACTG A5095, el cual comparó AZT+3Tc+ABC con AZT+3TC+ efavirenz y AZT+3TC+abacavir+efavirenz. El estudio encontró que existía mayor diferencia significativa en el brazo de AZT+3TC+abacavir .

AZT+ddI+ nevirapina o efavirenz

Al combinar AZT+ddI, existe más información con nevirapina que con efavirenz. AZT+ddI+nevirapina probablemente es la combinación de TAVAA más antigua. Ya

había sido probada entre 1993 y 1996, en el estudio ACTG 193A. En este probó ser mejor en los paciente con enfermedad avanzada (<50 CD4+) al ser comparado con las mono y bi terapias, en cuanto a supervivencia y progresión de la enferemdadas (aunque no significativamente para ésta última; Henry et al. 1998). También se investigó AZT+ddI+nevirapina en el protocolo INCAS y en el ACTG 241 (Raboud et al. 1999, D'Aquila etal. 1996). En el protocolo INCAS, AZT+ddI+nevirapine, disminuyeron la carga viral por debajo del nivel de detecciónd e 20 copias después de un año de tratamiento en 51% de los pacientes, comparado con 12% que recibían AZT+ddI y 0% con AZT+nevirapina. Las tasas de progresión clínica fueron de 12%,25% y 23% respectivamente (p=0.08, no significativa). En el ACTG 241 (AZT+ddI+nevirapine contra AZT+ddI solo), aunque no existía tendencia a favor del triple esquema en pacientes que ya habían recibido previamente algún tratamiento, el estudio no tenía el suficiente poder de detectar las diferencias.

D4T+3TC más nevirapina o efavirenz

La base de d4T+3TC es útil en aquellos con problemas de previos o existentes en la hematopoiesis (anemia, leucopenia, trombocitopenia). Esto se aplica para pacientes que reciben quimioterapia o ganciclovir. La posibilidad de que aparezca neuropatía con el uso de d4T, debe ser considerada. La eficacia antiviral debiera ser alta, en el estudio australiano OzCombo2, se demostró que la combinaciónde d4T+3TC con nevirapina fue tan efectiva como d4T+ddI o AZT+3TC (French et al. 2002).

D4T+ddI más nevirapina o efavirenz

Quizá esta se convierta en una combinación de una vez al día sumamente importante al legalizarse el d4T de liberación extendida (XR) y nevirapina. El estudio español Scan mostró que la combinación d4T+ddI+nevirapine era también eficaz si didanosina y nevirapina se daban una sola vez al día (Garcia et al. 2000). En el estudio australiano OzCombo2, d4T+ddI en combinación con nevirapina fue tan eficaz como d4T+3TC o AZT+3TC (French et al. 2002).

Dos NRTI más saquinavir/ritonavir

La combinación de AZT+ddC+saquinavir-HGC fue la primera combinación de PI, en la cual fue demostrada un beneficio de supervivencia, en un estudio aleatorizado, de hecho el estudio de VIH más grande hasta la fecha (Stellbrink et al. 2002). Sin embargo, hoy en día, saquinavir generalmente dado con un agente que potencie su efecto y con otros NRTIs. Sin ritonavir, la cantidad de pastillas sería muy grande, la biodisponibilidad de saquinavir sería muy baja. Las cápsulas blandas de gel le confieren mayor eficacia (Mitsuysu 1998), pero se requiere de un mayor número de pastillas. La combinación potenciada de 1000 mg de saquinavir y 100mg de ritonavir, ambas dos veces al día, ha sido legalizada recientemente.

Dos NRTI más lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Esta combinación se ha vuelto un tanto popular, aunque falta información convincente para su uso como esquema inicial. En el primer gran estudio, la carga viral en alrededor de 80% de los pacientes que recibían lopinavir/ritonavir más d4T+3TC era < 50 copias/ml después de un año de tratamiento (Murphy et al. 2001). Este resultado es también equiparable a otras combinaciones. En combinación con d4T+3TC, lopinavir/ritonavir parece ser superior a nelfinavir, tal cual fue demostrado en un estudio doble ciego, aleatorizado. En la semana 48, el 67% contra el 52% de los pacientes tuvieron cargas virales < 50 copias/ml (Walmsley et al. 2002). Se cuestiona si este fármaco es realmente más eficaz que otros PIs potenciados. Los resultados del protocolo MaxCmin2 aclararán este aspecto.

Dos NRTI más indinvavir/ritonavir

Los esquemas de TAVAA que se basan en indinavir, son los más probados. Se ha probado la eficacia en numerosos estudios. Existe al menos un estudio clínico concluyente (Hammer et al. 1997). En el estudio doble ciego, aleatorizado AVANTI2, el 46% de los pacientes que recibían AZT+3TC+indinavir tenían < 20 copias/ml posterior a 52 semanas de tratamiento, comparados con solo 4% que recibían AZT+3TC (AVANTI2 2000). Aún cuando existe información sobre el uso no potenciado de indinavir en pacientes vírgenes a tratamiento (o escasamente tratados) (AVANTI2,STARTI+II, OzCombo1, Merck 035, 006, ACTG 320, CNA3005), indinavir no debe darse sin ser potenciado. Han sido probadas dos combinaciones potenciadas (800/100 and 400/400). En un estudio no controlado, el número de pacientes con < 500 copias/ml, del estudio ITT fue de 73% después de 72 semanas (Lichterfeld et al. 2002). La tolerabilidad de las combinaciones de indinavir/ritonavir puede ser problemática. En los estudios BEST o NICE, hacer el cambio de indinavir a indinavir/ritonavir tuvo como resultado un ligero aumento en los efectos adversos y en la tasa de abandono del estudio (Gatell et al. 2000, Harley et al. 2001, Shulman et al. 2002). La tolerabilidad es probablemente menor que para saquinavir/ritonavir. ¿Cuáles NRTI deben ser agregados a indinavir/ritonavir? Probablemente no importa. En el estudio Star II, existió una tendencia a favor de d4T+ddI versus AZT+3TC (Eron et al. 2000). En el estudio STARTI, d4T+3TC y AZT+3TC fueron equivalents (Squires et al. 2000). Otro estudio australiano realizado al respecto tampoco encontró diferencias entre d4T+3TC, AZT+3TC y d4T+ddI (Carr et al. 2000).

Dos NRTI más nelfinavir

Se ha demostrado el efecto virológico de las combinaciones con nelfinavir, especialmente cuando es utilizado con una base hecha con análogos de nucleósidos, tales como AZT+3TC. En el estudio doble ciego Agouron 511, el 55%

de los pacientes con nelfinavir tenían una carga viral menor a cincuenta copias/ml después de 24 semanas, contra 4% del brazo con placebo (Saag et al. 2001). En el estudio AVANTI-3, otro estudio doble ciego, aleatorizado, el efecto de nelfinavir, se encontró aproximadamente un logaritmo por arriba de los de placebo (Gartland 2001). En el estudio COMBINE, nelfinavir pareció ser tan eficaz como nevirapina, incluso si podía mostrarse tendencia a favor de nevirapina (Podczamzer et al. 2002). Sin embargo, nelfinavir no parece ser tan eficaz como los PI que son potenciados. En una comparación directa de éste con lopinavir/r teniendo como base d4T+3TC, el primero pareció no ser mejor que lopinavir/r (Walmsley et al. 2002). Las combinaciones que contienen nelfinavir tienen una gran cantidad de pastillas y están asociadas con diarrhea. Por lo tanto, ahora no son tan utilizadas.

Combinaciones futuras

Las combinaciones en el futuro tienen que se más eficaces, simples y tolerables. Sin embargo, uno no puede esperar a que estas sean desarrolladas. Como resultado, existen tres posibilidades que actualmente están siendo investigadas con los fármacos disponibles: las combinaciones que requieren solo una dosis al día, las combinaciones sin análogos de nucleósidos y las combinaciones que utilizan más de tres fármacos activos. Estas aproximaciones presumiblemente darán lugar a cambios importantes en el tratamiento antirretroviral en los próximos dos años.

La zona libre de NRTI

Los conocimientos crecientes en cuanto a toxicidad mitocondrial han dado lugar a un cambio de dirección con respecto al tratamiento antirretroviral. Mientras que los análogos de nucleósidos, hasta ahora, habían sido considerados como componentes escenciales, este dogma ahora es menos absoluto. Estas nuevas consideraciones están apoyadas por observaciones tales como las hechas en estudios a largo plazo en las cuales los pacientes que reciben saquinavir/ ritonavir tuvieron o no su tratamiento intensificado con análogos de nuclósidos(Cohen et al. 2002). La información a cinco años fue clara. Existió significativamente menos lipoatrofia en pacientes solo con PI, aunque este sea un tipo inusual de terapia antirretroviral. De acuerdo a los últimos resultados, parece ser que la lipodistrofia es causada sobretodo por la combinación de NRTI más PI. La combinación de PI sola (ejemplo: saquinavir+lopinavir/r) será objeto de estudio en un futuro cercano. Hasta la fecha, los estudios hechos sobre las combinaciones con PI y ABC, el análogo de nucleósidos que probablemente tenga la menor toxicidad mitocondrial, no son particularmente concluyentes (McMahon et al. 2001).
El protocolo mutlicéntrico EASIER trata de establecer si los análogos de nucleósidos son requeridos del todo: los pacientes reciben indinavir/ritonavir y efavirenz, y aleatoriamente se decide si recibirán d4T o no. Los primeros resultados en 74 pacientes muestras resultados comparativos; d4T no mostró efectos adicionales (Stek et al. 2002). En el estudio BIKS, los pacientes (algunos de ellos ya habían recibido algún tratamiento), recibieron una combinación de lopinavir/r y

efavirenz, libre de NRTI (Allavena et al. 2002); los resultados preliminares demuestran que tal esquema pudiera ser exitoso. Sin embargo, los tratamientos libres de NRTI, aún no pueden ser recomendados, al menos no como terapéutica inicial, pero parece que en el futuro serán más importantes (Joly et al. 2002).

Una vez al día

Actualmente solo cuatro fármacos han sido legalizados para ser administrados en esquemas de una sola vez al día: didanosina, efavirenz, lamivudina y tenofovir. Los futuros candidatos entre los análogos de nucleósidos incluyen a estavudina, la cual próximamente será comercializada como una cápsula de liberación prolongada y abacavir. Parece ser que nevirapina también tiene una farmacocinética favorable (Van Heeswijk et al. 2000) y ya ha sido utilizada en diversos estudios tales como SCAN, VIRGO y el estudio Atlantic, a dosis única de 400mg (Raffi et al. 2000, Felipe et al. 2000). Si la información del estudio 2NN, la cual se espera para mediados de 2003, no muestra resultados controversiales, la dosis única de nevirapina será aprobada en un futuro cercano.
¿Qué hay sobre los PI? En su mayoría las combinaciones de dosis única de PI potenciados han sido probadas (los análogos de nucleósidos en estas combinaciones aún eran dadas dos veces al día). La dosis de 1600mg de saquinavir más 100mg de ritonavir parece ser eficaz (Kilby et al. 2000, Cardiello et al. 2002). Lo mismo puede aplicarse para 1200mg de indinavir más 400mg de ritonavir (Hugen et al. 2000). También otros posibles candidatos son amprenavir y lopinavir/r. En el estudio M99-056, fueron aleatoriamente escogidos pacientes vírgenes al tratamiento, teniendo como base d4T+3TC, para recibir ya sea lopinavir/r una vez al día (1 x 6 tabletas) o a la dosis habitual de dos veces al día (2 x 3 tabletas). No pudieron demostrarse diferencias en éxito al tratamiento en ninguno de los dos esquemas (Eron et al. 2002). Todas estas combinaciones tienen en común, sin embargo, la gran cantidad de pastillas, entre seis a nueve tabletas o cápsulas. Tales esquemas de tratamiento, tienen pocas probabilidades de adquirir cierta relevancia, sobretodo con los esquemas de dosis única de PI tales como atazanavir que ya está disponible. Por lo tanto, en los próximos doce a catorce meses, un gran número de opciones de esquemas para dosis únicas estarán disponibles. Los primeros estudios en pacientes vírgenes al tratamiento ya muestran resultados prometedores (ver la tabla siguiente).

Tabla 5.4. Esquemas de dosis única en pacientes vírgenes al tratamiento

	n	combinación	Porcentaje < 50copias/ml
Molina 2000	40	ddI+EFV+ emtricitabine	93 % después de 24 semanas
Mole 2001	10	10 ddI+3TC+ IDV 1200/RTV 400	80% después de 12 semanas
Maggiolo 2001	75	ddI+3TC+EFV	77% después de 48 semanas
Skowron 2002	11	ddI+3TC+EFV+AFV	91% después de 48 semanas
Rosenbach 2002	25	ABC+3TC+APV 1200/RTV 300	pendiente

Los esquemas de dosis única no solo serán utilizados como tratamiento inicial ya que son numerosos los estudios que investigan el cambio a este tipo de esquemas. Los resultados preliminares muestran también que parecen ser eficaces. En un estudio español, los pacientes bajo un TAVAA estable (> seis meses por debajo de 200 copias/ml) fueron aleatoriamente escogidos para continuar su esquema de dos dosis al día o ser cambiados el esquema de dosis única de ddI+TFV+NVP. Entre los 56 pacientes que llegaron a la semana 24, solo un paciente de los dos grupos tuvo un aumento de la carga viral (Negredo et al. 2002).
En nuestra experiencia, existe mayor mejoría en cuanto a adherencia se refiere al cambiar de esquemas de tres a dos veces al día que de dos a una sola vez al día. Un meta-análisis reciente mostró que la adherencia con dosis únicas es mejor que con esquemas de tres a cuatro veces al día; la diferencia en cuanto a dos dosis al día no fue significativa (Claxton et al. 2001).
Los pacientes no estarán interesados en estos estudios, muchos quizá, si no es que todos, deserían recibir esquemas de dosis única. Esto cambiará en la práctica al tratamiento antirretroviral.

Intensificando el tratamiento con cuatro o cinco fármacos

El consenso que existe para el uso de combinaciones de tratamiento triple, como tratamiento inicial, actualmente ha sido reforzado por un meta-análisis (Jordan et al. 2002) de 58 estudios clínicos aleatorizados que mostraron un riesgo relativo de progresión de la enfermedad, de 0.6 comparado con la bi-terapia. Sin embargo, algunos de los clínicos especulan sobre otros aspectos que pudieran beneficiar a los pacientes. El rápido desarrollo de resistencia, lo que ocurre comúnmente en pacientes con una carga viral alta, es motivo de preocupación. Un número importante de médicos, han empezado a dar tratamiento con cuatro o cinco fármacos, para posteriormente simplificar el esquema a combinaciones triples una vez que la carga viral ha caído por debajo del nivel de detección durante varios meses.
Estos es sobretodo un concepto teórico el cual no ha sido aprobado del todo.

Existen algunas primeras indicaciones de grandes estudios aleatorizados, tales como el ACTG 384 o el CLASS, acerca de que algunos esquemas cuádruples por ejemplo, no son más potentes que los esquemas triples (Shafer et al. 2002, Bartlett et al. 2002). En contraste, el estudio aleatorizado ACTG 388 si mostró una diferencia: 517 pacientes con infección por VIH relativamente avanzada (< 200 CD4+ o carga viral alta) fueron aleatorizados para recibir tres esquemas distintos, recibiendo como base dos NRTI- indinavir contra indinavir+efavirenz contra la combinación doble de PI indinavir+nelfinavir. El resultado más importante fue obtenido del brazo de indinavir+efavirenz. Este estudio es uno de los primeros de su tipo en demostrar que el esquema cuádruple si provee una mayor efectividad. El brazo cuádruple con los dos PIs, sin embargo, no fue tan exitoso, sobretodo por el

gran número de efectos adversos, más que por el desarrollo de resitencia (Fischl et al. 2002).

Sin embargo, los efectos adversos durante los esquemas intensificados en pacientes vírgenes al tratamiento son motivo de preocupación. Los pacientes pudieran desalentarse debido a la gran cantidad de pastillas y por una alta tasa de efectos adversos. Aún no está claro en qué pacientes y con que fármacos se justifican los tratamientos intensificados. Aún así, este concepto pudiera ser discutido con pacientes bien informados y adherentes. Especialmente con los pacientes severamente inmunocomprometidos que apenas se están recobrando de su primera enfermedad definitoria de SIDA y que requieren de supresión viral lo antes posible y por tanto pudiera considerase un esquema intensificado inicialmente. En nuestra experiencia, aún los tratamientos complicados pueden tornarse relativamente tolerable cuando el paciente y el médico saben que el esquema pudiera reducirse significativamente después de unas cuantas semanas. Una buena combinación en nuestra experiencia es AZT+3TC+ABC más un PI potenciado tal como lopinavir/r.

Los problemas con los tratamientos iniciales

Las combinaciones generalmente consideradas como subóptimas incluyen todas las formas de mono o bi terapia, especialmente con dos análogos de nucleósidos. Incluso un análogo de nucleósido más un NNRTI no es favorable, como lo ha demostrado el protocolo INCAS (Montaner et al. 1998). Adicionalmente, algunos aspectos mostrados más adelante, debieran evitarse.

Problema: combinciones de fármacos con D

Los dos análogos de timidita AZT+d4T no deben ser combinados en un esquema triple, ya que tienen efectos antagónicos, tal y como fue demostrado in vivo (Havlir et al. 2000, Pollard et al. 2002). Lo mismo sucede con la combinación de los dos análogos de histidina, 3TC+ddC. La combinación de los NRTI ddI+ddC y d4T+ddC, también debe ser evitada por la gran tasa de efectos adversos (polineuropatía). Al menos un estudio frances, el Protocolo MIKADO, ha demostrado que la polineuropatía por d4T+ddC en pacientes inmunológicamente estables no es tan frecuente como había sido anticipado (Katlama et al. 1998). Aunque la combinación de d4T+ddI es actualmente recomendada, debe tenerse cuidado debido a la reciente evidencia sobre toxicidad mitocondrial. Tendrá que haber nuevas discusiones sobre este aspecto en los siguientes años. Algunos de los clínicos, ahora rechazan esta combinación para su uso como tratamiento inicial. Además existe preocupación ya que además de la lipoatrofia, la polineruopatía, la acidosis láctica y la pancreatitis que ha sido reportadas, también han existido reportes de debilidad neuromuscular.

Problema: los fármacos individuales que no son óptimos

La fórmula HGC no potenciada de saquinavir (Invirase®) ahora no es óptima, ya que se logran bajos niveles plasmáticos. El estudio Euro-SIDA demostró que lo pacientes con saquinavir HGC, tenían un riesgo significativamente alto de progresión a SIDA (RR 1.30) comparado con indinavir (Kirk et al. 2001). De manera similar, el estudio aleatorizado Master-1 mostró que saquinavir HGC era significativamente más débil que indinavir (Carosi et al. 2001). Sin embargo, el estudio SV14604 con saquinavir HGC, es hasta la fecha el estudio más grande mundialmente, sobre TAVAA con conclusiones clínicas. Demostró aproximadamente una disminución del 50% de padecer SIDA con AZT+ddC+SQV-HGC comparado con AZT+ddC (Stellbrink et al.
2000). Ritonavir tampoco es óptimo como fármaco solo ya que es mal tolerado en su dosis máxima. Saquinavir SGC, tampoco debiera ser considerado, ya que la cantidad de pastillas es mucha, no se espera que ningún paciente tome 3x6 cápsulas diariamente. Amprenavir (para el cual existe información relativamente buena:Goodgame et al.
2000), delavirdine y tenofovir también debieran ser excluidos como tratamiento inicial ya que no han sido aprobados con este propósito.

Problema: iniciar simultáneamente abacavir más NNRTIs

Una nueva combinación que contenga abacavir no debiera incluir un nuevo NNRTI. Ambos pudieran causar alergias que son indistinguibles entre ambos. En el caso de abacavir, inclusive una alergia sospechada descarta la reexposición y este importante fármaco pudiera ser excluido innecesariamente como futura opción. Por lo tanto si abacavir y un NNRTI deben ser prescritos juntos en una nueva combinación, el inicio del tratamiento con los dos fármacos debe ser espaciado por al menos cuatro a seis semanas.

Problema: combinación de NNRTIs

Se sabe poco acerca de las combinaciones de dos NNRTIs. No existe un argumento convincente sobre por qué dar dos NNRTIs al mismo tiempo. Todos los NNRTIs actúan de manera no competitiva en el mismo lugar y además todos pudieran causar un rash. Los niveles de efavirenz parecer disminuir significativamente con nevirapina (Veldkamp et al. 2001). Esto también probablemente es cierto para delavirdina (Harris 2000). En un estudio piloto, sin embargo, esta combinación pareciera ser eficaz. En el marco de un diseño ligeramente confuso, tanto a pacientes vírgenes a tratamiento como experimentados se les dio una combinación de NVP 400 mg + EFV 600 mg + ddI 400 mg, todos una vez al día. La mayoría de los pacientes alcanzaron cargas virales por debajo del nivel de detección (Maggiolo et al. 2000). En otro estudio esta combinación probó ser un tanto exitosa (Jordan et al. 2000). Sin embargo, aunque tales resultados se han limitado a ser publicados en poster, los primeros resultados

del estudio 2NN (el estudio doble no nucleósido) claramente mostró que la combinación de efavirenz y nevirapina no debe ser utilizada.

Problema: simplificar un TAVAA exitoso a dos fármacos

¿Puede a caso el tratamiento triple ser reducido a dos o incluso un fármaco? Desde 1998 la respuesta a sido NO. En ese tiempo, tres estudios aleatorizados fueron publicados y desaprobaban la teoría de que el VIH podía ser tratados, como la leucemia, por un tratamiento de inducción intenso, seguido de un tratamiento menos tóxico de mantenimiento. En el estudio francés Trilège, 279 pacientes bajo TAVAA fueron aleatorizados a tres brazos de estudio de distintas intensidades (Pialoux et al. 1998, Flander et al. 2002). A los 18 meses, 83 pacientes tenían cargas virales > 500 copias/ml- 10 con AZT+3TC+IDV, 46 con AZT+3TC y 27 con AZT+IDV. Sin embargo, los pacientes temporalmente con dos fármacos parecieron no tener resistencia (Deschamps et al. 2000).
Una aleatrización más 18 meses después, no mostró diferencias. Una proporción de los pacientes con dos fármacos fueron cambiados a su esquema original.
¿Qué hay sobre iniciar esquemas cuádruples y simplificar a esquemas de dos fármacos? Esto también falló en el protocolo ADAM (Reijers et al. 1998), en el cual los pacientes que habían sido tratados con d4T+3TC más saquinavir+nelfinavir por varios meses, descontinuaron los análogos de nucleósidos o continuaron con su esquema. El análisis intermedio trajo como resultado el que se frenara el estudio: después de doce semanas la carga viral se había vuelto detectable en 9/14 (64%) de los “simplificados” contra 1/11 (9%) de aquellos que continuaron su esquema inicial.
El tercer estudio que finalmente destruyó cualquier esperanza de tratamiento de mantenimiento, fue el ACTG 343, en el cual se reclutaron a 316 pacientes con una carga viral < 200 copias/ml por más de dos años. Los pacientes, o continuaron recibiendo AZT+3TC+IDV o fueron cambiados a un esquema simplificado de +3TC o indinavir. La tasa de falla al tratamiento (carga viral > 200 copias/ml) fue de 23 % en ambos brazos de mantenimiento contra solo 4% de los pacientes que continuaron su tratamiento (Havlir et al. 1998).
Tan atractivo como este manejo pareciera, parece ser desacreditado, al menos en pacientes con cargas virales basales altas. Sin embargo, el caso aún no está cerrado para las combinaciones de dos PIs. El exito en el tratamiento de salvamento (ver el capítulo correspondiente) ha mostrado que tal tratamiento pudiera ser eficaz después de todo. En el estudio Prometheus, los pacientes vírgenes a PI y d4T (parcialmente también vírgenes al tratamiento) fueron aleatorizados a un esquema de saquinavir/ritonavir más/menos d4T. después de 48 semanas, 88% contra 91% de los pacientes bajo tratamiento tenían cargas virales < 400copias/ml. Sin embargo, no se observaron buenos resultados en los pacientes con cargas virales altas y bajo la estrategia de dos PI. (Gisolf et al. 2000).

Problema: iniciar gradualmente

Todos los fármacos deben ser iniciados simultáneamente. Un gran número de estudios han investigado si los fármacos debieran ser incrementados paulatinamente. Al menos desde 1996, la era de la mono terapia y bi terapia, tal estrategia parece obsoleta. En el estudio Merck 035, se mostraron diferencias significativamente altas entre pacientes que habían recibido tres fármacos inmediatamente y entre aquellos que solo empezaron con dos fármacos (Gulick et al. 1998). El estudio CNA3003 (Ait-Khaled 2002) dio otro ejemplo: 173 pacientes vírgenes al tratamiento fueron aleatorizados, en doble ciego, a una combinación de AZT+3TC+ABC versus AZT+3TC. A la semana 16, los pacientes en el brazo de tratamiento doble podían cambiar a el tratamiento abierto de AZT+3TC+ABC o agregar más fármacos antirretrovirales si la carga viral era > 400 copias/ml. En la semana 16, la carga viral estaba por debajo de 400 copias/ml en 10% de los pacientes en el brazo del tratamiento triple contra 62% de aquellos en tratamiento doble. De manera más importante, en el brazo de tratamiento doble, 37 (contra 3) de los pacientes desarrollaron la mutación M184V. Aunque el abacavir se mantuvo eficaz en la mayoría de los casos en los que fue agregado y las TAMs fueron la excepción, este ejemplo muestra que tan rápido se pueden desarrollar las resitencias. Por lo tanto, el iniciar el tratamiento con triple esquema de manera gradual, tal y como se hace a veces debido a los efectos adversos, está mal y es peligroso.

BIBLIOGRAFIA

1. Ait-Khaled M, Rakik A, Griffin P, et al. Mutations in HIV-1 reverse transcriptase during therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in HIV-1-infected adults with no prior antiretroviral therapy. Antivir Ther 2002, 7:43-51. http://amedeo.com/lit.php?id=12008787
2. Allavena C, Lafeuillade A, Bentana M, et al. Lopinavir/ritonavir-efavirenz: preliminary assessment of a potent nucleoside-sparing dual antiretroviral regimen. Abstract 5798, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Ann Pharmacother 2002, 36:1598-613. http://amedeo.com/lit.php?id=12243611
4. AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. AIDS 2000, 14:367-74. http://amedeo.com/lit.php?id=10770538
5. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. AIDS 2001, 15: 1369-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11504958
6. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001

(CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
7. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez AE, Shaefer MS. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir or stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 week results. Abstract TuOrB1189, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
8. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002,35:902.
9. Cardiello PG, van Heeswijk RP, Hassink EA, et al. Simplifying protease inhibitor therapy with once-daily dosing of saquinavir soft-gelatin capsules/ ritonavir (1600/100 mg): HIVNAT study. J AIDS 2002, 29:464-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11981362
10. Carosi G, Castelli F, Suter F, et al. Antiviral potency of HAART regimens and clinical success are not strictly coupled in real life conditions: evidence from the MASTER-1 study. HIV Clin Trials 2001, 2:399-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11673814
11. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS 2000, 14:1171-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10894281
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001, 23:1296-310. http://amedeo.com/lit.php?id=11558866
13. Cohen C, Shen Y, Rode R, et al. Effect of Nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (moas) at year 5 of ritonavir plus saquinavir therapy in an HIV-infected cohort. Abstract 683, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
14. Conway B, Prasad J, Reynolds R, et al. Nevirapine and protease inhibitor-based regimens in a directly observed therapy program for intravenous drug users. Abstract 545, 9th CROI Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13231.htm
15. D'Aquila RT, Hughes MD, Johnson VA, et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1996, 124:1019-30.. http://amedeo.com/lit.php?id=8633815
16. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14: 2895-902. http://amedeo.com/lit.php?id=11153671
17. Descamps D, Flandre P, Calvez V, et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of inductionmaintenance therapy. Trilege. JAMA 2000, 283: 205-11. http://amedeo.com/lit.php?id=10634336
18. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog

regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10.
http://amedeo.com/lit.php?id=10983647
19. Eron JJ, Bernstein B, King M. Once-daily vs twice-daily kaletra (lopinavir/ritonavir) in antiretroviral-naïve HIV+ patients: 48-week follow-up. Abstract 409, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
20. Eron JJ, Yetzer ES, Ruane PJ, et al. Efficacy, safety, and adherence with a twice-daily combination lamivudine/zidovudine tablet formulation, plus a protease inhibitor, in HIV infection. AIDS 2000, 14: 671-81.
http://amedeo.com/lit.php?id=10807190
21. Felipe G, Hernando K, Antonia SM, et al. An open randomized study comparing D4T + DDI and nevirapine (qD) vs. D4T+DDI and nevirapine BID in antiretroviral-naive, chronic HIV-1-infected patients in very early stages: Spanish scan study. Final Results. Abstract 1156, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
22. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. AIDS 2002, 16:569-77.
http://amedeo.com/lit.php?id=11873000
23. Fischl M, Ribaudo H, Collier C, et al. A randomized trial comparing 2 4-drug antiretroviral regimens with a 3-drug regimen in advanced hiv disease. Astract 41, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/12847.htm
24. Flander P, Raffi F, Descamps D, et al. Final analysis of the Trilege induction-maintenance trial: results at 18 months. AIDS 2002, 16:561-8.
http://amedeo.com/lit.php?id=11872999
25. Frank I. Once-daily HAART: toward a new treatment paradigm. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, Suppl 1:10-5.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/13596.htm
26. French M, Amin J, Roth N, et al. Randomized, open-label, comparative trial to evaluate the efficacy and safety of three antiretroviral drug combinations including two nucleoside analogues and nevirapine for previously untreated HIV-1 Infection: the OzCombo 2 study. HIV Clin Trials 2002, 3:177-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12032876
27. Friedl AC, Ledergerber B, Flepp M, et al. Response to first protease inhibitor- and efavirenz-containing antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. AIDS 2001, 15: 1793-800.
http://amedeo.com/lit.php?id=11579241
28. Garcia F, Knobel H, Sambeat MA, et al. Comparison of twice-daily stavudine plus once- or twice-daily didanosine and nevirapine in early stages of HIV infection: the scan study. AIDS 2000, 14:2485-94.
http://amedeo.com/lit.php?id=11101059
29. Gartland M. AVANTI 3: a randomized, double-blind trial to compare the efficacy and safety of lamivudine plus zidovudine versus lamivudine plus zidovudine plus nelfinavir in HIV-1-infected antiretroviral-naive patients. Antivir Ther 2001, 6:127-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11491417

30. Gisolf EH, Jurriaans S, Pelgrom J, et al. The effect of treatment intensification in HIV-infection: a study comparing treatment with ritonavir/ saquinavir and ritonavir/saquinavir/stavudine. Prometheus Study Group. AIDS 2000, 14:405-13. http://amedeo.com/lit.php?id=10770543
31. Goodgame JC, Pottage JC Jr, Jablonowski H, et al. Amprenavir in combination with lamivudine and zidovudine versus lamivudine and zidovudine alone in HIV-1-infected antiretroviral-naive adults. Amprenavir PROAB3001 International Study Team. Antivir Ther 2000, 5: 215-25. http://amedeo.com/lit.php?id=11075942
32. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection: 100-week follow-up. JAMA 1998, 280:35-41.
33. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337: 734-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9287228
34. Haas DW, Arathoon E, Thompson MA, et al. Comparative studies of twotimes-daily versus three-times-daily indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. AIDS 2000, 14: 1973-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997402
35. Haberl A, Gute P, Carlebach A, et al. Once-daily therapy (NVP/DDI/3TC) for the IVDU HIV-1 infected population of the Frankfurt HIV cohort. Abstract 22398, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
36. Hales G, Roth N, Smith D. Possible fatal interaction between protease inhibitors and methamphetamine. Antivir Ther 2000, 5:19.
37. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med 1997, 337: 725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
38. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999, 159:2221-4.
39. Harris M. Evaluation of the pharmacokinetics of the concurrent administration of two NNRTIs, nevirapine/delavirdine and nevirapine/efavirenz, in patients receiving multi-drug rescue therapy. Abstract 14, 3rd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 2000, Chicago, USA.
40. Havlir DV, Marschner IC, Hirsch MS, et al. Maintenance antiretroviral therapies in HIV infected patients with undetectable plasma HIV RNA after triple-drug therapy. ACTG 343 Team. N Engl J Med 1998, 339:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=9791141
41. Havlir DV, Tierney C, Friedland GH, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. J Infect Dis 2000, 182:321-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10882616

42. Henry K, Erice A, Tierney C, et al. A randomized, controlled, double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. ACTG 193A Study Team. J AIDS Hum Retrovirol 1998,19:339-49. http://amedeo.com/lit.php?id=9833742
43. Herman JS, Ives NJ, Nelson M, et al. Incidence and risk factors for the development of indinavir-associated renal complications. J Antimicrob Chemother 2001, 48:355-360.
44. Hoffmann C, Jaegel-Guedes E, Wolf E, et al. PI-sparing in ART-naive HIV+ patients: Efficacy and Tolerability of D4T/DDI plus Efavirenz (EFV) vs D4T/DDI plus Abacavir (ABC). Abstract WePeB4181, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa
45. Hugen PW, Burger DM, ter Hofstede HJ, et al. Dose-finding study of a once-daily indinavir/ritonavir regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 236-45. http://amedeo.com/lit.php?id=11115954
46. Joly V, Descamps D, Yeni P. NNRTI plus PI combinations in the perspective of nucleoside-sparing or nucleoside-failing antiretroviral regimens. AIDS Rev 2002, 4:128-39. http://amedeo.com/lit.php?id=12416447
47. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and metaanalysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. BMJ 2002, 324:757. http://amedeo.com/lit.php?id=11923157
48. Jordan W, Jefferson R, Yemofio F, et al. Nevirapine (NVP) + efavirenz (EFV) + didanosine (DDI): a very simple, safe, and effective once-daily regimen. Abstract TuPeB3207, 13th International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
49. Katlama C, Calves V, Pellegrin JL, et al: MIKADO: Saquinavir soft-gel capsule in combination with D4T/DDC. Abstract 12244, 12th World AIDS Conference 1998, Geneva, Switzerland.
50. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with HAART. Lancet 1998, 351:723-4.
51. Kilby JM, Sfakianos G, Gizzi N, et al. Safety and pharmacokinetics of once-daily regimens of soft-gel capsule saquinavir plus minidose ritonavir in HIV-negative adults. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2672-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10991842
52. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982
53. Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, et al. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS 2002, 16:543-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11872997
54. Lichterfeld M, Nischalke HD, Bergmann F, et al. Long-term efficacy and safety of ritonavir/indinavir at 400/400 mg twice a day in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as first line antiretroviral

therapy. HIV Med 2002, 3:37-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12059949
55. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G. Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol. Ann Pharmacother 2002, 36:621-3. 11918509
56. Maggiolo F, Migliorino M, Caprioli S, et al. Once-a-day therapy for HIV infection. Abstract 1167, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
57. Maggiolo F, Migliorino M, Maserati R, et al. Virological and immunological responses to a once-a-day antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine and efavirenz. Antivir Ther 2001, 6: 249-53.
http://amedeo.com/lit.php?id=11878406
58. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15:1261-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11426070
59. McMahon D, Lederman M, Haas DW, et al. Antiretroviral activity and safety of abacavir in combination with selected HIV-1 protease inhibitors in therapy-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2001, 6: 105-14.
http://amedeo.com/lit.php?id=11491415
60. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9.
http://amedeo.com/lit.php?id=9708399
61. Mole L, Schmidgall D, Holodniy M. A pilot trial of indinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once-daily four-drug regimen for HIV infection.
J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 260-5.
http://amedeo.com/lit.php?id=11464145
62. Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected patients. J Infect Dis 2000, 182: 599-602. http://amedeo.com/lit.php?id=10915095
63. Montaner JS, 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.
http://amedeo.com/lit.php?id=9544767
64. Moyle G, Pozniak A, Opravil M, et al. The SPICE study: 48-week activity of combinations of saquinavir soft gelatin and nelfinavir with and without nucleoside analogues. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 23: 128-37.
http://amedeo.com/lit.php?id=10737427
65. Murphy RL, Brun S, Hicks C, et al. ABT-378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48-week results. AIDS 2001, 15: F1-9.
http://amedeo.com/lit.php?id=11192874
66. Negredo E, Ribera E, Viciana P, et al. QD multicenter study: simplification therapy with once daily NVP+DDI+TDF. Abstract LbPeB9017, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
67. No authors listed. An open-label randomized trial to evaluate different therapeutic strategies of combination therapy in HIV-1 infection: design,

rationale, and methods of the INITIO. Control Clin Trials 2001, 22:160-75.
68. Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege. N Engl J Med 1998, 339: 1269-76. http://amedeo.com/lit.php?id=9791142
69. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). Antivir Ther 2002, 7:81-90.
70. Pollard RB, Tierney C, Havlir D, et al. A phase II randomized study of the virologic and immunologic effect of zidovudine + stavudine versus stavudine alone and zidovudine + lamivudine in patients with >300 CD4 cells who were antiretroviral naive (ACTG 298). AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:699-704. http://amedeo.com/lit.php?id=12167276
71. Proenca P, Sa S, Xavier A, et al. Once daily therapy with nevirapine/ didanosine/ lamivudine in a non adherent population Abstract Tu3231, 13th World AIDS Conference 2000, Durban, South Africa. http://www.iac2000.org/abdetail.asp?ID=TuPeB3231
72. Raboud JM, Rae S, Vella S, et al. Meta-analysis of two randomized controlled trials comparing combined zidovudine and didanosine therapy with combined zidovudine, didanosine, and nevirapine therapy in patients with HIV. INCAS study team. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22: 260-6.http://amedeo.com/lit.php?id=10770346
73. Raffi F, Reliquet V, Ferre V, et al. The VIRGO study: nevirapine, didanosine and stavudine combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1-infected adults. Antivir Ther 2000, 5: 267-72.
74. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: ADAM study. Lancet 1998, 352: 185-90. http://amedeo.com/lit.php?id=9683207
75. Robbins G, Shafer R, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparisons of sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20A, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
76. Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of HAART. Clin Infect Dis 2002, 34: 686-92. http://amedeo.com/lit.php?id=11823957
77. Ruane P, Parenti D, Hessenthaler S, et al. The PI-sparing compact quad regimen of Combivir/abacavir/efavirenz is potent and well-tolerated in antiretroviral therapy (ART) naïve subjects with high viral loads: 24-week data. Abstract 221, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
78. Saag MS, Tebas P, Sension M, et al. Randomized, double-blind comparison of two nelfinavir doses plus nucleosides in HIV-infected patients (Agouron study 511). AIDS 2001,15:1971
79. Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, et al. Zidovudine alone or in combination

with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1996, 335:1099-106. http://amedeo.com/lit.php?id=8813040
80. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. AIDS 1999, 13: F115-21. http://amedeo.com/lit.php?id=10597772
81. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
82. Shafer R, Robbins G, Smeaton L, et al. Antiretroviral strategies in naive HIV+ subjects: comparison of 4-drug versus sequential 3-drug regimens (ACTG 384). Abstract LbOr20B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
83. Skowron G, Kuritzkes DR, Thompson MA, et al. Once-daily quadrupledrug therapy with adefovir dipivoxil, lamivudine, didanosine, and efavirenz in treatment-naive HIV type 1-infected patients. J Infect Dis 2002, 186:1028-33. http://amedeo.com/lit.php?id=12232846
84. Squires K, Johnson V, Katlama C, et al. The Atlantic Study: a randomized, open-labeled trial comparing two protease inhibitor (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen, final 48 week data. Abstract LbPeB7046, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
85. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646
86. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudinezidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIVinfected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744
87. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudinezidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIVinfected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744
88. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505
89. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73.

http://amedeo.com/lit.php?id=10601505
90. Stek M, Hirschel B, Benetucci J, et al. European and South American study of indinavir, efavirenz and ritonavir (EASIER). Abstract Lb2208, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
91. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. randomised, multicentre phase iii study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated HIV-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.
92. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283: 74-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283
93. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35:182-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975
94. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. AIDS 2000, 14:F77-82. http://amedeo.com/lit.php?id=10853971
95. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combination in HIV type 1-infected persons. J Infect Dis 2001, 184: 37-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11398107
96. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.
97. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

6. ¿Cuándo cambiar TAVAA?

Christian Hofmman
Trad. Dra. Guadalupe Espitia y Dr.Ricardo Vega

El tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA) puede ser cambiado por tres razones:

1. Fracaso virológico al tratamiento.
2. Efectos secundarios agudos.
3. Toxicidad a largo plazo (o preocupación por ello).

Los cambios en la terapia antirretroviral son muy comunes, especialmente en el primer o segundo año. El tratamiento requiere de ajustes en uno de cada 2 pacientes dentro del primer año. En un estudio de cohorte inglés, el 44% de los pacientes cambiaron su esquema en los primeros 14 meses (Mocroft et al. 2001); En un estudio de Alemania, el 53% de los pacientes habían cambiado sus medicamentos después de solo un año, la causa mas común fueron los efectos secundarios (Fätkenheuer et al. 2001).

Fracaso virológico al tratamiento

Cada cambio en el tratamiento relacionado a falla virológica requiere de experiencia y cierto grado de sensibilidad. La modificación debe ser cuidadosamente explicada a cada uno de los pacientes especialmente cuando son escépticos ("¿No debiera reservar los fármacos para más tarde?"). El TAVAA puede ser rápidamente cambiado en caso de supresión viral insuficiente y/o incremento de la viremia plasmática ya que una terapia subóptima siempre tiene el riesgo de desarrollar nuevas mutaciones que causen resistencia, ya que cualquier mutación puede eliminar futuras opciones de tratamiento debido a la resistencia cruzada. En caso de falla virológica claramente establecida, debe hacerse algo sin demora – mientras más tiempo, más difíciles se pondrán las cosas. La supresión viral insuficiente se refiere a > 50 copias/ml. Algunos clínicos, sin embargo, toleran valores por arriba de 500 o incluso 1,000 copias/ml. En pacientes con buenas opciones para esquemas subsecuentes y con buen apego, no es aconsejable hacer esto (solo en algunas excepciones descritas más adelante) Los pacientes frecuentemente argumentan "pero si estoy bien" y esto debe ser ignorado.
En los casos de falla clínica al tratamiento (progresión de la enfermedad) o falla inmunológica (estancamiento o disminución de los niveles de linfocitos T CD4+), con carga viral por abajo de 50 copias/ml, el éxito del cambio del tratamiento es incierto; el TAVAA por si solo mejorará esta situación, ya que no puede hacer más que inhibir la replicación viral.
Muchas preguntas deben ser contestadas cuando se considere la necesidad individual de los pacientes:

a) ¿Cuáles son las razones para tener una carga viral detectable(aumento o aumento continuo)?
Una carga viral de > 50 copias/ml no se traduce necesariamente en que se han desarrollado mutaciones. Puede incluso indicar niveles plasmáticos insuficientes (deben hacerse evaluaciones). El apego también es importante. Las posibles dificultades de los esquemas deben ser considerados abiertamente: ¿Es el número de tabletas? ¿Son las restricciones en la dieta las que causan el problema? ¿Es mejor una dosis diaria? ¿Existen otras razones, como la depresión? El riesgo de resistencia debido a la falta de apego deben ser reiterados. Si la carga viral no disminuye por abajo de los niveles de detección o si ésta rebota cerca de los niveles basales en un pacientes con buen apego (evaluar los niveles a intervalos cortos!), el tratamiento debe ser cambiado lo antes posible.

b) ¿Qué tan vulnerable es la presente combinación – qué tan rápido debe hacerse algo al respecto?

Los esquemas con NNRTI son extremadamente sensibles. Esto es peligroso en cuanto a resistencia cruzada y un cambio rápido en la terapia es vital. Con lamivudina, se pueden esperar que se desarrollen mutaciones rápidamente. Un esquema con PI sin un NNRTI permite un poco más de tiempo. Mientras más alta la carga viral al momento del cambio, menores son las oportunidades de éxito, razón por la que uno no debiera esperar mucho tiempo.

c) ¿Cuáles son las opciones que el paciente tiene, y cuáles son las consecuencias del cambio del esquema?

Mientras existan más opciones de tratamiento, más pronto deben ser utilizadas. El tratamiento puede ser fácilmente intensificado (por ejemplo adicionando abacavir más un NNRTI) y en estos casos la decisión del cambio de esquema es menos difícil. Por otro lado, también tiene sentido continuar el tratamiento en un paciente que toma tres análogos de nucleósidos. Mientras esto puede dar lugar a resistencia a los NRTIs, aún deja como opción a los NNRTIs y PIs.
En otros casos, no es posible intensificar el tratamiento. Un paciente con tratamiento a base de fármacos de las tres clases y que ha sido previamente tratado, por lo general tiene pocas opciones y la meta de lograr una carga viral indetectable, tendrá que ser abandonada (vea terapia de rescate).

Cambios debido a efectos secundarios

No todos los efectos secundarios requieren que el esquema antirretroviral sea cambiado inmediatamente. Siempre debe tenerse en mente que el nùmero de fármacos disponibles es limitado. Los efectos secundarios gastrointestinales, pueden ocurrir en las primeras semanas, no son peligrosos y desaparecen de manera espontánea o pueden ser tratados sintomáticamente. Esto aplica para otros

efectos adversos (ver capitulo de manejo de efectos secundarios).Sin embargo, ciertos efectos secundarios requieren la suspensión del TAVAA. Estos incluyen:

- Diarrea grave, que persiste a pesar de utiizar loperamida durante varias semanas (habitualmente con nelfinavir, saquinavir o ritonavir)
- Náusea grave, que persisite a pesar de utilizar metoclopramida, y que requiere de manejo continuo u ocasiona pérdida de peso (usualmente ocurre con zidovudina y didanosina)
- Anemia grave (zidovudina)
- Pancreatitis (didanosina, y posiblemente también con lopinavir/r)
- Acidosis láctica (frecuentemente con d4T+ddI, y poco frecuente con otros análogos de nucleosidos)
- Alergias graves que involucran a las mucosas, fiebre (abacavir, NNRTIs, amprenavir)
- Insuficiencia renal, nefrolitiasis o cólico renoureteral recurrente (indinavir)
- Hepatotoxicidad con transaminasas > 100 U/l (nevirapina, ritonavir)

Carga viral indetectable, preocupación por lipodistrofia

Durante los años previos, muchos clínicos habían empezado a cabiar los esquemas con PIs remplazándolos con NNRTIs o con un tercer análogo de nucleósidos (revisar: Murphy and Smith 2002). Esta decisión fue tomada a consecuencia de la gran preocupación que existía por las alteraciones metabólicas que principalmente fueron atribuidas a los PIs, o debido al deseo de simplificar el tratamiento y mejorar el apego. Muchos estudios no controlados, acerca de estos cambios, han generaldo una gran audiencia dentro de las conferencias durante los últimos dos años. Algunos estudios aleatorizados se resumen en la tabla 6.1.

La impresión general que se tiene respecto a cambiar de un esquema con PIs a uno con NNRTIs, es , que esto es seguro tanto inmunológicamente como virológicamente. Generalmente mejora la calidad de vida. Los efectos secundarios, sin embargo, tienen que ser tomados en consideración: nevirapina causa rash o hepatotoxicidad en el 5 – 10 % de los pacientes y efavirenz causa efectos en el SNC. Los niveles de lípidos mejoran significatiamente con nevirapina, mientras que el efecto del efavirenz es mucho menos pronunciado. Sin embargo, aún se desconoce si existe mejoría en cuanto a la lipodistrofia. El cambio a tres análogos nucleósidos conlleva un mayor riesgo de falla virológica, especialmente en pacientes bajo tratamientos previos con NRTI o en quienes tienen mutaciones de resistencia.

Tabla 6.1: Estudios aleatorizados de cambio de PIs con otros ARV *					
Referencia	n	Cambio a	cuando	Virológicamente	Effectos del cambio
Barreiro 2000	135	NVP	24	Cambio favorable	Sin cambio en los lípidos, mejora LD
Martinez 2001	93	EFV		Tendencia en contra del cambio	Mejoran parcialmente los lípidos, LD mejora, LA empeora
Becker 2001	346	EFV	48	Cambio favorable	Lípidos sin cambio, mejora LD
Carr 2001	81	ABC+NVP+ ADF+HU	24	n.s.	Mejoran lípidos, mejora LD , LA empeora
Clumeck 2001	211	ABC	24	Cambio favorable	Mejoran lípidos
Ruiz 2001	106	NVP	48	n.s.	Mejoran lípidos, LD sin cambios
Negredo 2002	77	NVP or EFV	48	n.s.	Lípidos únicamente mejoran con NVP, LD sin cambios
Opravil 2002	163	ABC	84	Uso de agonistas	Mejoran lípidos
Fisac 2002	92	NVP o EFV o ABC	48	NVP/EFV similar, tendencia en contra de abacavir	Mejoran lípidos sobretodo en brazo de NVP, LD sin cambio.

* En todos los estudios la aleatorización fue en contra de continuar con los PIs. En todos los casos el estudio fue abierto. Al momento de cambiar, todos los pacientes habían recibido PIs por varios meses con cargas virales indetectables. En todos los estudios fue analizada la calidad de vida y hubo mejoría en los grupos en los que se hizo el cambio.
LD = lipodistrofia, LA = lipoatrofia, n.s. = no significativo

7. ¿Cómo cambiar el TAVAA?

Christian Hoffmann
Dra. Guadalupe Espitia/Dr. Ricardo S. Vega

El abordaje para cambiar el esquema antirretroviral que está teniendo éxito pero que es intolerable debido a los efectos adversos, por lo general se hace sin titubear. El fármaco sospechoso debe reemplazarse con otro de la misma clase. Las dificultades surgen si existen interacciones farmacológicas entre ellos debido a toxicidad o si se sospecha resistencia cruzada. En algunos casos la presencia de efectos secundarios puede usarse también como una oportunidad de simplificar el tratamiento o reducir el número de tabletas.

Cuando el tratamiento es cambiado por fracaso virológico, se aplican las mismas condiciones que cuando se inicia el tratamiento. También deben de considerarse el apego, la dosis, las enfermedades y tratamientos concomitantes y las interacciones farmacológicas. También es importantes considerar los antecedentes en el tratamiento y las posibles mutaciones de resistencia. Los principios básicos son: mientras más rápido se haga el cambio, mejor; mientras más fármacos sean cambiados, más alta es la probabilidad de tener éxito con el nuevo esquema. Aunque lo más deseable y conveniente es que se hagan pruebas de resitencia, esto no siempre es lo más práctico.

En algunos casos, es posible prescribir ciertos fármacos de alguna familia en particular, como ha sido demostrado en el caso de nelfinavir, nevirapina y estavudina. La siguiente tabla muestra algunos posibles tratamientos cuando existen ciertas mutaciones individuales asociadas a resistencia.

Tabla 7.1: Cambio en la presencia de mutaciones de resistencia para fármacos individuales (modificado de Soriano 2000)

fármaco previo	Mutaciones de resistencia	Nuevo fármaco
Nelfinavir	D30N	Otro PIs
Nelfinavir	L90M	Saquinavir no, reforzar un nuevo PI, preferentemente lopinavir/r
Nevirapina	Y181C	Efavirenz
Nevirapina	K103N	NNRTIs no
Estavudina	none	Zidovudina
Estavudina	215, 41	Didanosina, lamivudina
Estavudina	MDR*	Didanosina

*MDR = multidrogo resistante

Si el aumento en la carga viral es modesto, el éxito del tratamiento incluso puede lograrse con cambios sencillos si se hace rápidamente. En el caso de dos NRTIs más un NNRTI, por ejemplo, el tratamiento puede intensificarse tan solo con agregar abacavir o tenofovir. En un estudio control/placebo, 41% de pacientes bajoTAVAA estable con carga viral entre 400 y 5000 copias/ml lograron una carga viral de <400 copias/ml hacia las 48 semanas después de solo agregar abacavir (Katlama et al. 2001). Tales resultados probablemente serían mejores si por ejemplo el paciente fuera seleccionado con 500 copias/ml en vez de 5,000copias/ml. La carga viral disminuyó por 0.62 log, al agregar tenofovir (Schooley et al. 2002). Nosotros hemos tenido buena experiencia con este abordaje en los casos con aumentos mínimos en la carga viral (a 500 copias/ml) en ausencia de TAMs. Sin embargo no existe información controlada sobre este aspecto.En pacientes que han sido tratados exclusivamente con NRTIs (en particular después del tratamiento prolongado), esta estrategia generalmente no tiene éxito. Por lo regular ya existen muchas mutaciones asociadas a resistencia, por lo que entonces se requiere un cambio completo de TAVAA. Por lo menos dos estudios aleatorizados (en parte ciegos) han demostrado que se logra más beneficio cambiando a un NNRTI más un PI aunado a por lo menos un nuevo análogo de nucleósidos. Esto ha sido demostrado tanto para nelfinavir más efavirenz como para indinavir más efavirenz (Albrecht et al. 2001 Hass et al 2001). La terapia de rescate es utilizada cuando un esquema con PIs fracasa (Ver siguiente capítulo sobre esquemas de recate).

Tabla 7.2: Cambio de la terapia inicial sin conocer las mutaciones de resistencia*

Esquema inicial fracasando	**Si CV**	**Cambio potencialmente exitoso**
3 NRTIs	50-500	2 nuevos NRTIs más TDF más NNRTI
	>500	2 nuevos NRTIs más NNRTI (posiblemente más PI)
2 NRTIs + 1 NNRTI	50-500	3 NRTIs más TDF más continuar con NNRTI
	> 500	2 nuevos NRTIs más PI (NNRTI dependiendo de la resistencia)
2 Nukes + 1 PI	50-500	Probablemente un esquema con PI potenciado o potenciar PI actual
	> 500	2 nuevos NRTIs más NNRTI más posiblemente TDF (más posiblemente un nuevo PI potenciado o potenciar PI actual)
2 Nukes + 1 PI (potenciado)	< 50	2 nuevos NRTIs más NNRTI más posiblemente TDF

* Nota: Hay insuficientes datos disponibles para todos estos cambios. En cada caso individual, son aconsejables otras modificaciones o simplemente esperar.

BIBLIOGRAFIA

Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850

Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000, 14: 807-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10839588

Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. http://hiv.net/link.php?id=206

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000, 356: 1423-30

Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. AIDS 2001, 15: 1811-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11579243

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984

Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.

Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metaboic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2001,183:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=11133370

Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. HIV Med 2001, 2:27-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11737373

Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=207

Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. AIDS 2001, 15:201-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11216928

Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. AIDS 2001, 15:185-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11216926
Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. HIV Med 2002, 3:146-55. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12010362
Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis. 2002, 34:504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178
Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 229-36. http://amedeo.com/lit.php?id=11464141
Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491
Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. AIDS 2001, 15: 547-551.
Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. AIDS 2000, 14: F103-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10894270Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
Barreiro P, Soriano V, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. AIDS 2000, 14: 807-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10839588
Becker S, Rachlis A, Gill J, et al. Successful Substitution of Protease Inhibitors with Efavirenz in patients with undetectable viral loads - A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). Abstract 20, 8th CROI 2001, Chicago. http://hiv.net/link.php?id=206
Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000, 356: 1423-30
Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. AIDS 2001, 15: 1811-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11579243
Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based HAART in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984

Fätkenheuer G, Römer K, Cramer P, Franzen C, Salzberger B. High rate of changes of first antiretroviral combination regimen in an unselected cohort of HIV-1 infected patients. Abstract 50, 8th ECCAT 2001, Athens, Greece.
Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metaboic and body composition changes in patients switching from a PI-containing regimen to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 12 month results of a randomized study (Lipnefa). Abstract ThPE7354, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Haas DW, Fessel WJ, Delapenha RA, et al. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 2001,183:392-400. http://amedeo.com/lit.php?id=11133370
Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, et al. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. HIV Med 2001, 2:27-34. http://amedeo.com/lit.php?id=11737373
Martinez E, Romeu J, Garcia-Viejo A, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1-infected patients with lipodystrophy. Abstract 668, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=207
Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. AIDS 2001, 15:201-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11216928
Mocroft A, Youle M, Moore A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. AIDS 2001, 15:185-94. http://amedeo.com/lit.php?id=11216926
Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. HIV Med 2002, 3:146-55. Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12010362
Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis. 2002, 34:504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178
Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27: 229-36. http://amedeo.com/lit.php?id=11464141
Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491
Soriano V. Sequencing antiretroviral drugs. AIDS 2001, 15: 547-551.

Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. Once-daily dosing of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-1-infected individuals: a pharmacokinetic pilot study. AIDS 2000, 14: F103-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10894270

8. Tratamiento de rescate

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Guadalupe Espitia/Dr. Ricardo S. Vega

Antecedentes

El término “esquema de rescate” define enfermedad. Es usado actualmente de manera confusa en la medicina del VIH y en oncología para referirse a distintas situaciones. Algunos médicos solo hablan de rescate si todas las clases de fármacos han fallado, mientras que otros emplean el término desde el segundo esquema en adelante. Hasta ahora no existe consenso sobre la definición de esquema de rescate o salvamento. Nosotros definimos al esquema de rescate como el abordaje terapéutico cuando al menos uno de los esquemas que contienen PIs ha fracasado.

La investigación de nuevos esquemas de rescate es problemática ya que es difícil encontrar poblaciones de estudio homogéneas y lo suficientemente grandes. Aunque ya no es difícil encontrar pacientes con virus multiresistentes, cada paciente tiene antecedentes de tratamiento distintos, distintas mutaciones asociadas a resistencia y por lo tanto distintos prerequisitos para los esquemas de rescate. Más de 30 a 40 de las diferentes combinaciones son utilizadas en cualquier centro clínico grande. Como resultado, se han hecho pocos estudios aleatorizados. Recientemente se ha comenzado a tener ensayos más grandes. En el estudio OPTIMA (opciones de manejo con antirretrovirales) está investigando las diferentes estrategias actuales, como el mega-TAVAA o la interrupción del tratamiento por tres meses, en 1700 pacientes antes de iniciar un nuevo esquema. Los resultados no estarán disponibles durante algún tiempo, y hasta entonces, uno debe confiar en los datos de estudios no controlados, que normalmente describen entre 20 y 100 pacientes bajo esquemas de rescate.

Al menos se ha establecido una conclusión importante gracias a estos estudios: mientras más alta sea la carga viral bajo el esquema de PI que está fracasando, peores serán las oportunidades de éxisto con los esquemas subsecuentes (Chavanet et al. 2001, Deeks et al. 1999, Hall et al. 1999,Mocroft et al. 2001), Mientras más tiempo tenga el virus de desarrollar resitencias, menos tratable se torna.

Además, muchos estudios han demostrado que, solo el 30 a 50% de los pacientes que fracasan con esquemas de PIs, son capaces de alcanzar cargas virales indetectables bajo un esquema potenciado o reforzado tal como el de ritonavir/saquinavir (Deeks et al. 1998, Fätkenheuer et al. 1999, Hall et al. 1999, Paredes et al. 1999). Puede mejorarse ligeramente la respuesta al ritonavir/saquinavir si el esquema inicial tuvo nelfinavir (Tebas et al. 1999); esto es probablemente debido a la mutación D30N específica para nelfinavir.

Los pocos estudios aleatorizados sobre los esquemas de rescate disponibles, se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8.1: Estudios aleatorizados sobre esquemas de rescate *

	n	Esquema previo	Esquema de rescate	Éxito en la carga viral	Éxito o mejoria
Hammer 2002	481	1-3 PIs	ABC+EFV+APV+ADF más 2o. PI	<200 Semana 24	23 % 35 %
Gulick 2000	277	IDV, no NNRTI	RTV/SQV+DLV RTV/SQV+AFV RTV/SQV+DLV+AFV NFV+SQV+DLV NFV+SQV+AFV NFV+SQV+DLV+AFV	< 500 Semana 16	33 % 20 % 31 % 47 % 16 % 36 %
Jensen-Fangel 2001	56	1 PI, no NNRTI	NFV+2 NRTIs NFV+NVP+2 NRTIs	< 200 Semana 36	22 % 52 %
Raguin 2002	37	PIs, NNRTIs	LPV/r+APV LPV/r+APV+RTV	< 50 Semana 26	32 % 61 %

El éxito de la carga viral es la carga viral indetectable a un cierto tiempo. Todos los pacientes tenían experiencia extensa con NRTIs. AFV=adefovir

El estudio 398 ACTG recientemente publicado, es actualmente el estudio de aleatorizado sobre salvamento más grande que existe (Hammer et al 2002). Aleatorizó a 481 pacientes con una carga viral >1000 copias/ml y previamente tratados extensamente, ya sea para recibir un segundo PI (dependiendo del tratamiento anterior) o no. Se confirmaron observaciones previas: solo 31% de los pacientes lograron una carga viral <200 copias/ml después de 24 semanas. En el grupo que recibía dos PIs la proporción fue significativamente mayor (35% contra 23%). En general, la respuesta al esquema de salvamento fue – hasta que se introdujo lopinavir/r-un tanto modesta (revisar: Battegay et al. 1999).

Rescate con lopinavir/ritonavir (LPV/r)

La introducción de lopinavir/r (Kaletra®) ha mejorado significativamente la terapia de salvamento. Aún cuando el valor de lopinavir/r puede disputarse en los pacientes vírgenes a tratamiento o con respecto la dislipidemia, el fármaco permenece siendo incomparable entre los otros aprobados para el tratamiento de rescate. La barrera de resistencia es alta (Kempf et al. 2001), e incluso los pacientes con tratamiento extenso pueden beneficiarse. Las combinaciones que contienen lopinavir/r deben

ser consideradas después del fracaso del primer PI. La respuesta es a menudo sorprendentemente buena y mientras más altos sean los niveles plasmáticos, mejor (Boffito et al. 2002). Se requieren al menos 5-7 mutaciones asociadas a PIs, si no es que ocho, para que fracase lopinaver/r (Kempf et al. 2001, Masquelier et al. 2002). En setenta pacientes con esquemas de PIs que estaban fallando, la carga viral disminuypo impresionantemente, 1.4 log a las dos semanas de solo haber sustituido el PI con lopinavir/r (Benson et al 2002). En la tabla siguiente se esquematiza un ejemplo realista del a menudo sorprendente efecto de lopinavir/r.

Tabla 8.2: Ejemplo de paciente con éxito a lopinavir/r en el esquema de rescate o salvamento

Fecha	TAVAA	CD4+	Carga viral
Mar 93	AZT	320	N/A
Ene 95	AZT+ddC	190	N/A
May 96	AZT+3TC+SQV	97	N/A
Feb 97	d4T+3TC+IDV	198	126,500
Ago 97	d4T+3TC+NFV	165	39,500
Mar 98	d4T+ddI+SQV/RTV+HU	262	166,000
Sep 98		238	44,000
Jul 00	AZT+3TC+NVP+LPV/r	210	186,000
Oct 00		385	< 50
Oct 02		685	< 50

Este ejemplo ilustra varios fenómenos: las respuestas insuficientes a los nuevos esquemas después del fracaso del primer PI, la supresión viral insuficiente después de 2 años con niveles de CD4+ sorprendentemente estables y finalmente una respuesta favorable al lopinavir/r – después de 4 años de tratamiento subóptimo con PIs!. La hipersuceptibilidad de NNRTI también pudo haber estado presente en este caso (ver abajo). En el momento del cambio a lopinavir/r se habia desarrollado resistencia genotípica y fenotípica a varios análogos de nucleósidos (y PIs).

Rescate con doble reforzamiento (potenciación)

Otro actual abordaje en la terapia de salvamento es usar el ritonavir a bajas dosis (como el contenido en Kaletra®) para no solo reforzar o potenciar lopinavir sino también otros PIs como saquinavir, amprenavir e indinavir. En los datos de estudios in vitro se ha demostrado que esto probablemente es más eficaz con saquinavir, ya

que parece existir sinergísmo entre los dos fármacos (Molla et al. 2002). La minidosis del ritonavir en Kaletra® (la dosis normal) parece ser suficiente para 1000 mg del saquinavir, como lo muestra la información en cuanto a farmacocinética se refiere (Stephan et al. 2002). Las interaciones farmacocinéticas desfavorables que se han sido demostradas entre amprenavir y lopinavir/r, por ejemplo (Back et al. 2002), no parecen afectar a saquinavir y lopinavir/r. La combinación anterior, sin embargo, parece lograr los resultados razonables al agregar ritonavir (200 mg) (Raguin et al 2002).
Por otro lado, un estudio observacional pequeño mostró mejores respuestas con la combinación de lopinarivir/r + saquinavir que con lopinavir/r + amprenavir (Zala et al. 2002). Un estudio alemán con pacientes experimentados en cuanto a tratamiento se refiere (9 distintos tratamientos en promedio) los cuales fueron cambiados por varios motivos (por ejemplo la resistencia, toxicidad) a una combinación de lopinavir/r + saquinavir, 19/33 pacientes lograron una varga viral de <50 copias/ml después de 24 semanas (Staszewki et al. 2002). Algunos pacientes habían interrumpido el tratamiento antes de empezar el esquema de rescate o salvamento.

Mega-TAVAA (Giga-TAVAA)

Siguiendo el lema “mientras más, mejor”, muchos estudios han demostrado que las diferentes combinaciones intensificadas – también conocidas como mega-TAVAA o Giga TAVAA - pueden ser eficaces. El éxito de estos estudios, en su mayoría no controlados, ha sido cuestionado y ampliamente debatido. Bajo cinco o seis esquemas de tratamiento, se logró una suficiente supresión de la carga viral en distintos porcentajes (22- 52%; Grossman et al 1999, Millar et al. 2001, Montaner et al. 2001, Piketty et al 2002, Youle et al. 2002).
Entonces, ¿A caso las interrupciones al tratamiento antes de iniciar tales esquems intensificados, proporcionan un beneficio adicional? Quizá, pero aún no lo sabemos. En el estudio GIGHAART (Katlama et al. 2002), pacientes previamente tratados con infección por VIH avanzada (<100 CD4+, CV >50,000 copias/ml) fueron cambiados a esquemas de siete a ocho fármacos (tres a cuatro NRTIs, hidroxiurea y 3 PIs) después de haber interrumpido el tratamiento por ocho semanas. En el grupo que interrumpió, los efectos después de 24 semanas fueron significativamente mejores, la disminución en la carga viral disminuyó 0.29 contra 1.08 log. Sin embargo, este resultado prometedor todavía necesita ser confirmado.
Según algunos críticos, todos los estudios sobre salvamento, solo pueden ser considerados a corto plazo debido a los esquemas tan tóxicos. Sin embargo, muchos aspectos necesitan ser analizados. En mega-TAVAA generalmente no se individualizan los esquemas. Además su éxito está dado en función de tres variables: la resistencia, los niveles plasmáticos y la adherencia al tratamiento. El último punto siempre es difícil con esta terapia. Solamente los pacientes bien informados y sumamente adherentes al tratamientos deben ser considerados, para los esquemas de mega-TAVAA. Más aún, cualquier interacción farmacológica es difícil de predecir en estas condiciones y deben medirse los niveles plasmáticos

siempre que sea posible. La mayoría de los PIs, sin embargo, pueden combinarse entre si bastante bien y sin causar interacciones significativas o tóxicas (van Heeswijk et al. 2001, Eron et al. 2001).
A pesar de todas las discusiones que involucran al mega o gigaTAVAA, para algunos pacientes la meta primaria del tratamiento, de alcanzar cargas virales indetectables, debe ser abandonada. En ocasiones es más sabio estar tranquilo y esperar las nuevas opciones como tipranavir o los inhibidores de entrada. Estos pacientes deben supervisarse en centros grandes donde las nuevas opciones esten disponibles más pronto y donde los médicos tengan experiencia con los esquemas intensificados. El "malgastar" un nuevo fármaco debe evitarse; si es posible deben usarse dos o más fármacos eficaces.

Hipersusceptibilidad a NNRTI

Se considera a una cepa viral como hipersuceptible a ciertos fármacos cuando la IC50 (concentración inhibitoria al 50%) para el fármaco, es menor que para la cepa salvaje en las pruebas de fenotipo. Este fenómeno, para el cual aún existe debate en cuanto a su correlación bioquímica, por lo general ocurre de manera rara con los análogos de nucleósidos, pero frecuentemente con los NNRTIs y sobretodo en virus que han desarrollado mutaciones de resistencia contra los análogos de nucleósidos.
La hipersuceptibilidad de NNRTI se describió primero en enero del 2000, cuando se reconoció que a los pacientes vírgenes a esquemas con NNRTI, les iba bastante bien con los esquemas de rescate o salvamento (Whitcomb 2000). Subsecuentemente varios estudios han descrito este fenómeno (Albrecht et al. 2001, Haubrich et al. 2002, Katzenstein et al 2002, Mellors et al 2002). En un análisis recientemente publicado de mas de 17 000 muestras de sangre, la prevalencia de hipersuceptibilidad a delavirdina, efavirenz y nevirapina en pacientes vírgenes a NRTI fue de 5%, 9% y 11%, respectivamente. En los pacientes NRTI experimentados la prevalencia fue notable 29%, 26% y 21% (Whitcomb et al. 2000). Parece existir evidencia de que los pacientes con hipersuceptibilidad a NNRTI tienen mejores respuestas virológicas. De 177 pacientes previamente multitratados (pero vírgenes a NNRTI), 29% mostraron este tipo de IC50 para uno o varios NNRTIs (Haubrich et al. 2002). De los 109 pacientes que recibieron un nuevo esquema que contenía NNRTI, aquellos con hipersuceptibilidad a NNRTI tuvieron mejores resultados. La carga viral fue significativamente menor después de 12 meses (-1.2 contra -0.8 log) y la cuenta de CD4+ también fue mayor.
Aun cuando la importancia real y la correlación molecular para este fenómeno aún es incierta, la consecuencia es clara: los pacientes con mutaciones de NRTI y sin la resistencia a NNRTI, siempre deberán recibir un NNRTI en su nuevo esquema.

Consejos prácticos para la terapia de salvamento o esquemas de rescate

1. Primera pregunta: ¿Qué tratamiento ha recibido el paciente previamente y por cuánto tiempo? Si no se sabe, debe realizarse una prueba de resistencia (ninguna prueba de resistencia durante la interrupción del tratamiento).
2. Después de tratarse el primer punto, use tantos nuevos (activos) fármacos como sea posible, vigilando los efectos colaterales (o secundarios).
3. No espere demasiado tiempo para hacer el cambio, lo que le da al virus la oportunidad de desarrollar más mutaciones asociadas a resistencia – mientras más alta sea la carga viral al momento de la interrupción, peores son las posibilidades de éxito.
4. Use lopinavir/r. También considere doble refuerzo o potenciación, preferentemente con saquinavir.
5. ¿Ha tomado el paciente alguna vez NNRTIs? De no ser así, es una oportunidad. Si lo ha hecho y si existen mutaciones asociadas a NNRTIs, suspenda los NNRTIs.
6. ¿Permiten los antecedentes o el historial de CD4+ intrrumpir antes de iniciar el esquema de rescate?
7. No exija demasiado al paciente. No todos los pacientes están preparados para el mega o giga-TAVAA.
8. Anime al paciente. Ya están disponibles los inhibidores de entrada, tipranavir o TMC125 y no existe tal cosa como lo intratable. Siempre será posible "hibernar" (espere la llegada de nuevos fármacos).
9. No explote un nuevo fármaco inmediatamente – si las condiciones del paciente y sus CD4+ lo permiten, espere la llegada de al menos un segundo fármaco.

BIBLIOGRAFIA

Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345:398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850

Back D, Khoo S, Gibbons S. The role of therapeutic drug level monitoring in clinical practice. Abstract S20, 9th CROI 2002, Seattle, USA.

Battgay M, Harr T, Sponagel L. Salvage treatment against HIV. Ann Med 1999, 31: 253-260. http://amedeo.com/lit.php?id=10480756

Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in HIV type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002, 185:599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416

Boffito M, Arnaudo I, Raiteri R, et al. Clinical use of lopinavir/ritonavir in a salvage therapy setting: pharmacokinetics and pharmacodynamics. AIDS 2002, 16:2081-3. http://amedeo.com/lit.php?id=12370509

Chavanet P, Piroth L, Grappin M, et al. Randomized salvage therapy with saquinavir-ritonavir versus saquinavir-nelfinavir for highly protease inhibitor-experienced HIV-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:408-12. http://amedeo.com/lit.php?id=11673815
Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. AIDS 1999, 13: F35-43. http://amedeo.com/lit.php?id=10397555
Eron JJ, Haubrich R, Lang W, et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, or saquinavir. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 26: 458-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11391165
Fätkenheuer G, Hoetelmans RM, Hunn N, et al. Salvage therapy with regimens containing ritonavir and saquinavir in extensively pretreated HIV-infected patients. AIDS 1999, 13: 1485-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10465071
Grossman H, Frechette G, Reyes F. Mega-HAART: complex protective regimens for HAART failure. Antiviral Therapy 1999, 4 (Supplement 1): Abstract 23, 2nd International Workshop on Salvage Therapy for HIV Infection 1999, Toronto, Canada.
Hall CS, Raines CP, Barnett SH, Moore RD, Gallant JE. Efficacy of salvage therapy containing ritonavir and saquinavir after failure of single protease inhibitor-containing regimens. AIDS 1999, 13: 1207-12. http://amedeo.com/lit.php?id=10416524
Hammer SM, Vaida F, Bennett KK, et al. Dual vs single protease inhibitor therapy following antiretroviral treatment failure: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 169-80. http://amedeo.com/lit.php?id=12095381
Haubrich RH, Kemper CA, Hellmann NS, et al. The clinical relevance of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor hypersusceptibility: a prospective cohort analysis. AIDS 2002, 16:F33-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591
Jensen-Fangel S, Thomsen HF, Larsen L, Black FT, Obel N. The effect of nevirapine in combination with nelfinavir in heavily pretreated HIV-1-infected patients: a prospective, open-label, controlled, randomized study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 27:124-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11404533
Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm3 and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Katzenstein D, Bosch RJ, Wang N for the ACTG 364 Study Team. Baseline phenotypic susceptibility and virologic failure over 144 weeks among nucleoside RT inhibitor experienced subjects in ACTG 364. Abstract 591, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor-experienced patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018

Masquelier B, Breilh D, Neau D, et al. HIV-1 genotypic and pharmacokinetic determinants of the virological response to lopinavir-ritonavir-containing therapy in protease inhibitor-experienced patients. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2926-32. http://amedeo.com/lit.php?id=12183249
Mellors J, Bennett FVK, Hellmann NS for the ACTG 398 Study Team. Efavirenz hypersusceptibility improves virologic response to multidrug salvage regimens in ACTG 398. Abstract 45, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/12985.htm
Miller V, Cozzi-Lepri A, Hertogs K, et al. HIV drug susceptibility and treatment response to mega-HAART regimen in patients from the Frankfurt HIV cohort. Antivir Ther 2000, 5:49-55. http://amedeo.com/lit.php?id=10846593
Mocroft A, Phillips AN, Miller V, et al. The use of and response to second-line protease inhibitor regimens: results from the EuroSIDA study. AIDS 2001, 15:201-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11216928
Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46:2249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12069982
Montaner JS, Harrigan PR, Jahnke N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimens. AIDS 2001, 15:61-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11192869
Paredes R, Puig T, Arno A, et al. High-dose saquinavir plus ritonavir: long-term efficacy in HIV-positive protease inhibitor-experienced patients and predictors of virologic response. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 22:132-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10843526
Piketty C, Race E, Castiel P, et al. Phenotypic resistance to protease inhibitors in patients who fail on HAART predicts the outcome at 48 weeks of a five-drug combination including ritonavir, saquinavir and efavirenz. AIDS 2002, 14: 626-8.
Raguin G, Chene G, Morand-Joubert L, et al. Salvage therapy with lopinavir/ritonavir, amprenavir +/- an additional boost with ritonavir in HIV infected patients with multiple treatment failure: Final 26-week results of Puzzle 1 - ANRS104 study. Abstract H-1078, 42th ICAAC 2002, San Diego, USA.
Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:3663-8.
Staszewski S, Dauer B, Stephan C, et al. Switch to a simple boosted double protease inhibitor regimen of lopinavir/r and saquinavir without reverse transcriptase inhibitors after multiple therapy failures. Abstract 4427, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Stephan C, Lutz T, Kurowski M, et al. Lopinavir/Ritonavir versus Ritonavir 100 mg boosted Saquinavir plasma levels. Abstract 4561, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir--saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. AIDS 1999, 13: F23-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10202820

van Heeswijk RP, Veldkamp A, Mulder JW, et al. Combination of protease inhibitors for the treatment of HIV-1-infected patients: a review of pharmacokinetics and clinical experience. Antivir Ther 2001, 6:201-29. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591
Whitcomb JM, Deeks S, Huang W. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000, San Francisco, USA. http://www.retroconference.org/2000/abstracts/234.htm
Whitcomb JM, Huang W, Limoli K, et al. Hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1: clinical, phenotypic and genotypic correlates. AIDS 2002, 16:F41-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12370521
Youle M, Tyrer M, Fisher M, et al. Brief report: two-year outcome of a multidrug regimen in patients who did not respond to a protease inhibitor regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002, 29:58-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11782591
Zala C, Patterson P, Coll P, et al. Virological response and safety at 48 weeks of double boosted protease inhibitors with lopinavir/r plus either saquinavir or amprenavir in heavily pretreated HIV infected patients. Abstract 4492, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

9. ¿Cuándo suspender el TAVAA?
Una revisión reciente sobre la interrupción del tratamiento

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Alexandra Haddad

Difícilmente un tema ha causado tanta polémica en estos últimos cuatro años, este es el caso de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, en el debate acerca de los posibles riesgos o ventajas, muchos aspectos, son por lo común confundidos sin hacer distinción entre:

- interrupción del tratamientdo estructurada (ITE)
- tratamiento intermitente estructurado (TIE)
- vacaciones de medicamentos
- toma irregular de antirretrovirales y
- descontinuar el tratamiento permanentemente

Las razones y metas para interrupción del tratamiento pueden variar enormememente. Al discutir riesgos o beneficios, debe quedar claro el porque de interrumpir el tratamiento:

- debido a deseo del paciente
- para mejorar la adherencia con respecto a aspectos psicológicos del paciente (se retira “la cadena perpetua”)
- para reducir las toxicidades
- por razones inmunológicas
- como estrategia de salvamento

Uno debiera darse cuenta, sin fallar, que la mayoría de las interrupciones se llevan a cabo sin que el médico lo sepa. Por esta razón, las interrupciones al tratamiento, son un aspecto importante del tratamiento antirretroviral, independientemente de que el médico las apruebe o no. Lo siguiente resume las principales hallazgos en los últimos años. Este capítulo está limitado a los pacientes con infección por VIH avanzada (para recomendaciones en cuanto a infección aguda por VIH, ver el capítulo correspondiente).

¿Qué es lo que le sucede a la carga viral y a la cuenta de linfocitos durante las interrupciones del tratamiento?

Casi todos los pacientes que interrumpen el tratamiento, sufren rebotes en la carga viral dentro de las primeras semanas, incluso pacientes que previamente estaban indetectables por varios años (Davey et al. 1999, Chun et al. 2000). La carga viral por lo general rebota por encima del nivel de detección dentro de los primero diez a veinte días (Davey et al. 1999, Harrigan et al. 1999, Garcia et al. 1999). El tiempo en el que se duplica la carga viral plasmática es alrededor de 1.6 a 2.0 días. La carga viral en compartimentos tales como el CNS es paralelo al plasma (Garcia et al. 1999, Neumann et al. 1999, Smith et al. 2001) y probablmente esto también sea

aplicable al semen y los fluídos vaginales; por lo tanto se debe informar a los pacientes del mayor riesgo de transmisión del VIH. Ocasionalmente, se observa un rebote inicial de la carga viral (De Jong et al. 1997, Birk et al. 2001). Solo después de unas semanas, la carga viral se establece a su nivel inicial, al nivel previo a iniciar el tratamiento (Hatano et al. 2000). El rebote del virus evidentemente no proviene de los reservorios latentes, deben existir otras poblaciones, de las cuales estos virus pueden escapar, dentro de un periodo relativamente corto de tiempo (Chun et al. 2000, Ho 2000, Imamichiet al. 2001).

Las interrupciones al tratamiento pueden tener consecuencias inmunológicas serias. La cuenta de CD4+ por lo común cae, dentro de un periodo corto de tiempo hasta los niveles previos al inicio del tratamiento. En un estudio de 68 pacientes, el tiempo calculado hacia niveles de CD4+ iniciales, previos a TAVAA alcanzó las 25 semanas (Phillips et al. 2001). Por lo tanto el esfuerzo del TAVAA desaparece rápidamente. Las pérdidas de linfocitos T CD4+ varían enormemente de paciente a paciente pero pudieran alcanzar 200 o 300 células/microlitro en pocas semanas. Mientras más altos los CD4+ y mayor el aumento de CD4+ durante el TAVAA, más rápida es la disminución (Sabin et al. 2001, Tebas et al. 2002). Parece que la edad también juega un papel importante, mientras más viejo sea el paciente, pudiera existir más deterioro inmunológico. La pérdida de linfocitos T CD4+ durante las interrupciones, pudiera no ser nuevamente obtenida tan rápido. En un estudio prospectivo y controlado, observamos una clara desventaja en pacientes que interrumpieron tratamiento. Después de un seguimiento de dieciocho meses, estos pacientes perdioeron en promedio 120 células/microlitro comparado con el grupo sin interrupción del tratamiento (Jaeger et al. 2002).

Los riesgos: desarrollo de resistencia, problemas clínicos

Debe de anticiparse la resistencia viral cuando existe replicación viral en presencia de niveles subóptimos de fármacos y cuando las mutaciones de resistencia tiene ventaja selectiva sobre los virus salvajes. Como resultado, existe preocupación acerca del desarrollo de resistencia, particularmente, durante la fase de eliminación de los fármacos (un incremento de la replicación viral con niveles plasmáticos insuficientes) y en el reinicio del tratamiento (replicación continua a pesar de niveles plasmáticos suficientes del fármaco).

Sin embargo, en el caso de interrupciones sencillas del tratamiento, la probabilidad de desarrollar resistencia en cada paciente, pudiera no ser tan alta, como lo mostró el estudio francés COMET en 1999. En diez pacientes, no hubo desarrollo de resistencia durante las interrupciones al tratamiento y después de reiniciar el tratamiento, la carga viral fue suprimida sin ningún problema (Neumann et al. 1999). Pero actualmente, no existe certeza acerca de que si esas interrupciones no darán lugar eventualmente, a aislados resistentes, que solo requieren de más tiempo para dominar al virus salvaje. Los modelos matemáticos muestran que este riesgo, al menos en teoría, no es bajo, especialmente si la carga viral aumenta a niveles muy

altos (Dorman et al. 2000, Bonhoeffer et al.2000). Estudios más recientes demuestran que interrupciones repetidas al tratamiento en particular, traen consigo un alto riesgo, especialmente para resistencias a NNRTIs o lamivudina (Martinez-Picado et al. 2002, Metzner et al. 2002, Schweighardt et al. 2002). Sin embargo, estos estudios carecieron de grupo control para evaluar completamente el riesgo de resistencia.

La siguiente tabla describe el ejemplo de un paciente que ese encotraba clínicamente bien y pidió una interrupción al tratamiento por varias semanas. El continuo alto e inicio del tratamiento probablemente dio lugar a resistencias en este caso.

Tabla 9.1 ejemplo del desarrollo de restiencia debido a múltiples interrupciones*

Fecha	TAVAA/comentarios	CD4+	Carga viral
Jun 97	AZT+3TC+SQV	288	67,000
Oct 99	Interrupción, paciente sintiendose bien	540	<50
Dic 99	Dx de hipertiroidismo autoinmune	400	63,000
Ene 00	AZT+3TC+NVP (+carbimazol)	260	74,000
Feb 00	Anemia, TAVAA interrumpido otra vez	347	1,500
Mar 00	D4T+3TC+NVP(+carbimazol)		
Abr 00	Mutaciones K103N, M184V	360	2,400

* Durante la primera interrupción del tratamiento el paciente desarrollo hipertiroidismo autoimmune, el tratamiento que dio lugar a anemia severa después de reiniciar TAVAA, por lo que hubo que interrumpir el tratamiento nuevamente. Como resultado se desarrollaron mutaciones asociadas a resistencia contra NNRTIs y lamivudina.

Los fenómenos de autoinmunidad en el contexto de interrupción al tratamiento, como se observa en este paciente, no han sido previamente descritos. El aumento agudo en la carga viral puede llegar a causar que se presente en la forma de un síndrome retroviral agudo. Los síntoms son similares a los encontrados en al infección aguda por VIH, con linfadenopatía, fiebre, astenia y malestar general (Colven et al. 2000, Kilby et al. 2000, Zeller et al. 2001). Durante las interrupciones del tratamiento, el riesgo de desarrollar SIDA es bajo. En la cohorte suiza, el riesgo de progresión no se incrementó (Taffe et al. 2002). No observamos aumento en el riesgo de SIDA después de 18 meses en 127 pacientes que interrumpieron el tratamiento, comparado con 252 controles (Jaeger et al. 2002).

Sin embargo, la mayoría de los pacientes se encontraban inmunológicamente estables. Mientras más bajos fueran los niveles de CD4+, mayor parece que es el riesgo. En un estudio más pequeño en pacientes significativamente inmunocomprometidos, ocurrieron varias enfermedades definitorias de SIDA (Deeks et al. 2001).

Interrrupción estructurada del tratamiento, como deseo del paciente, para reducción de toxicidad

La interrupción del tratamiento pudiera tener ventajas psicológicas (Tuldra et al. 2001). Muchos de los pacientes se sienten liberados de la continua carga sobre el tratamiento de por vida. El deseo para la interrupción del tratamiento debe ser tomado en cuenta seriamente. Seguramente, estos pacientes interrumpirán tarde o temprano de todas manera, por lo tanto, la interrupción debiera ser estructurada. ¿Qué hay acerca de los efectos adversos? El aumento que existía en los niveles de lípidos (colesterol, triglicéridos), cae rápidamente después de interrumpir el tratamiento (Hatano et al. 2000, Jaeger et al. 2002). Sin embargo, la disminución a la exposición del fármaco durante la interrupción parece no ser significativa como para afectar el riesgo cardiovascular.

Los niveles de lactato y las pruebas de funcionamiento hepático también pudiesen disminuir rápidamente (Jaeger et al. 2002). En muchos pacientes, los síntomas tales como la fatiga o la astenia, rápidamente desaparecen. Un amplio estudio, recientemente reportado motró que prácticamente el DNA mitocondrial se regenera durante las interrupciones al tratamiento (Cote et al. 2002).
No se ha probado si la lipodistrofia mejora. Las cortas interrupciones al tratamiento no han mostrado cambios morfológicos (Hatano et al. 2000). Después de largas interrupciones al tratamiento, no es certera la resolución de la lipodistrofia; tenemos a un paciente que fue tratado durante la seroconversión, en el cual se formó una hiba después de un año y medio y que no se ha resuelto después de dos años de interrupción.

Interrupción estructurada del tratamiento debido a razones inmunológicas

Difícilmente otro paciente se ha vuelto tan famoso como el hombre de Berlín con infección aguda, tratado en la práctica privada hace algunos años, que, con una carga viral de aproximadamente 80,000 copias/ml inició TAVAA a base de didanosina, indinvavir e hidroxiurea. El virus se volvió rápidamente indetectable. Después de varios problemas y dos cortas interrupciones al tratamiento, se suspendió TAVAA finalmente después de 176 días. Sorprendentemente, incluso sin fármacos, la viremia plasmática se ha mantenido baja, por debajo del nivel de detección por más de cuatro años. Aunque el virus aún era detectable en los ganglios linfáticos, por lo tanto quedaba exluída la erradicación, el sistema inmunológico en este caso, referido como el “paciente de Berlin”, entre los expertos del tema (Lisziewicz et al. 1999) – fue obviamente capaz de controlar la infección.

Pero, ¿porqué? No se sabe si fue el inicio temprano del tratamiento, la hidroxiurea o las interrupciones al tratamiento. Mientras que este tipo de estrategias parecen prometedoras en la infección aguda (ver el capítulo correspondiente), el caso del paciente de Berlín, dio lugar a intentos serios de mejorar la respuesta inmunológica específica contra el VIH con interrupciones temporales del tratamiento, incluso en

pacientes crónicos. De acuerdo con la hipótesis de “vacunación endógena” el rebote temporal de la carga viral debiera fortalecer la respuesta inmune específica contra el VIH, la cual disminuye con la creciente supresión viral con TAVAA.

Aunque muchos inmunólogos postulaban que esta teoría no tenía sentido (en otras infecciones se requieren solo de mínimos estímulos para generar una respuesta inmune suficiente), los reportes durane el 2000 y 2001 fueron alentadores. Varios estudios pequeños, con dos a seis pacientes, fueron ampliamente discutidos, cada interrupción sucesiva parecía prolongar el tiempo hacia el rebote viral o disminuir la tasa de rebote y paralelamente, hubo mejorías notables en las respuestas de CD4+ y CD8+ específicas contra el VIH (Carcelain et al. 2000, Haslett et al. 2000, Garcia et al. 2001, Lori et al. 2000, Ortiz et al. 1999, Papasavvas et al. 2000, Ruiz et al. 2001).

La interrupción estructurada del tratamiento fue finalmente puesta a prueba por el estudio suizo-español SSTI (Hirschel et al. 2002, Oxenius et al. 2002): 133 pacientes fueron monitorizados a lo largo de cuatro ciclos de diez semanas, cada ciclo con ocho semanas bajo TAVAA y dos semanas de interrupción. Después de 40 semanas, el TAVAA era permanentemente interrumpido. El éxito del tratamiento, definido como < 5,000 copias/ml sin TAVAA después de 52 semanas, sucedió en 21/99 pacientes. Sin embargo, 5/21 pacientes tenían una baja carga viral incluso antes de iniciar el tratamiento antirretroviral. De manera importante, ninguno de los 32 pacientes con cargas virales > 60,000 copias/ml pre-TAVAA logró < 5,000 copias/ml. Este primer gran estudio en infección crónica claramente demostró que las interrupciones estructuradas del tratamiento repetidas pueden disminuir la carga viral hasta cierto punto en algunos pacientes, generalmente en aquellos con cargas virales iniciales bajas. Incluso si los reportes anecdóticos sugieren lo contrario, en contraste con la infección aguda, la mejoría de la respuesta inmunológica específica contra el VIH, parece no tener lugar en el caso de la infección crónica. Las interrupciones del tratamiento en terrenos inmunológicos solamente, no está justificadas y pueden ser peligrosas.

Interrupciones estructuradas del tratamiento en los multirresistentes

En la mayor parte de los pacientes con resistencias, la interrupción del tratamiento lleva hacia un cambio gradual hacia el virus salvaje y pérdida de la resistencia. Por esta razón, las pruebas de resistencia durante las interrupciones son de poca utilidad ya que las mutaciones desaparecen tan pronto como en dos semanas de haber interrumpido el tratamiento (Devereux et al. 1999).

Este cambio es particularmente notorio en los moderadamente inmunocomprometidos. El tiempo hacia el cambio es mayor en estadios más avanzados de la enfermedad y con más tiempo de tratamiento (Miller et al. 2000, Izopet et al. 2000). Las mutaciones para los PIs, son las primeras en desaparecer, mientras que las asociadas a NNRTIs son las más difíciles; los NNRTIs son

probablemente imponen menor capacidad viral que otros de los fármacos (Deeks et al. 2001, Birk et al. 2001). Se asume que el virus salvaje predomina sobre los resistentes. Después de reiniciar el tratamiento, las mutaciones asociadas a resistencias se vuelven rápidamente detectables otra vez (Delaugerre et al. 2001).
Un estudio pequeño ha demostrado que las mutaciones no desaparecen durante el rápido aumento de la carga viral después de la interrupción del tratamiento, sino que durante el incremento paulatino que precede a la meseta de la carga viral. La persistencia de las mutaciones durante el incremento inicial de la carga viral indica que las cepas mutadas pueden aún replicarse eficientemente (Birk et al. 2001).

Al menos dos estudios hasta la fecha han demostrado que el cambio que resulta de las interrupciones del tratamiento puede ser benéfico como terapia de salvamento. En la cohorte de Frankfurt, el cambio fue asociado con una mejoría de la respuesta a la terapia de salvamento (Miller et al. 2000).

En el estudio GIGHAART (Katlama et al. 2002), los pacientes que habían interrumpido el tratamiento antes de iniciar la terapiade salvamento tenían una disminución significativa de la carga viral después de 24 semanas (1.08 versus 0.29 log en el grupo control).

Sin embargo, si estos efectos son duraderos o benefician a largo plazo, aún se desconoce. Más aún, en pacientes avanzados, el riesgo al interrumpir el tratamiento debe ser considerado. En los pacientes con un cambio hacia el virus salvaje, la carga viral se incrementa significativamente y las células T cooperadoras caen a niveles más bajos (Deeks et al. 2001). Esto confirma otros estudios (Hawley- Foss et al. 2001) y nuestra propia experiencia, que incluso pacientes multidrogo resistentes se benefician clínicamente del tratamiento continuo, aunque la carga viral no sea lo suficientemente suprimida (ver capítulo al respecto).

Los virus multirresistentes parecieran ser menos agresivos que los salvajes, al menos por un tiempo. En los pacientes que se encuentran inmunocomprometidos por completo y en riesgo de padecer infecciones oportunistas, las interrupciones estratégicas del tratamiento no se recomiendan. Al contrario, todos los esfuerzos deben de hacerse para contener al virus lo más posible.

Tratamiento intermitente estructurado, ¿Estrategia para el futuro?

En la fase inicial que sigue a la interrupción del tratamiento, la carga viral generalmente continua siendo baja. La viremia plasmática solo alcanza los niveles de pre TAVAA después de cuatro a seis semanas. El riesgo de desarrollar resistencias es pequeño a bajos niveles de replicación viral (Bonhoeffer et al. 2000).
¿A caso esto indica que las interrupciones ultra cortas del tratamiento pueden ser utilizadas para disminuir los fármacos, costos y toxicidad a largo plazo? En un

estudio piloto de los Institutos nacionales de salud sobre ello, diez pacientes crónicamente infectados con más de 300 CD4+ y cargas virales < 50 copias/ml, cambiaron a estavudina, lamivudina, ritonavir e indinavir (un esquema relativamente grande con respecto a resistencia y niveles plasmáticos). Esta combinación fue administrada durante siete días de tratamiento y siete días de interrupción por un periodo de ppor lo menos 44 semanas. El resultado fue sorprendente, ni la carga viral ni el DNA proviral incrementaron. Los CD4+ y la respuesta inmune permanecieron sin cambios, lo que sugiere que el sistema inmune probablemente no se ve afectado por tan cortos cambios en el tratamiento. Existió una reducción significativa en los niveles de lípidos (Dybul et al. 2001).

Algunos pacientes, sin embargo, sufirieron algunos clips (aumentos temporales en la carga viral) a > 100 copias/ml. Para este tiempo, es imposible predecir si esta estrategia de tratamiento pudiera resultar en un mayor riesgo para resistencias a largo plazo. Desde entonces, un estudio más grande enroló a 90 pacientes que serán aleatorizados para recibir ya sea tratamiento continuo o intermitente. Si este concepto prueba ser exitoso, pudiera cambiar fundamentalmente el tratamiento antirretroviral.

Se ahorrarían hasta un 50% de los fármacos, en pacientes con adecuada supresión viral.

Otro aspecto es estudiado en EUA, en el estudio SMART (http://hiv.net/link.php?id=167). Seis mil pacientes con CD4+ > 350 cels/microlitro, serán incluidos aleatoriamente en dos brazos, uno para recibir tratamiento continuo y el otro para interrumpir el tratamiento cada vez que los CD4+ sean mayores a 350. El tratamiento será reiniciado cuando los CD4+ disminuyan por debajo de 250 CD4+. Los primero pacientes fueron incluidos en este ambicioso proyecto en enero del 2002 y en vista de el gran número de pacientes, los resultados no saldrán hasta el 2004. El éxito de este estudio cambiará de manera fundamental el aspecto acutal, a largo plazo del TAVAA .

Interrupción permanente

¿Pueden a caso, los pacientes, de acuerdo con las guías actuales, que iniciaron TAVAA tempranamente, durante la euforia post Vancuver, frenar el tratamiento ahora? Un estudio observacional en 101 pacientes demostró que esto es posible en muchos pacientes. El 67% de los pacientes en esta cohorte en la Universidad de John Hopkins han permanecido sin TAVAA por un periodo promedio de 74 semanas. Mientras más alto el nivel de CD4+ al inicio del tratamiento, mayor el tiempo posible de interrupción (Parish et al.2002).

La siguiente tabla muestra un ejemplo.

Tabla 9.2 Ejemplo de interrupción permanente después del inicio temprano, numerosas interrupciones, hasta ahora sin deterioro en los CD4+ *

fecha	TAVAA/comentario	CD4+	Carga viral
Mar 96	D4t+3TC(muchas interrupciones)	330	15,000
Mar 97	D4T+3Tc+SQV	300	< 500
Ago 99	Larga interrupción (9 semanas)	380	<50
Nov 99	ddI+3Tc+NVP	491	110
Sep 00	descontinua	438	<50
Feb 01	Aún sin TAVAA	390	250
Jul 02	Aún sin TAVAA	397	1,900
Oct 02	Aún sin TAVAA	268	800

La baja carga viral durante los últimos años es sorprendente, ¿Se benefició a caso el paciente de las interrupciones al tratamiento?
(Nota: la cargaviral fue medida por distintos métodos para excluir la posibilidad de error. Los CD4+ absolutos fueron de entre 13%-15% todo el tiempo)

Sin embargo, no existe actualmente información en cuanto a las ventajas o desventajas de la interrupción del tratamiento en este tipo de pacientes. La decisión para continuar o interrumpir el tratamiento solo puede ser hecha individualmente.

Consejos prácticos para las interrupciones de tratamiento

- no trate de convencer a los pacientes de interrumpir el tratamiento, un análisis claro de riesgo-beneficio aún no existe.
- Aquellos que no tienen problemas con TAVAA no deben interrumpir, las interrupciones estructuradas por razones inmunológicas no son significativas en pacientes crónicos.
- El deseo del paciente debe ser respetado- debe darse información sobre consecuencias : clínica (sx retroviral) , inmunológica (pérdida de CD4+) y virológica (resistencias).
- Los pacientes deben estar al tanto que aumenta el riesgo para infecciones, aún después de supresiones virales prolongadas, los niveles de carga viral regresan a sus niveles iniciales después de cuatro a seis semanas sin TAVAA.
- Los CD4+ y la carga viral deben ser vigiladas por lo menos mensualmente durante las interrupciones.
- El riesgo de resitencias es probablemente mayor con los NNRTIs (escoga esquemas más grandes y suspenda los NNRTIs al menos dos días antes si es posible, considere la vida media de los fármacos).
- Evite las interrrupciones el los severamente inmunocomprometidos, no se han probado los beneficios de ello.
- Hacer pruebas de resistencia durante las interrupciones no tiene justificación, solo medirá el virus salvaje.

BIBLIOGRAFIA

1. Birk M, Svedhem V, Sonnerborg A. Kinetics of HIV-1 RNA and resistance-associated mutations after cessation of antiretroviral combination therapy. AIDS 2001, 15: 1359-68. http://amedeo.com/lit.php?id=11504957
2. Bonhoeffer S, Rembiszewski M, Ortiz GM, Nixon DF. Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. AIDS 2000, 14:2313-22. http://amedeo.com/lit.php?id=11089619
3. Chun TW, Davey RT Jr, Engel D, Lane HC, Fauci AS. Re-emergence of HIV after stopping therapy. Nature 1999, 401:874-5.
4. Chun TW, Davey RT Jr, Ostrowski M, et al. Relationship between preexisting viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of HAART. Nat Med 2000, 6:757-761. http://amedeo.com/lit.php?id=10888923
5. Colven R, Harrington RD, Spach DH, Cohen CJ, Hooton TM. Retroviral rebound syndrome after cessation of suppressive ART in three patients with chronic HIV infection. Ann Intern Med 2000, 133: 430-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10975960
6. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002, 346:811-20. http://amedeo.com/lit.php?id=11893792
7. Davey RT Jr, Bhat N, Yoder C, et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of HAART in patients with a history of sustained viral suppression. Proc Natl Acad Sci U S A 1999, 96:15109-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10611346
8. De Jong MD, de Boer RJ, de Wolf F, et al. Transient overshoot of HIV-1 viraemia after early discontinuation of antiretroviral treatment: role of target cell availability. AIDS 1997, 11:F79-84 http://amedeo.com/lit.php?id=9302437
9. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIVinfected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001, 344: 472-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11172188
10. Delaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after treatment re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. AIDS 2001, 15: 2189-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11684940
11. Devereux HL, Youle M, Johnson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999, 13: F123-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10630517
12. Dorman KS, Kaplan AH, Lange K, Sinsheimer JS. Mutation takes no vacation: can structured treatment interruptions increase the risk of drugresistant HIV-1? J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25: 398-402. http://amedeo.com/lit.php?id=11141239
13. Dybul M, Chun TW, Yoder C, et al. Short-cycle structured intermittent

treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001, 98: 15161-6. Original-Artikel: http://www.pnas.org/cgi/content/full/98/26/15161
14. Garcia F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2001, 15: F29-40. http://amedeo.com/lit.php?id=11416735
15. Garcia F, Plana M, Vidal C, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. AIDS 1999, 13: F79-86 http://amedeo.com/lit.php?id=10449278
16. Harrigan PR, Whaley M, Montaner JS. Rate of HIV-1 RNA rebound upon stopping antiretroviral therapy. AIDS 1999; 13: F59-62. http://amedeo.com/lit.php?id=10371167
17. Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, et al. Strong HIV-specific CD4+ T cell responses in a cohort of chronically infected patients are associated with interruptions in anti-HIV chemotherapy. J Infect Dis 2000, 181: 1264-72. http://amedeo.com/lit.php?id=10751137
18. Hatano H, Miller KD, Yoder CP, et al. Metabolic and anthropometric consequences
of interruption of HAART. AIDS 2000, 14: 1935-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10997397
19. Hatano H, Vogel S, Yoder C, et al. Pre-HAART HIV burden approximates post-HAART viral levels following interruption of therapy in patients with sustained viral suppression. AIDS 2000, 14: 1357-63. http://amedeo.com/lit.php?id=10930150
20. Hawley-Foss N, Mbisa G, Lum JJ, et al. Effect of cessation of HAART during a discordant response: implications for scheduled therapeutic interruptions. Clin Infect Dis 2001, 33: 344-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11438900
21. Hirschel B, Fagaard C, Oxenius A, et al. SSITT: a prospective trial of treatment interruption in HIV infection. Abstract 528, 9th CROI 2002, Seattle, USA
22. Ho DD, Zhang L. HIV-1 rebound after anti-retroviral therapy. Nat Med 2000, 6:736-737. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491
23. Imamichi H, Crandall KA, Natarajan V, et al. HIV type 1 quasi species that rebound after discontinuation of HAART are similar to the viral quasi species present before initiation of therapy. J Infect Dis 2001, 183: 36-50. http://amedeo.com/lit.php?id=11106537
24. Izopet J, Massip P, Souryis C, et al. Shift in HIV resistance genotype after treatment interruption and short-term antiviral effect following a new salvage regimen. AIDS 2000, 14: 2247-55.
25. Jaeger H, Wolf E, Hoffmann C, et al. CD4 disadvantage and improved blood lipids in a large controlled 18-month trial of treatment interruptions (TIs). Abstract WePeB5880, XIV International AIDS conference 2002, Barcelona, Spain.

26. Katlama C, Dominguez S, Duvivier C, et al. Benefits of treatment interruption in patients with multiple therapy failures, CD4 cells <200 /mm3 and HIV RNA >50 000 cp/ml (GIGHAART ANRS 097). Abstract 5887, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
27. Kilby JM, Goepfert PA, Miller AP, et al. Recurrence of the acute HIV syndrome after interruption of ART in a patient with chronic HIV infection: A case report. Ann Intern Med 2000, 133: 435-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10975961
28. Lisziewicz J, Rosenberg E; Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. N Engl J Med 1999, 340:1683-4.
29. Lori F, Lewis MG, Xu J, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. Science 2000, 290:1591-3.
30. Lori F, Lisziewicz J. Structured treatment interruptions for the management of HIV infection. JAMA 2001, 286: 2981-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11743839
31. Lori F, Maserati R, Foli A, et al. Structured treatment interruptions to control HIV-1 infection. Lancet 2000, 355: 287-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10675080
32. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegi K, Wrin T, et al. Selection of drugresistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:895-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11919491
33. Metzner KJ, Bonhoeffer S, Fischer M, et al. Detection of minor populations of drug-resistant viruses in patients undergoingstructured treatment interruptions. Antiviral Therapy 2000, 7(suppl 1): S73
34. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. AIDS 2000, 14: 2857-67 http://amedeo.com/lit.php?id=11153667
35. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, et al. HIV-1 rebound during interruption of HAART has no deleterious effect on reinitiated treatment. AIDS 1999, 13: 677-83. http://amedeo.com/lit.php?id=10397562
36. Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, et al. HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. J Clin Invest 1999, 140, R: 13-18. http://amedeo.com/lit.php?id=10491418
37. Oxenius A, Price DA, Gunthard HF, et al. Stimulation of HIV-specific cellular immunity by structured treatment interruption fails to enhance viral control in chronic HIV infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2002, 99:13747-52. http://amedeo.com/lit.php?id=12370434
38. Pappasavvas E, Ortiz GM, Gross R, et al. Enhancement of HIV type 1-specific CD4 and CD8 T cell responses in chronically infected persons after temporary treatment interruption. J Infect Dis 2000, 182:766-775. http://amedeo.com/lit.php?id=10950770
39. Parish MA, Tarwater P, Lu M, Raines C, Gallant JE. Prolonged treatment interruption after immunologic response to HAART. Abstract 1439, XIV

International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
40. Phillips A, Youle M, Tyrer M, et al. CD4 count changes in people interrupting HAART therapy after a CD4 count increase. Abstract 361, 8th CROI 2001, Chicago, USA.
http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/361.htm
41. Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. AIDS 2000, 15: F19-27.
http://amedeo.com/lit.php?id=11416734
42. Sabin A, Phillips A, Fusco J, et al. The effect of treatment interruption in pts. with virologic failure: results from a multi-cohort collaborative study. Abstract 365, 8th CROI 2001, Chicago, USA..
http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/365.htm
43. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. AIDS 2002, 16:2342-2344.
44. Taffe P, Rickenbach M, Hirschel B, et al. Impact of occasional short interruptions of HAART on the progression of HIV infection: results from a cohort study. AIDS 2002, 16: 747-55.
http://amedeo.com/lit.php?id=11964531
45. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effect of prolonged discontinuation of successful antiretroviral therapy on CD4+ T cell decline in HIV-infected patients: implications for intermittent therapeutic strategies. J Infect Dis 2002, 186:851-4. http://amedeo.com/lit.php?id=12198623
46. Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. AIDS 2001, 15: 1904-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11579263
47. Zeller V, Charlois C, Duvivier C, et al. Pseudo-primary infection syndrome following discontinuation of antiretroviral therapy. Antivir Ther 2001, 6: 191-3. http://amedeo.com/lit.php?id=11808754

10. Monitoreo

Christian Hoffmann
Trad. Dra. Alexandra Haddad Angulo

¿Qué parámetros debieran ser incluidos en el monitoreo de laboratorio rutinario en la infección por VIH? ¿Qué puede ser esperado de estos resultados? Esta sección trata acerca de la carga viral (CV), las células CD4+, la vigilancia rutinaria y los niveles plasmáticos. Los exámenes de resistencia son tema de otro capítulo. (Pruebas de resistencia en VIH).

Carga Viral (CV)

Se refiere a la cantidad de copias virales en sangre. Junto con la cuenta de células CD4+, la CV se ha convertido en el marcador más importante para la infección por VIH (Hughes et al. 1997, Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000, Ghani et al. 2001), dando tanto información valiosa para el momento de indicar el tratamiento antiretroviral como para determinar el éxito de éste mismo. Otros marcadores frecuentemente utilizados en el pasado tales como p24, neopterina y la β_2-microglobulina, ahora son obsoletos. Las pruebas de determinación de CV miden la cantidad de RNA del VIH (material genético del virus) que se relaciona directamente con el número de virus. Estas unidades son copias virales/ml (o equivalentes genómicos). El cambio de uno o dos logaritmos (log) se refiere al cambio en la CV por una o más potencias decimales.

Número de copias	Log $_{10}$
10	1.0
50	1.7
100	2.0
500	2.7
1000	3.0
10000	4.0
50000	4.7
100000	5.0
1000000	6.0

Valoración

Si la carga viral es alta, existe un alto riesgo de que disminuyan las células CD4 conforme progresa la enfermedad o aparecen enfermedades asociadas a SIDA (Mellors et al. 1997, Lyles et al. 2000). Una CV > 100,000 copias/ml (5.0 log) generalmente es considerada como alta, un valor de < 10,000 copias/ml es

considerado como bajo. Estos umbrales no son absolutos y solo son utilizados como puntos de referencia.
Los efectos de la viremia en el estado inmunológico pueden variar enormemente entre las personas. Esisten algunos pacientes cuyos CD4+ se mantienen estables por relativamente largo tiempo a pesar de las CV elevadas, mientras que otros experimentan una disminución rápida a pesar de los niveles relativamente bajos de CV. La CV es generalmente menor en las mujeres que en los hombres. En un meta-análisis, la diferencia fue de 41% o 0.23 log (IC 95% 0.16-0.31 log) (Napravnik et al. 2002). La razón de esto aún no es clara. Continúa siendo tema de discusión si esta fenómeno tiene impacto en la indicación para tratamiento.

Métodos

Actualmente existen tres métodos par medir CV: la Reacción en Cadena de la Polimerasa de la Transcriptasa Reversa (RT-PCR), la cadena ramificada de DNA (b-DNA) y la amplificación basada en secuenciación ácidos nucléicos (nucleic acid sequence-based amplification -NASBA). Las primeras difieren en los niveles de detección y en los rangos lineares en los que la medición es confiable y reproducible (ver tabla abajo). En todos los métodos, la mínima cantidad de RNA viral debe ser primero amplificada para permitir la medición. En el caso de la PCR y NASBA, el RNA viral es transformado por medio de varios pasos enzimáticos y luego amplificado a cantidades medibles. El método B-DNA no requiere este paso enzimático, la amplificación de la señal ocurre al unir los fragmentos de DNA ramificado al RNA viral.

Aunque existe una buena variabilidad intra pruebas, para los tres métodos y se esperarían valores reproducibles, deben considerarse las variaciones metodológicas al interpretar los resultados. Las diferencias de menos de 0.3-0.5 log no son consideradas como significativas. Una disminución de 4.3 a 3.9 log por ejemplo (lo que corresponde a una disminución de 20,000 a 8,000 copias/ml), no necesariamente traduce una disminución de la CV. Lo mismo se aplica para el los incrementos de la CV. Hasta un cambio de tres veces en el valor, por tanto, pudiera ser irrelevante. Los pacientes que, después de escuchar solo números, frecuentemente se preocupan innecesariamente o son muy optimistas por lo que debe explicárseles esto.

Tabla 10. Métodos de medición, incluyendo versión de la prueba, rango de detección linear y niveles de detección los cuales deben ser claramente explicados al clínico en cada resultado.

compañía	Roche/Abbott	Bayer/Chiron	Organon
método	RT-PCR	b-DNA	Nuclisens HIV-1 QT
Rangos lineares de detección	400-750,000 ultrasensible: 50-75,000	100-500,000	40-10,000,000
comparación			
ventajas	Menos resultados falsos positivos que b-DNA	Igualmente adecuado para todos los subtipos (A-G), técnicamente sencillo	Igualmente adecuado para todos los subtipos, amplio rango de detección linear

Existen diferencias entre los tres métodos (Coste et al. 1996) y no se sugiere cambiar de un método a otro. Los resultados obtenidos por medio de b-DNA son comúnmente menores que los obtenidos por PCR, por un factor de 2. Los diferentes subtipos también son detectados con distinto éxito de acuerdo al método empleado (Parekh et al. 1999); debe tenerse particular cuidado con los pacientes de Africa y Asia con los subtipos no-B, por ejemplo, en los cuales la CV durante la presentación inicial fuera inesperadamente baja. En esos casos, estaría indicada una prueba diferente. Sin embargo, las versiones más nuevas con primers mejorados son probablemente superiores al medir incluso subtipos inusuales de VIH con una sensibilidad adecuada. Todos las pruebas tienen un rango linear dinámico, fuera del cual los números precisos no son tan confiables.
Existen dos pruebas para PCR, la estándar y la ultrasensible. Los rangos lineares para el método ultrasensible terminan en 75,000 copias/ml, por tanto este método solo debiera utilizarse si se sospechas CV bajas.

La siguiente regla debe aplicarse: un método, un laboratorio. El laboratorio debe ser experimentado y rutinariamente desarrollar un número lo suficientemente grande de pruebas. Las mediciones deben llevarse a cabo tan pronto como sea , posterior a la toma de la muestra, ésta debe ser recolectada adecuadamente así como también es importante el envío del plasma centrifugado (debe tenerse contactado al laboratorio previamente).

Factores que influyen

Además de la variabilidad metodológica, otros factores influyen en los niveles de CV. Estos incluyen infecciones concomitantes y la aplicación de vacunas. Durante las infecciones oportunistas activas, la CV se encuentra particularmente elevada. Un estudio demuestra un incremento de la CV de 5 a 160 veces durante la tuberculosis activa (Goletti et al. 1996). En estos casos, no tiene mucho sentido

determinar la CV. Posterior a la vacunación, por ejemplo para influenza (O'Brian et al. 1995) o para neumococo (Farber et al. 1996), la CV puede elevarse transitoriamente (Kolber et al. 2002). Debido a que el pico máximo de la CV ocurre de una a tres semanas posteriores a la inmunización, las mediciones rutinarias de CV debieran ser evitadas en las siguientes cuatro semanas de la inmunización.

Cinética viral con TAVAA

La introducción de la medición de la CV en 1996-1997, cambió fundamentalmente el tratamiento contra el VIH. Los estudios de David Ho y su grupo mostraron que la infección por VIH tiene una dinámica in vivo significativa (Ho et al. 1995, Perelson et al, 1996). Los cambios en la CV con tratamiento antiretroviral, claramente reflejan la dinámica del proceso de producción y eliminación viral. La concentración de VIH-1 en plasma comúnmente se reduce a 99% tan pronto como en dos semanas posteriores al inicio de TABA (Perelson et al. 1997). La disminución de la CV sigue una cinética bifásica. En la primera fase, esto es, dentro de las primeras tres a seis semanas, existe una rápida disminución, seguida por una larga fase, durante la cual la CV solo disminuye gradualmente (Wu et al. 1999).

Entre más alta sea la CV al inicio del tratamiento, más tarda en caer por debajo de los niveles de detección. En un estudio los rangos eran entre 15 días, con un nivel basal de CV de 1,000 comparado con 113 días, con un nivel basal de CV de 1,000,000 copias/ml (Rizzardi et al. 2000). La siguiente figura muestra la típica disminución bifásica en la CV después de tener niveles basales altos (en esta caso casi 4,000,000 de copias/ml).

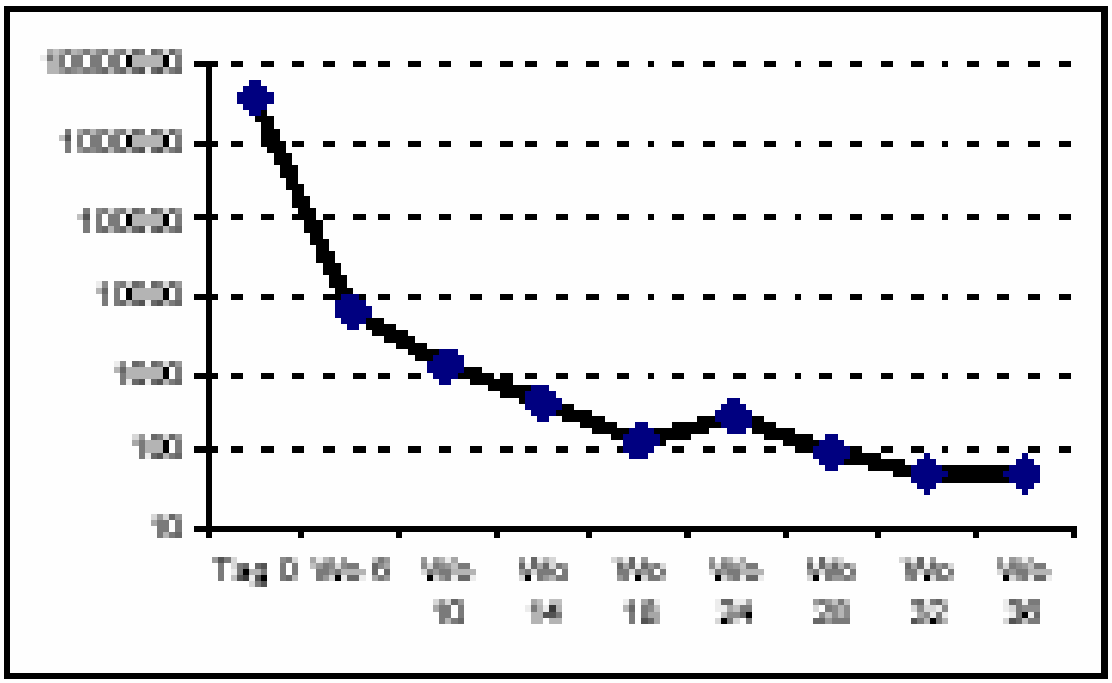


Figura 1. Disminución trifásica tipica del carga viral bajo TAVAA. La carga viral inicialmente era muy alta y alcanzó niveles por debajo de 50 copias/ml hacia la semana 32. Cabe hacer notar el aumento temporal en la semana 24, que probablemente se debe a la variabilidad metodológica. No se cambió el TAVAA.

Varios estudios se han enfocado en predecir el éxito del tratamiento cuando es iniciado de manera temprana (Demeter et al. 2001, Kitchen et al. 2001, Lepri et al. 2001, Thiabut et al. 2000). En un estudio de 124 pacientes, una disminución de menos de 0.72 log después de una semana, fue predictiva de la falla virológica al tratamiento en más del 99% de los pacientes (Polis et al. 2001). Sin embargo, esto tiene poca relevancia clínica y en nuestra opinión el hacer mediciones de la carga viral durante las primeras dos semanas después de iniciar tratamiento no tiene sentido.

En los primeros meses, nosotros medimos la carga viral cada cuatro semanas hasta que haya caído a un nivel por debajo del de detección, lo que es la meta más importante. Después de esto, la carga viral puede ser medida cada tres meses. En el caso de un rebote, deben hacerse vigilancias más estrechas. Después de haber iniciado tratamiento, la carga viral debiera estar por debajo de 5,000 copias/ml en el transcurso de un mes. Los valores más altos son predictivos (Maggiolo et al.2000).

Consejos prácticos para tratar con la carga viral

- De ser posible, utilizar solo un método.
- De ser posible, utilizar solo un laboratorio experimentado.
- Verificar la variabilidad metodológica (hasta medio log más) y explicar esto al paciente.
- Vigilar la carga viral cada cuatro semanas con un nuevo TAVAA, hasta que la carga viral se encuentre por debajo del nivel de detección (50 copias/ml). Y posteriormente medir la carga viral a intervalos más largos, bajo TAVAA exitoso cada tres meses es suficiente.
- Sin TAVAA, las mediciones cada tres meses son suficientes.
- No hacer mediciones poco después de vacunaciones o con infecciones concomitantes.
- Los resultados que no concuerden deberán ser revisados después de 2 a 4 semanas. Y recordar que existen diferencias entre subtipos (en algunos casos es posible utilizar algun otro método). (también ver metas y principios del tratamiento).

La carga viral también puede ser medida con buena presición en los fluídos corporales que no sean sangre o plasma (por ejemplo, en LCR, fluídos vaginales o

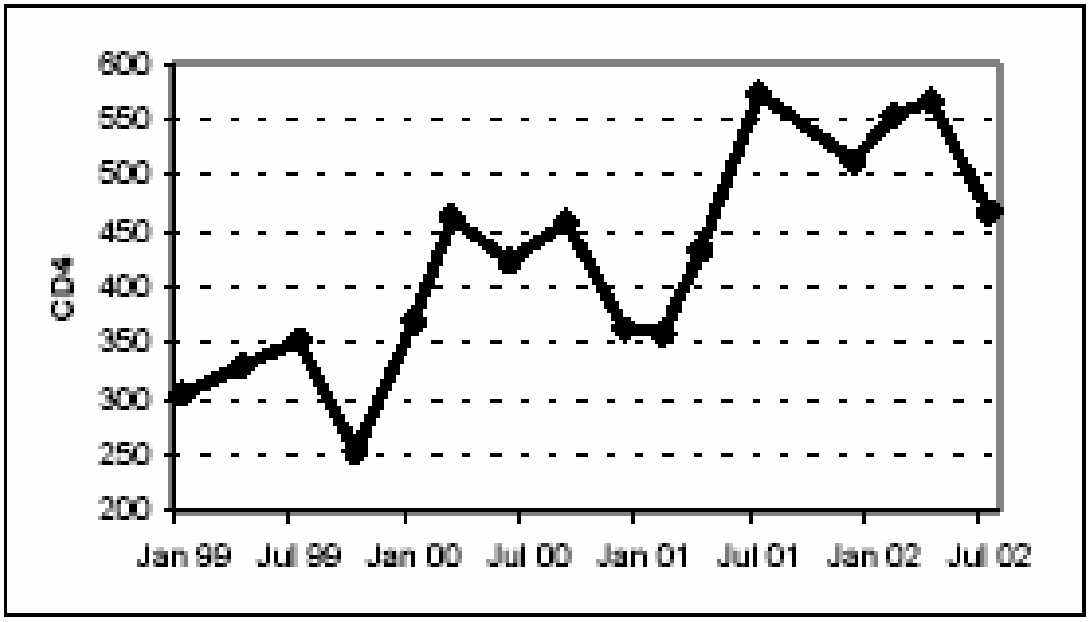
seminales). Sin embargo, tales exámenes por lo general son hechos con propósitos científicos y no son hechos de manera rutinaria.

Linfocitos T CD4+

Las células T CD4+ son linfocitos T que exprescan el receptor CD4+ en su superficie. A esta subpoblación de linfocitos, también se le llama, linfocitos T cooperadores. Junto con la carga viral, las mediciones de la cantidad de células CD4+ es el parámetro o marcador más importante en la medicina del VIH. Da lugar a una estimación del riesgo individual para SIDA. Todo paciente VIH positivo debiera tener una cuenta de CD4+ al menos de los últimos seis meses. Se aceptan dos valores de referencia generalmente: son raras las enfermedades relacionadas con el SIDA por arriba de 400-500 cels CD4+/µl; el riesgo de morbilidad relacionada a SIDA aumenta significativamente con mayor duranción de la inmunosupresión por debajo de 200 células CD4+/µl.

Deben considerarse varios aspectos al medir las células CD4+ (generalmente por citometría de flujo). Las muestras de sangre deben ser procesadas en un plazo no mayor a dieciocho horas. Los valores mínimos normales se encuentran entre 400 y 500 células/µl, dependiendo del laboratorio. Las muestras deben ser enviadas solo a un laboratorio experimentado. Mientras más alta la cuenta de células CD4+, mayor es la variabilidad. Las diferencias entre 50 y 100 células/µl no son inusuales. En un estudio, el 95% de los intervalos de confianza con un valor real de 500//µl se encontró entre 297 y 841 CD4+/µl, el intervalo de confianza a 95% se encontró entre 118 y 337/µl (Hoover 1993).

La medición de las células CD4+ solo debiera ser repetida en caso de resultados altamente contradictorios. Mientras que el nivel de carga viral se mantenga por debajo del nivel de detección, no existe motivo para preocuparse, aun con mayores disminuciones en las células CD4+. En tales casos, los valores relativos (los porcentajes de CD4+) y el índice CD4+/CD8+ (índice de células CD4+ con respecto a C8+) deben ser tomados en cuenta. Estos por lo general son más constantes y menos propensos a fluctuar. Como punto gneral de referencia, con valores > 500 células CD4+/µl, se espera > 29 %, con < 200 células/microlitro, < 14%. Los valores normales para los valores relativos y el índice pudiera ser definido distintamente dependiendo de cada laboratorio.



Ejemplo de paciente con variaciones en valores absolutos de células CD4+ durante un periodo de cuatro años. La carga viral se encontró continuamente por debajo de 50 copias/ml. Se mantuvo el mismo TAVAA.

Los clínicos a veces olvidan que para el paciente el resultado de la cuenta de CD4+ es en ocasiones de vital importancia. Acudir al médico y discutir sobre los resultados, por lo general involucra cierto estrés para muchos pacientes ("peor que obtener las calificaciones"). De manera refleja, el informar al paciente acerca de un mal resultado puede dar lugar a cierta depresión. Desde un inicio, los pacientes deben ser informados acerca de la variabilidad fisiológica y metodológica de los resultados de laboratorio. En el caso de obtener resultados inesperadamente buenos, debe hacerse todo un esfuerzo por contener la euforia prematura. A la larga esto ahorra tiempo y discusiones y al paciente se le ahorran altas y bajas innecesarias. No se aconseja que el personal no médico (sin gran experiencia en VIH) informe al paciente sobre sus resultados.

Una vez vez que la cuenta de CD4+ ha alcanzado valores normales, en nuestra opinión las mediciones debieran realizarse cada seis meses.

Factores que influyen

Algunos otros factores influyen en la cuenta de CD4+ además de las variaciones relacionadas con la variabilidad de laboratorio. Esto incluye infecciones concomitantes, leucopenia de diversa etiología y los esteroides y otros inmunosupresores. El cansancio excesivo (maratones), los procedimientos quirúrgicos o el embarazo pueden dar lugar a menores valores. Incluso existe

variación diurna, los CD4+ son menores hacia el medio día y mayores alrededor de las ocho de la noche (Malone et al. 1990).
El estrés psicológico parece jugar un papel poco importante aunque a veces los pacientes piensen lo contrario.

Cinética de las células CD4+ bajo TAVAA

De manera similar a la carga viral, el incremento bifásico de las células CD4+ ocurre después de iniciar TAVAA (Renaud et al. 1999, Le Moing et al. 2002), con aumento rápido dentro de los primeros tres a cuatro meses y un incremento más lento en los meses siguientes. En un estudio de casi 1000 pacientes, la cuenta de CD4+ aumentó a 21/µl por mes durante los primeros tres meses. En los siguientes 21 meses, esta tasa solo fue de 5.5 CD4+ por mes (Le Moing et al. 2002). El rápido incremento inicial en las células CD4+ probablemente se daba a la redistribución, la cual es seguida de una nueva producción de células T vírgenes (Pakker et al. 1998). La disminución de la apoptosis también pudiera jugar un cierto papel (Roger et al. 2002).

Varios factores pueden influenciar la reconstitución inmunológica durante el TAVAA. El grado de supresión viral es crucial, mientras más baja sea la carga viral, más pronunciado es el efecto (Le Moing et al. 2002). El aumento absoluto es mayor si las cuentas de CD4+ eran altas (Kaufmann et al. 2000).
Las células T vírgenes presentes al inicio del tratamiento son particularmente importantes para la reconstitución inmune a largo plazo (Notermans
et al. 1999).

La edad también es importante. Mientras más grande sea el timo y más activo el proceso de timpopoiesis, más significativo será el aumento de células CD4+ (Kolte et al. 2002); debido a degeneración del timo relacionada con la edad, los CD4+ en (Viard et al. 2001).

Sin embargo, hemos visto tanto pacientes mayores de 20 años con recuperación insuficientemente completa de la cuenta de CD4+ y paciente de sesenta años con un muy buen aumento de los CD4+.
Más allá de una medición de la cuenta de CD4+, otros estudios permiten un examen detallado de la capacidad cualitativa o funcional del sistema inmune, por ejemplo en respuesta a antígenos específicos (Gorochov et al. 1998, Lederman 2001, Lange et al. 2002). Recientemente se publicó una buena revisión al respecto (Telenti 2002).

Estos métodos son no son actualmente necesarios para diagnóstico de rutina.

Consejos prácticos para tratar con las células T CD4+

- Tal y como ocurre con la carga viral, utilizar un solo laboratorio experimentado.
- Mientras más altos sean los valores, mayor será la variabilidad (considerar numerosos factores que pudieran influenciar), comparar los valores relativos (porcentaje) y el índice CD4+/CD8 con los resultados previos.
- No desconcertar al paciente con disminuciones aparentes, si la supresión viral es suficiente, la disminución no siempre está relacionada con VIH. Solo si se obtienen resultados poco creíbles, se deben de repetir.
- Si la carga viral está por debajo del nivel de detección, deben hacerse mediciones cada tres meses, lo cual es suficiente.
- La cuenta de CD4+ y la carga viral siempre son aspectos que deben ser discutidos por el médico.

Otras evaluaciones de rutina, ¿Qué debe ser vigilado a lo largo del año?

Además de la cuenta de CD4+ y la carga viral, otros parámetros deben ser vigilados en el paciente con VIH. Las siguientes recomendaciones pueden ser aplicadas a pacientes clínicamente asintomáticos con resultados normales de laboratorio, que han estado bajo tratamiento estable por varios meses o que no reciben tratamiento antirretroviral. Claro si se inicia o cambia el tratamiento, o el pacientes se queja, se requiere de un monitoreo más frecuente. Dependiendo del problema, se requerirán exámenes adicionales. Debe de realizarse un examen físico completo regualarmente, lo que en ocasiones hace que se descubran lesiones por Sarcoma de Kaposi o micosis (oral por ejemplo). Mientras más bajos sean los CD4+, más frecuentes deben ser las revisiones de los pacientes.

Tabla 10.2 Evaluaciones mínimas por año, requeridas en pacientes asintomáticos

	Paciente con TAVAA por año	Sin tratamiento por año
BH, LDH, ALT,AST, creatinina, bilirrubina, FA, lipasa, γGT, glucosa	4-6 x	2-4 x
Carga viral	4x	2-4x
Cuenta de CD4+	2-4x	2-4x
Lípidos	1-2x	1x
Examen físico	2-4x	1-2
Examen ginecológico	1x	1x
FO si los CD4+ son < 200/µl	2-4x	4x (y TAVAA)

En pacientes con < 200 células CD4+/µl, por lo general se realizan exploraciones de fondo de ojo cada tres a seis meses para excluir la posibilidad de retinitis por CMV. Es muy importante tenere la cooperación de un oftalmólogo experimentado. Mientras mejor sea la cuenta de CD4+, con menor frecuencia se harán las revisiones de FO. También se recomiendan los citólogías vaginales (PAPs) regularmente (ver también las guías europeas: (see also the European guide-lines: http://hiv.net/link.php?id=185).

Sin embargo, dichas guías son interpretadas desde distintos puntos de vista. En nuestra experiencia, a menos de que exista una sospecha especifica, la toma de Rx rutinaria, los USG, múltiples serologías y mediciones de lactato son realmente innecesarias. Especialmente en los casos de un adecuado estado inmunológico, se puede dejar tranquilos a los pacientes.

Un EKG anual solo está indicado, a nuestro punto de vista, en pacientes con cierto riesgo cardiovascular (ver también el capítulo respecto a ello).
La prueba de tuberculina (o prueba dérmica de Mandell-Mantoux con 5 IE, solo debiera ser repetida si es negativa inicialmente.

Evaluación de los niveles terapéuticos de los fármacos, ¿Cuándo se deben medir los niveles plasmáticos de estos?

Los niveles plasmáticos individuales de muchos de los fármacos antirretrovirales pueden variar considerablemente por distintas razones (por ejemplo: por la adherencia, el metabolismo, la absorción). Pero se requieren de nievles plasmáticos suficientes para que exista éxito virológico durante el tratamiento (Acosta et al. 2000).

En el estudio VIRADAPT, los niveles adecuados de las concentraciones de los inhibidores de proteasa, fueron aún más cruciales que el conocimiento acerca de las mutaciones asociadas a resistencia (Durant et al. 2000). La importancia de niveles plasmáticos suficientes también han sido demostrada para los NNRTI

Por otro lado, los altos niveles plasmáticos se correlacionan con una alta tasa de efectos adversos. Existen reportes de alteraciones renales con indinavir
(Dielemann et al. 1999), alteraciones gastrointestinales con ritonavir (Gatti et al. 1999), hepatotoxicidad asociada a nevirapina (Gonzalez et al. 2002), o problemas del SNC asociados a efavirenz.(Mar-zolini et al. 2001) y todas fueron asociadas a altos nivelesw plasmáticos.

Hemos observado que los pacientes que presentan un rash asociado a nevirapina, también tienen concentraciones plasmáticas elevadas. Las mediciones de las concentraciones de drogas en suero o en plasma (monitoreo terapéutico de los fármacos, MTF) se han convertido en una herramienta importante de monitoreo del

tratamiento. Las mejores revisiones se encuentran en Back et al. 2002 y en Burger et al. 2002.

Debido a las crecientes complejidades de la combinación de esquemas antirretrovirales, el MTF tales como los inhibidores de proteasa o los NNRTIs probablemente serán importantes en un futuro.
Varios problemas asociados con el MTF están limitando su espectro de uso. Las mediciones de análogos de nucleósidos, por ejemplo, son inútiles ya que son convertidos a los metabolitos activos solo intracelularmente. Las mediciones de los NNRTIs o de los PIs por lo tanto, mostraran resultados de solo uno de los componentes de un esquema combinado que está fallando.

Otros problemas no solo incluyen a las cepas virales con distintos niveles de resistencia, distintas concentraciones inhibitorias, variaciones en la unión a proteínas y la variabilidad asociada al tiempo de los niveles plasmáticos sino que también se incluyen los problemas metodológicos con las pruebas, así como la falta de límites claramente definidos. Muchas de las incertidumbre por lo tanto se mantienen de acuerdo a la valoración de los niveles terapéuticos de los fármacos.

Hasta que la información de los estudios aleatorizados este disponible y se pruebe el valor clínico del MTF, ambas mediciones e interpretaciones deben dejarse para centros especializados.

Las mediciones de los niveles plasmáticos actualmente se recomiendan en las siguientes situaciones:

- Combinaciones de fármacos complejas y medicamentos concomitantes que pudieran tener interacción farmacológica.
- Falta de eficacia de un fármaco o de la combinación.
- Sospecha de problemas relacionados con la absorción.
- Presencia de efectos tóxicos.
- Falla hepática significativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Acosta EP, Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Pharmacodynamics
of HIV type 1 protease inhibitors. Clin Infect Dis 2000,
Suppl 2:S151-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10860900
2. Back D, Gatti G, Fletcher C, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV
infection: current status and future directions. AIDS 2002, Suppl 1:S5-37.
Review. http://amedeo.com/lit.php?id=12035820
3. Burger DM, Aarnoutse RE, Hugen PW. Pros and cons of therapeutic drug
monitoring of antiretroviral agents. Curr Opin Infect Dis 2002, 15:17-22.
http://amedeo.com/lit.php?id= 11964901
4. Coste J, Montes B, Reynes J, et al. Comparative evaluation of three as-says
for the quantitation of HIV type 1 RNA in plasma. J Med Virol 1996,
50:293-302. http://amedeo.com/lit.php?id=8950685
Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and
clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treat-ment
with indinavir, zidovudine, and lamivudine. ACTG Protocol 320. Ann
Intern Med 2001, 135: 954-64. http://amedeo.com/lit.php?id=11730396
6. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM.
Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in
HIV-infected patients. AIDS 1999, 13:473-8.
http://amedeo.com/lit.php?id=10197375
7. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, et al. Importance of protease in-hibitor
plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided
therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS
2000, 14:1333-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10930147
8. Farber CM, Barath AA, Dieye T. The effects of immunization in HIV type
1 infection. N Engl J Med 1996, 335:817; discussion 818-9.
9. Gatti G, Di Biagio A, Casazza R, et al. The relationship between ritonavir
plasma levels and side-effects: implications for therapeutic drug monitor-ing.
AIDS 1999, 13:2083-9. http://amedeo.com/lit.php?id= 10546861
10. Ghani AC, de Wolf F, Ferguson NM, et al. Surrogate markers for disease
progression in treated HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;
28: 226-31.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11694828
11. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al. Effect of Mycobacterium tu-berculosis on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol
1996, 157:1271-8. http://amedeo.com/lit.php?id=8757635
12. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver
toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16:290-1.
http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
13. Gorochov G, Neumann AU, Kereveur A, et al. Perturbation of CD4+ and
CD8+ T-cell repertoires during progression to AIDS and regulation of the
CD4+ repertoire during antiviral therapy. Nat Med 1998, 4: 215-21.
http://amedeo.com/lit.php?id=9461196

14. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma viri-ons and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature 1995, 373:123-6. http://amedeo.com/lit.php?id=7816094
15. Hoover DR. Would confirmatory retesting of CD4+ cells to verify AIDS status be too expensive? J Acquir Immune Defic Syndr 1993, 6:537-9.
16. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med 1997; 126: 929-38.. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=9182469
17. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ, Smith D, Cooper DA. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14: 959-69. http://amedeo.com/lit.php?id=10853977
Kitchen CM, Kitchen SG, Dubin JA, Gottlieb MS. Initial virological and immunologic response to HAART predicts long-term clinical outcome. Clin Infect Dis 2001; 33: 466-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11462181
19. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously unde-tectable viral loads. AIDS 2002, 16: 537-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11872996
20. Kolte L, Dreves AM, Ersboll AK, et al. Association between larger thymic size and higher thymic output in HIV-infected patients receiving HAART. J Infect Dis 2002, 185:1578-85. http://amedeo.com/lit.php?id=12023763
21. Lange CG, Valdez H, Medvik K, Asaad R, Lederman MM. CD4+ T-lymphocyte nadir and the effect of HAART on phenotypic and functional immune restoration in HIV-1 infection. Clin Immunol 2002, 102:154-61. http://amedeo.com/lit.php?id=11846457
22. Le Moing V, Thiebaut R, Chene G, et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in HIV-infected patients receiving a protease in-hibitor-containing antiretroviral regimen. J Infect Dis 2002, 185: 471-80. http://amedeo.com/lit.php?id=11865399
23. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiret-roviral therapies. AIDS 2001, Suppl 2:S11-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11424971
24. Lepri AC, Miller V, Phillips AN, et al. The virological response to HAART over the first 24 weeks of therapy according to the pre-therapy viral load and the weeks 4-8 viral load. AIDS 2001, 15: 47-54. http://amedeo.com/lit.php?id=11192867
25. Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, et al. Natural history of HIV type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. J Infect Dis 2000, 181:872-880. http://amedeo.com/lit.php?id=10720507
26. Maggiolo F, Migliorino M, Pirali A. Duration of viral suppression in pa-tients on stable therapy for HIV-1 infection is predicted by plasma HIV

RNA level after 1 month of treatment. J Acquir Immune Defic Syndr 2000, 25:36-43. http://amedeo.com/lit.php?id=11064502
27. Malone JL, Simms TE, Gray GC, et al. Sources of variability in repeated T-helper lymphocyte counts from HIV type 1-infected patients: total lym-phocyte count fluctuations and diurnal cycle are important. J Acquir Im-mune Defic Syndr 1990, 3:144-51. http://amedeo.com/lit.php?id=1967309
28. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15: 71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
29. Mellors JW, Munoz AM, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997, 126:946-954. http://amedeo.com/lit.php?id=9182471.
Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 31:11-9. http://amedeo.com/lit.php?id=12352145
31. Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, et al. Immune reconstitution after 2 years of successful potent ART in previously untreated HIV type 1-infected adults. J Infect Dis 1999, 180: 1050-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10479130
32. O'Brien WA, Grovit-Ferbas K, Namazi A, et al. HIV-type 1 replication can be increased in peripheral blood of seropositive patients after influenza vaccination. Blood 1995, 86:1082-9. http://amedeo.com/lit.php?id=7620162
33. Pakker NG, Notermans DW, de Boer RJ, et al. Biphasic kinetics of pe-ripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. Nat Med 1998, 4: 208-14. http://amedeo.com/lit.php?id=9461195
34. Parekh B, Phillips S, Granade TC, et al. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. AIDS Res Hum Retroviruses 1999, 15:133-42. http://amedeo.com/lit.php?id=10029245
35. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al. Decay characteristics of HIV-1-infected compartments during combination therapy. Nature 1997, 387:188-91. http://amedeo.com/lit.php?id=9144290
36. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-6. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
37. Polis MA, Sidorov IA, Yoder C, et al. Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. Lancet 2001, 358: 1760-5 http://amedeo.com/lit.php?id=11734232
38. Renaud M, Katlama C, Mallet A, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibitor-containing antiretroviral regi-men. AIDS 1999, 13:669-76. http://amedeo.com/lit.php?id=10397561

39. Rizzardi GP, DeBoer RJ, Hoover S, et al. Predicting the duration of antiretroviral treatment needed to suppress plasma HIV-1 RNA. J Clin In-vest 2000, 105:777-782. http://amedeo.com/lit.php?id=10727446
40. Roger PM, Breittmayer JP, Durant J, et al. Early CD4(+) T cell recovery in HIV-infected patients receiving effective therapy is related to a down-regulation of apoptosis and not to proliferation. J Infect Dis 2002, 185: 463-70. http://amedeo.com/lit.php?id=11865398
41. Telenti A. New developments in laboratory monitoring of HIV-1 infection. Clin Microbiol Infect 2002, 8:137-43. http://amedeo.com/lit.php?id=12010168
42. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. AIDS 2000, 14: 971-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10853978
43. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevira-pine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001; 15: 1089-95. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710
44. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in HIV-infected patients receiving HAART: evidence from the EuroSIDA study. J Infect Dis 2001, 183: 1290-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11262215
45. Walter EA, Gilliam B, Delmar JA, et al. Clinical implications of identifying non-B subtypes of HIV type 1 infection. Clin Infect Dis 2000, 31:798-802.
46. Wu H, Kuritzkes DR, McClernon DR, et al. Characterization of viral dy-namics in HIV type 1-infected patients treated with combination antiretro-viral therapy: relationships to host factors, cellular restoration, and viro-logic end points. J Infect Dis 1999, 179: 799-807. http://amedeo.com/lit.php?id=10068574

Capítulo 4

Manejo de Efectos Adversos

Christiane Schieferstein

Traducido por: Elia Camacho

Los efectos adversos (EA) del TAVAA son un problema común en la medicina relacionada con el VIH. Como resultado, el tratamiento de la infección por VIH se ha convertido en una complicada balanza entre los beneficios de una supresión duradera del virus y los riesgos de la toxicidad de los fármacos. Más de la mitad de los pacientes cambian su tratamiento en los primeros meses del inicio del TAVAA debido a efectos adversos. Aproximadamente 20% de todos los pacientes se resisten a iniciar TAVAA debido al temor de presentar EA (Higleyman 2000).

El paciente debe ser informado con detalle sobre los potenciales EA para que sea capaz de reconocerlos y en ciertos casos, consultar a su médico tratante a tiempo. Esto puede salvar vidas, por ejemplo en el caso de reacción de hipersensibilidad a ABC, y el daño irreversible de los efectos adversos como la polineuropatía se pueden prevenir con diagnóstico temprano. El estar preparados en caso de que ocurran posibles problemas y el proveer soluciones potenciales mejora tanto la aceptación como la adherencia al tratamiento. Sin embargo los pacientes no deben estar asustados por toda esta información. Puede ser difícil distinguir entre los síntomas relacionados a la infección por el VIH y los causados por el tratamiento antirretroviral. Una historia clínica detallada incluyendo tratamientos concomitantes es indispensable. Antes de juzgar los síntomas como EA del tratamiento es importante considerar la intensidad, variación y reproducibilidad de las quejas expuestas por el paciente ya que se deben excluir otras causas posibles.

Se debe hacer hincapié en que la mayoría de los pacientes son capaces de tolerar bien el TAVAA, incluso por años. Sin embargo el monitoreo del tratamiento por un médico especialista en VIH, aún en pacientes asintomáticos se recomienda cuando menos cada 3 meses. La evaluación básica debe incluir historia clínica, exploración física con signos vitales y peso corporal.

Efectos Adversos Gastrointestinales

Los efectos adversos gastrointestinales (EA GI) son los más comunes con casi todos los fármacos antirretrovirales (NRTIs, NNRTIs y particularmente los IP) y ocurren especialmente en las fases iniciales del tratamiento. Los síntomas típicos incluyen malestar abdominal, pérdida de apetito, diarrea, náusea y vómito. También pueden ocurrir pirosis, dolor abdominal, meteorismo y constipación. La náusea es un síntoma común con los esquemas que contienen AZT, la diarrea ocurre

frecuentemente con AZT, ddI y todos los IP, particularmente nelfinavir, saquinavir y lopinavir/ r.

Junto con el impacto considerable en la vida cotidiana, los EA GI pueden conducir a deshidratación, malnutrición con pérdida de peso y niveles plasmáticos bajos de algunos fármacos.

En la mayoría de los casos, los síntomas ocurren al inicio del tratamiento. Los pacientes deber ser informados que los EA usualmente se resuelven en 4-6 semanas del tratamiento. Si los EA GI ocurren por primera vez después de un largo período de TAVAA, otras causas son factibles.

Si la administración en el estómago vacío produce náusea y vómito, la mayoría de los fármacos pueden tomarse con comida. Cuando un fármaco por ejemplo ddI, indinavir, rifampicina, se deben administrar en el estómago vacío, pequeñas cantidades de galletas saladas bajas en grasa pueden disminuir la náusea. También pueden ser útiles tes o dulces de jengibre, hierbabuena o manzanilla. Se debe tener cuidado con comidas grasosas y productos lácteos. Se deben evitar en la medida de lo posible café, tabaco, alcohol, aspirina y comidas muy condimentadas.

Si se requiere tratamiento sintomático, la metoclopramida ha probado ser de utilidad. Se pueden usar también dimenhidrinato, cimetidina, ranitidina y ondansetron. Los fármacos antieméticos no se deben administrar por razón necesaria (PRN), idealmente se deben tomar regularmente 30-45 minutos antes del TAVAA. Después de unas semanas usualmente se pueden reducir las dosis.

En el caso de diarrea, otras causas como infecciones o intolerancia a la lactosa se deben excluir. Las tabletas de avena han probado ser útiles y baratas para la diarrea asociada los PIs, se toman junto con la terapia anti-VIH (diario 1500 mg). Una alternativa efectiva es el psyllium. La diarrea asociada con nelfinavir (NFV) mejora con calcio tomado en forma de carbonato de calcio una dosis de 500 mg bid.

La piedra angular en el tratamiento sintomático es la loperamida ya que inhibe el movimiento intestinal (dosis inicial de 4 mg seguido de 2 mg con un máximo de 16 mg al día). Si la loperamida no es efectiva, la tintura de opio es una alternativa. Enzimas pancreáticas sintéticas como la pancrealipasa, también han mostrado ser eficaces para la diarrea asociada a PIs. En algunos casos la combinación de diferentes tratamientos sintomáticos puede ser lo apropiado.

Si ocurre deshidratación significante y disminución de los electrolitos séricos, deben tomarse coca y galletas saladas, bebidas deportivas, tes herbales o soluciones electrolíticas (revisiones en: Sherman et al. 2000, Bartlett et al. 2001, Carr et al. 2001, Highleyman 2002, Schwarze 2002).

Alteraciones del Sistema Nervioso Central

En más del 40% de los pacientes en tratamiento con EFV se presentan efectos adversos del sistema nervioso central (SNC) como mareos, insomnio y pesadillas, también pueden ocurrir cambios de humor, depresión y despersonalización.
Estos EA se observan principalmente durante los primeros días y semanas del tratamiento. La suspensión del tratamiento se vuelve necesaria sólo en el 3% de los pacientes. Hay una asociación entre niveles plasmáticos altos del EFV y la presencia de los síntomas en el SNC (Marzolini et al. 2001). El loracepam puede disminuir estos EA, el haloperidol se puede usar para los ataques de pánico y las pesadillas. Los pacientes deben ser informados acerca de la naturaleza de los síntomas y lo que pueden esperar, que usualmente es su resolución en un corto periodo de tiempo. Estos EA raramente se observan con otros NNRTIs (Highleyman 2000).

Polineuropatía Periférica

La polineuropatía periférica (PP) es causada principalmente por los análogos de nucleósido: zalcitabina (ddC), didanosina (ddI) y estavudina (d4T). Usualmente se presenta con una distribución simétrica, distal y parálisis sensorimotora. Los pacientes se quejan de parestesias y dolor en manos y pies que usualmente inician gradualmente después de meses de tratamiento. La infección por VIH por sí misma puede producir PP, pero la forma inducida por fármacos aparece más temprano y se desarrolla en un periodo de tiempo menor. Los pacientes deben ser informados de que al momento de que desarrollen los primeros síntomas típicos deben consultar a su médico tratante lo antes posible.

Algunos factores de riesgo adicionales para polineuropatía como deficiencia de vitamina B12, abuso de alcohol, diabetes mellitus o tratamientos con otros fármacos neurotóxicos , por ejemplo INH, se deben investigar de manera apropiada.

Los síntomas frecuentemente mejoran en los primeros 2 meses posteriores a suspender el medicamento responsable, pero pueden incrementar su intensidad inicialmente y no siempre son completamente reversibles. El tratamiento es difícil y no hay alguno específico.

Aparte del tratamiento sintomático, métodos alternos como la acupuntura y la estimulación nerviosa transcutánea han sido probados, con éxito variable. Se debe evitar el uso de zapatos apretados y periodos prolongados de pie o caminando. Un baño con agua fría puede disminuir el dolor antes de acostarse. El papel del factor de crecimiento neuronal recombinante humano está por definirse (McArthur et al. 2000).

Problemas Renales

Los problemas renales ocurren particularmente en tratamientos con indinavir (IND) y son causados por cristales de indinavir, los cuales pueden encontrarse en la orina del 20% de los pacientes. Aproximadamente 10% de los pacientes desarrollan nefrolitiasis no visible en la radiografía acompañada de cólicos renales. La falla renal es rara (Olyaei et al. 2000, Kopp 2002). Los síntomas de cólico renal agudo incluyen dolor lumbar, dolor de flancos y dolor abdominal que puede irradiar a la ingle o testículos, puede haber hematuria. La evaluación debe incluir exploración física completa, examen general de orina, pruebas de función renal y ultrasonido. En el tratamiento agudo se pueden usar analgésicos IV (Ej. metamizol 1-2.5 g) o diclofenaco (Ej. 100-150 mg) en combinación con fármacos espasmolíticos (Ej. butilescopolamina 20 mg IV). Usualmente alivian los síntomas rápidamente y se pueden repetir en minutos si persisten. Si no es exitoso el tratamiento anterior, se puede administrar petidina 50-100 mg IV o IM. Durante los cólicos renales se deben administrar con moderación los líquidos.

Para profilaxis se recomienda la ingesta diaria de 1.5 litros de líquidos, los cuales deben incrementarse en época de calor o si se consume alcohol. Usualmente la suspensión del tratamiento después del primer cólico renal no es necesaria; sin embargo con cólicos recurrentes se debe descontinuar indinavir.

Otros fármacos que pueden causar nefrolitiasis como los AINEs, quinolonas, ampicilina, foscarnet, aciclovir, sulfonamidas (TMP/SMX, sulfadiazina) y alopurinol se deben utilizar con precaución en combinación con indinavir (Boubaker et al. 1998).

Hepatotoxicidad

La elevación en las pruebas de función hepática (PFH) puede ser causada por fármacos, hepatitis viral y abuso de alcohol. Ocurre en el 2-18% de los pacientes con TAVAA independientemente de la clase de fármacos usados (Bartlett et al. 2001). La hepatotoxicidad severa y la falla hepática se han observado durante el tratamiento con nevirapina (NVP) y los inhibidores de proteasa indinavir (IND) y ritonavir (RTV) — los pacientes con enfermedad hepática preexistente deben ser monitorizados estrictamente si reciben estos fármacos (Sulkowski et al. 2000/2002).

Las reacciones de hepatotoxicidad ocurren en diferentes tiempos para diferentes clases de fármacos: los análogos de nucleósidos producen esteatosis hepática probablemente por toxicidad mitocondrial y usualmente ocurre posterior a 6 meses de tratamiento (Carr et al. 2001). Los NNTRIs usualmente causan reacción de hipersensibilidad en las primeras 12 semanas. En un estudio, se observó hepatotoxicidad severa en el 15.6% de los pacientes con nevirapina y en el 8% de los pacientes con efavirenz. Los pacientes que tomaban concurrentemente PIs y

se coinfectaron con el virus de hepatitis B y/o el virus de hepatitis C tuvieron un riesgo mayor (Sulkowsky et al. 2002). Los PIs pueden producir hepatotoxicidad en cualquier etapa durante el curso del tratamiento — los pacientes con hepatitis viral crónica están particularmente en riesgo. Una posible causa es el síndrome de reconstitución inmune durante TAVAA, con el incremento de actividad citolítica contra los virus de la hepatitis. Entre los PIs, la hepatitis tóxica se ve con mayor frecuencia en pacientes que reciben ritonavir (Sulkowsky et al. 2000).

Las pruebas de función hepática deben evaluarse cada 2 semanas al inicio del tratamiento con nevirapina e PIs (con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad hepática pre-existente). En general las pruebas mensuales son suficientes para los demás fármacos. Si las enzimas hepáticas (AST, ALT) se elevan moderadamente (<3.5 veces sobre el límite normal) en ausencia de síntomas clínicos, el tratamiento debe continuar bajo monitoreo estricto. Si las enzimas hepáticas se elevan más de 3.5 veces del límite normal, se deben realizar pruebas diagnósticas adicionales, incluyendo ultrasonido abdominal. En casos de coinfección con hepatitis B o C, el tratamiento para estas condiciones debe considerarse. Con otras patologías hepáticas pre-existentes, puede ser útil determinar los niveles plasmáticos de los fármacos. La suspensión del tratamiento puede no ser necesaria.

Anemia, Leucopenia

Entre el 5 y el 10 % de los pacientes que reciben zidovudina desarrollan anemia (Carr et l. 2001). Menos frecuentemente ocurre neutropenia. Los pacientes más comúnmente afectados son aquellos con infección avanzada por VIH y mielosupresión pre-existente, en quimioterapia o comedicación con otros fármacos mielotóxicos. Es importante el monitoreo mensual con biometría hemática, ya que se puede desarrollar anemia incluso años después de iniciado el tratamiento. En casos de anemia severa, se debe suspender la zidovudina; es raro que se requieran trasfusiones sanguíneas. El tratamiento con eritropoyetina o G-CSF es una posibilidad pero debe evitarse como opción a largo plazo debido a su alto costo. La anemia se observa con menor frecuencia durante el tratamiento con estavudina, lamivudina y abacavir; puede ocurrir leucopenia con indinavir, abacavir o tenofovir. Para mayor información de trombocitopenia ver el capítulo titulado "Trombocitopenia asociada a VIH".

Alergias

Las alergias ocurren 100 veces más frecuentemente en los pacientes infectados por VIH que en la población general (Roujeau et al. 1994). Alergias contra fármacos antirretrovirales ocurren con todos los NNTRIs, así como con los análogos de nucleósido, abacavir (ver abajo) y los PI, amprenavir. Nevirapina y delavirdina

pueden causar un exantema leve en el 15 a 20% de los pacientes, 7% de los cuales suspenden el tratamiento. El exantema se presenta en menor frecuencia con efavirenz, con el cual sólo el 2% de los pacientes suspenden el fármaco (Carr et al. 2001). El abacavir causa reacción de hipersensibilidad en aproximadamente 2-4% de los pacientes, la cual puede poner en peligro la vida (revisión en Hewitt 2002). Se ha discutido la existencia de predisposición genética para la reacción de hipersensibilidad a abacavir. Dos estudios han encontrado correlación entre el tipo de HLA (particularmente HLA-B 57) y el desarrollo de reacción de hipersensibilidad (Hetherington et al. 2002, Mallal et l. 2002).

Alergias a los NNRTIs

La alergia a los NNTRIs es una reacción sistémica reversible y típicamente se presenta como exantema eritematoso, maculopapular, pruriginoso y confluente, distribuido principalmente sobre el tronco y brazos, que puede ser precedido por fiebre. Entre los síntomas posteriores (parcialmente severos) se incluyen mialgia, fatiga y ulceración mucosa. La alergia usualmente inicia en la segunda o tercera semana de tratamiento. Si los síntomas ocurren después de 8 semanas del inicio del tratamiento se deben sospechar otros fármacos. Reacciones severas como el síndrome Stevens-Johnson, necrolisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) o la hepatitis anictérica son raras.

Aproximadamente el 50% de las alergias a los NNRTIs se resuelven aún con la continuación del tratamiento. Los antihistamínicos son de utilidad. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en casos con involucro de membranas mucosas, flictenas, exfoliación, disfunción hepática (elevación de transaminasas >5 veces el límite normal) o fiebre mayor de 39 ºC.

El tratamiento profiláctico con glucocorticoesteroides no ha mostrado beneficio en la prevención de alergia por nevirapina en un estudio doble ciego controlado con placebos (Knobel et al. 2001).

Hipersensibilidad a Abacavir

El exantema asociado con la reacción de hipersensibilidad (RHS) a abacavir usualmente es discreto en contraste con las reacciones dérmicas a nevirapina y efavirenz, en 30% de los pacientes puede no presentarse (Hewitt 2002). El 80% de los pacientes tienen fiebre. Otros síntomas frecuentes aparte del malestar general (que empeora día con día) son efectos adversos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal. Son raros los síntomas respiratorios como disnea, tos y malestar de garganta. Alteraciones en la BH, transaminasas, fosfatasa alcalina, creatinina y DHL pueden acompañar a las reacciones de hipersensibilidad. Usualmente no hay eosinofilia. Se ha descrito un solo caso de síndrome de

Stevens-Johnson (Bossi et al. 2003). La RHS ocurre a los 8 días en promedio y en las primeras 6 semanas en el 93% de los casos.

El diagnóstico de RHS es clínico. El diagnóstico diferencial de infecciones concomitantes en ocasiones es difícil. Criterios que apoyan el diagnóstico de RHS incluyen el desarrollo de los síntomas dentro de las primeras 6 semanas del inicio del tratamiento, deterioro con cada dosis tomada y la presencia de efectos adversos gastrointestinales.

Si se suspende a tiempo el abacavir, la RHS es completamente reversible en días. Si no se diagnostica oportunamente la RHS puede ser fatal. Después de la suspensión del ABC, la terapia de soporte incluye hidratación intravenosa y en algunos casos esteroides.

Una vez establecido el diagnóstico de RHS, otro reto con ABC puede ser fatal y se encuentra estrictamente contraindicado. Si únicamente se tiene una vaga sospecha de RHS, es posible reintentar el fármaco en el paciente. Cuando se interrumpe el tratamiento, debe tomarse en cuenta que se puede presentar RHS al reiniciar el fármaco inclusive sin RHS previa.

El tratamiento con ABC requiere información detallada sobre la posible ocurrencia y los síntomas de la RHS. Los pacientes deben saber a quien contactar (a cualquier hora) en casos de sospecha de RHS. Es importante no atemorizar a los pacientes y que ellos suspendan por su cuenta el medicamento.

Acidosis Láctica

En comparación con la hiperlactatemia asintomática, que ocurre en aproximadamente 15% de los pacientes en tratamiento con NTRI (Carr et al. 2001, Gerard et al. 2000), la acidosis láctica es una complicación rara pero que pone en peligro la vida. Ocurre más frecuentemente en pacientes tratados con estavudina y didanosina. Los factores de riesgo son obesidad, sexo femenino y embarazo. La etiología de acidosis láctica debida a los NTRIs se ha relacionado con la toxicidad mitocondrial vía inhibición de la DNA polimerasa mitocondrial. La incidencia es aproximadamente 3.9/1000 NTRI pacientes por año (John et al. 2001).

Los síntomas clínicos como fatiga, náusea, vomito, dolor abdominal, pérdida de peso y disnea son muy inespecíficos y pueden desarrollarse de forma aguda o gradual. Los exámenes muestran niveles elevados de lactato sérico con o sin acidosis metabólica (se debe tomar la muestra de sangre en un tubo de oxalato de flúor frío, transportarse en hielo y medir el lactato en las primeras 4 horas). Se pueden incrementar la CPK, DHL, lipasa, amilasa, gama-glutaril transferasa y la brecha aniónica, el bicarbonato sérico puede disminuir. En el ultrasonido o la TAC con frecuencia se encuentra esteatosis hepática.

Un estudio mostró que los niveles séricos de lactato se elevan significativamente después del inicio de la terapia con NTRI y posteriormente permanecen estables entre 1.5 y 3 mmol/l (John et al. 2001). Han ocurrido casos de acidosis láctica severa en pacientes sin hiperlactatemia sintomática previa. Los niveles de lactato no deben por lo tanto ser monitorizados rutinariamente ya que su incremento no es predictivo y puede provocar cambios innecesarios al tratamiento (Brinkman 2000). En contraste, los niveles de lactato deben ser evaluados inmediatamente en pacientes sintomáticos que se quejan de fatiga, pérdida súbita de peso, molestias abdominales, náusea, vómito o disnea súbita.

Para niveles de lactato entre 2 y 5 mmol/l, se recomienda vigilancia "manejo expectante" con monitoreo regular (ver Brinkman 2001). Si el perfil de resistencia lo permite, se puede modificar el tratamiento con NTRI, Ej. cambiar d4T/ddI por abacavir, zidovudina o tenofovir. Para niveles superiores de 5 mmol/l, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con NTRI e iniciar terapéutica de soporte, Ej. corrección de la acidosis. La mortalidad en pacientes con niveles de lactato por arriba de 10 mmol/l es aproximadamente 80% (Carr et l. 2001).

Diferentes fármacos se han usado para el tratamiento de la acidosis láctica con éxito limitado, incluyendo el complejo de vitamina-B, la coenzima Q10, la vitamina C y L-carnitina. Estos enfoques terapéuticos se basan en reportes de caso, no en estudios. En un pequeño estudio, 6 pacientes fueron exitosamente tratados con complejo-B (100mg de tiamina, 20 mg de riboflavina, 200 mg de nicotinamida, 20 mg de piridoxina y 20 mg de dexapantenol) mas L-carnitina (1000mg) dos veces al día (Brinkman 2000). Este tratamiento se administra vía intravenoso hasta que los niveles de lactato caen por debajo de 3 mmol/l y se continúa vía oral. La normalización del lactato toma en promedio 8 semanas posterior a la suspensión del tratamiento (Bartlett et al. 200).

Pancreatitis

Aparte de la acidosis láctica, la pancreatitis es otra complicación potencialmente fatal, probablemente causada por toxicidad mitocondrial. No se puede distinguir de pancreatitis causada por otras etiologías con el uso de pruebas clínicas o de laboratorio. Principalmente es causada por didanosina y ocasionalmente por estavudina, lamivudina y zalcitabina. La combinación de estavudina, didanosina e hidroxiurea confiere un riesgo particularmente alto de pancreatitis. El consumo de alcohol y el tratamiento con pentamidina también son factores de riesgo.

La terapia antirretroviral debe suspenderse inmediatamente. El tratamiento es el mismo que el usado para pancreatitis por otras etiologías. Los síntomas y los cambios de laboratorio usualmente se resuelven rápidamente (Carr et al. 2001).

Necrosis Avascular

La necrosis avascular ocurre aproximadamente en el 0.4% de los pacientes con VIH y es significativamente más frecuente que en la población general (Cheonis 2002). Se ha postulado una asociación con los IPs, hasta el momento sin pruebas de una correlación directa. Los factores de riesgo para necrosis avascular son abuso de alcohol, hiperlipidemia, tratamiento con esteroides, hipercoagulabilidad, hemoglobinopatías, trauma, abuso de nicotina y pancreatitis crónica.

El sitio más común de necrosis es la cabeza femoral y menos frecuentemente la humeral. Inicialmente los pacientes se quejan de dolor con aumento de la sobrecarga sobre las articulaciones afectadas con empeoramiento de los síntomas en días o semanas. Las etapas iniciales pueden ser asintomáticas, pero son seguidas de dolor óseo severo y reducción de la motilidad. La necrosis de la cabeza femoral produce dolor de la cadera o ingle y puede irradiar a la rodilla.

Todos los pacientes en TAVAA, especialmente aquellos con factores de riesgo adicionales (esteroides) deben ser monitorizados de cerca si se presenta por primera vez dolor en la cadera. Incluso en sujetos con dolor moderado óseo o articular se debe realizar un IRM de manera temprana. La IRM es más sensible que la radiografía convencional. El diagnóstico temprano y el tratamiento pueden evitar a los pacientes dolor, pérdida de motilidad e intervenciones quirúrgicas.

Si se confirma el diagnóstico, los pacientes deben ser referidos a un cirujano ortopedista tan pronto como sea posible. Hay diferentes estrategias de tratamiento disponibles, las cuales reducen el daño óseo y articular, así como el dolor y dependen de la etapa de la enfermedad, su localización y el grado de severidad. En etapas tempranas, la reducción del apoyo con muletas puede ser suficiente. La descompresión quirúrgica es una opción: se hacen varios agujeros en el cuello o cabeza femoral, causando que nuevos vasos sanguíneos se desarrollen y se reduzca así la presión dentro del hueso. En las etapas más avanzadas las probabilidades de éxito se disminuyen con el tamaño de la necrosis. La alternativa de la osteotomía tiene la desventaja de reducir la motilidad de los pacientes por largos periodos de tiempo. En casos severos usualmente es necesaria una endoprótesis total.

Se deben eliminar otros factores de riesgo identificados. Si es posible se deben descontinuar los esteroides y modificar el tratamiento con IPs. Se recomienda la fisioterapia. Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (Ej. ibuprofeno) son el tratamiento de elección para analgesia.

Osteopenia/ Osteoporosis

Los individuos infectados por el VIH tienen una densidad ósea menor que los individuos no infectados. La densidad ósea se determina por la medición de absorción de rayos X (Ej. DEXA scan) o ultrasonido. Los resultados se expresan como número de desviaciones estándar (prueba de T) de la media en individuos jóvenes sanos. Los valores entre -1 y -2.5 desviaciones estándar (DE) se refieren como osteopenia, valores por abajo de -2.5 DE cómo osteoporosis.

Otros factores aparte de la infección por VIH parecen tener un papel en la patogénesis de esta alteración como malnutrición, disminución de tejido adiposo, tratamiento con esteroides, inmovilización y el tratamiento con IPs y NTRIs. Usualmente la osteopenia y la osteoporosis son asintomáticas. La osteoporosis ocurre principalmente en vértebras, antebrazos y cadera.

Los siguientes exámenes deben realizarse en todos los pacientes con SIDA: radiografía AP y lateral de columna lumbar, medición de densidad ósea (DEXA scan) de columna lumbar y cadera y pruebas de laboratorio que incluyan calcio, fosfato y fosfatas alcalina. La osteopenia se debe tratar con 1000 IE diarias de vitamina D y una dieta rica en calcio o tabletas de calcio a dosis de 1200 mg/ día. Se debe recomendar a los pacientes realizar ejercicio y dejar la nicotina y el alcohol. En casos con osteoporosis se pueden adicionar aminobifosfonatos (Bartl 2002, Tebas et al. 2000, Cheonis 2001).

Lipodistrofia, Dislipidemia

Los efectos adversos a largo plazo de TAVAA incluyen alteraciones metabólicas como lipodistrofia, hiperlipidemia y resistencia a la insulina. Hay múltiples alteraciones de las cuales no se ha establecido claramente la etiología. Muchas alteraciones no se pueden atribuir a fármacos individuales o a clases de medicamentos. Para detalles ver el capítulo titulado "Síndrome de lipodistrofia".

Hiperglicemia, Diabetes mellitus

Mientras que la hiperlipidemia se observa usualmente en los primeros meses del tratamiento, niveles de glucosa séricos elevados se pueden ver posteriormente. La hiperglicemia es causada por la resistencia a la insulina como en la diabetes tipo 2. El mecanismo es probablemente un deterioro en el transporte de glucosa y/ o influencia en la fosforilación intracelular de la glucosa relacionado al tratamiento. Ocurre hiperglicemia en tratamiento con IPs, especialmente con indinavir y menos frecuentemente con NTRIs (Hardy et al. 2001, Modest et al. 2001). Los siguientes factores se han asociado a mayor riesgo de desarrollar resistencia a insulina: mayor edad, mayor índice de masa corporal, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Los pacientes con estos factores de riesgo o diabetes mellitus pre-existente requieren monitoreo estrecho. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas de alerta como polidipsia, polifagia y poliuria.

Los niveles séricos de glucosa disminuyen una vez suspendido el medicamento y no está claro si eventualmente regresarán a la normalidad o no. Hasta el momento hay datos insuficientes para determinar si el tratamiento con IPs debería o no ser suspendido en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus. Es raro que se manifieste la diabetes mellitus con complicaciones cardiovasculares, oculares o renales.

Incremento en episodios hemorrágicos en Hemofílicos

Los pacientes VIH con hemofilia A o B, en tratamiento con inhibidores de proteasa pueden tener un aumento en los episodios de sangrados espontáneos en articulaciones y tejidos blandos. Rara vez han ocurrido hemorragias intracraneales y gastrointestinales, con una mediana de 22 días después del inicio del tratamiento. La etiología se desconoce (Bartlett et al. 2001).

Referencias

1. Bartl R. Osteoporose bei AIDS-Patienten: Rationale Diagnostik und Therapie. In: Hoffmann C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie, 2002.
2. Bartlett JG, Gallant JE. 2001 - 2002 Medical Management of HIV Infection. Published by John Hopkins University, Division of Infectious Diseases. 2001. http://hiv.net/link.php?id=16
3. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. Clin Infect Dis 2002, 35:902
4. Boubaker K, Sudre P, Bally F, et al. Changes in renal function associated with indinavir. AIDS 1998, 12:F249-54. http://amedeo.com/lit.php?id=9875572
5. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, et al. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. AIDS 2000, 14:2801-2.
6. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001, 15:795-7.
7. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2001, 356:1423-1430. http://amedeo.com/lit.php?id=11052597
8. Carr A, Morey A, Mallon P, et al. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia. Lancet 2001, 357:1412-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11356442
9. Carr A, Samaras K Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999, 353:2093-9. http://amedeo.com/lit.php?id=10382692
10. Cheonis N. Osteonecrosis and HIV Disease. BETA. 2002 Winter; 15:22- 9. http://www.sfaf.org/treatment/beta/b49/b49osteonecrosis.html
11. Cheonis N. Osteoporosis and HIV Disease. BETA. 2001 Summer- Fall;14:26-34. http://hiv.net/link.php?id=17
12. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med. 1993, 328:1670-4. http://amedeo.com/lit.php?id=8487826
13. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14:2723-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11125891
14. Hardy H, Esch LD, Morse GD. Glucose disorders associated with HIV and its drug therapy. Ann Pharmacother 2001, 35:343-51. http://amedeo.com/lit.php?id=11516363
15. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359:1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262
16. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34:1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004
17. Highleyman L. Adverse effects associated with antiretroviral therapy. BETA, Spring, 2000. http://hiv.net/link.php?id=18

18. Highleyman L. Managing nausea, vomiting, and diarrhea. BETA. 2002 Spring;15(2):29-39. http://hiv.net/link.php?id=15
19. John M, Moore CB, James IR, et al. Chronic hyperlactatemia in HIVinfected patients taking ART. AIDS 2001, 15:795-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11371686
20. Knobel H, Miro JM, Domingo P, et al. Failure of a short-term prednisone regimen to prevent nevirapine-associated rash: a double-blind placebocontrolled trial. J Acquir Immune Defic Syndr 2001, 28:14-18. http://amedeo.com/lit.php?id=11579272
21. Kopp JB. Renal Dysfunction in HIV-1-infected Patients. Curr Infect Dis Rep 2002, 4:449-460. http://amedeo.com/lit.php?id=12228033
22. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. Arzneimitteltherapie. 2001, 19:250 - 258.
23. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359:727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582
24. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS 2001, 15:71-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11192870
25. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. ACTG Team 291. Neurology 2000, 54:1080-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10720278
26. Modest GA, Fuller J. Abacavir and diabetes. N Engl J Med 2001, 344:142-4.
27. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennett WM. Renal toxicity of protease inhibitors. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000, 9:473-6. http://amedeo.com/lit.php?id=10990364
28. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994, 331:1272-85.
29. Schwarze S. Die "dunkle Seite der HAART" - Nebenwirkungen und wie man sie in den Griff bekommt. In: Hoffman C, Jäger H (Hrsg.): AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Landsberg/ Lech: Verlag Moderne Industrie mi, 2002.
30. Sherman DS, Fish DN. management of protease inhibitor – associated Diarrhea. Clin Infect Dis 2000, 30:908-14. http://amedeo.com/lit.php?id=10854364
31. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of Hepatitis C or B Infection. JAMA 2000, 283: 74 - 80. http://amedeo.com/lit.php?id=10632283
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of Hepatitis C

and B Infection. Hepatology 2002, 35:182-189. http://amedeo.com/lit.php?id=11786975
33. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000, 14:F63-7. http://amedeo.com/lit.php?id=10770534

Capítulo 5
Síndrome de lipodistrofia

Georg M.N. Behrens and Reinhold E. Schmidt
Trad. Gabriela Hernández Romo

Antecedentes

El síndrome de lipodistrofia es de gran importancia en pacientes que se encuentran bajo TAVAA debido a su alta prevalencia. Hoy en día, existen pruebas de que este síndrome incrementa el riesgo de presentar alteraciones metabólicas, lo que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y de padecer consecuencias aún desconocidas. Además, varios estudios han reportado una disminución de la calidad de vida en los pacientes con cambios en la composición corporal lo que implica una menor adherencia al tratamiento. A pesar del impacto del síndrome de lipodistrofia en el manejo de los pacientes con VIH, se conoce muy poco acerca de la patogénesis, prevención, diagnóstico y tratamiento. La información actual indica que existe una patogénesis multifactorial, donde la infección por VIH, su tratamiento y otros factores relacionados con el paciente, contribuyen de manera esencial. La falta de una definición clara refleja la heterogeneidad clínica, limita a un diagnóstico claro e impide la comparación de resultados entre otros estudios clínicos. Hasta ahora, las estrategias terapéuticas y la prevención, han tenido poco o ningún éxito. Por lo tanto, pueden darse recomendaciones generales, como cambios en la dieta y en la actividad física, cambios en los esquemas antirretrovirales (reemplazar inhibidores de proteasa por NNRTIs o cambiar d4T por AZT o abacavir) y finalmente el uso de medicamentos metabólicamente activos. En este capítulo se resumen aspectos sobre la patogénesis, el diagnóstico y las opciones de tratamiento para el síndrome de lipodistrofia basados en la bibliografía actual.

Manifestaciones clínicas

La lipodistrofia fue originalmente descrita como una condición caracterizada por la pérdida de grasa subcutánea generalizada o limitada a zonas específicas del cuerpo. Las formas no asociadas al VIH como la lipodistrofia congénita o familiar tienen una muy baja prevalencia. Generalmente estas formas están asociadas con alteraciones metabólicas complejas y son difíciles de tratar. El término “síndrome de lipodistrofia” en la infección por VIH se introdujo debido a una condición médica compleja que incluía una aparente redistribución de grasa anormal, acompañada de alteraciones metabólicas en pacientes que recibían inhibidores de proteasa en su esquema de tratamiento (Carr et al. 1988). Desde entonces, se han incluido en el diagnóstico del síndrome de lipodistrofia otras condiciones como osteopenia e

hiperlactatemia. Pero a pesar de haber transcurrido años desde su primera descripción, aún no existe un consenso para definir este síndrome en pacientes con VIH. Por lo tanto, hasta ahora el diagnóstico de lipodistrofia se basa frecuentemente en una interpretación individual más que en una clasificación evaluada. Finalmente, los cambios en la distribución de grasa deben ser considerados como procesos dinámicos, con aspectos variables y con una intensidad que no va de acuerdo con el tiempo.

La lipodistrofia asociada al VIH incluye alteraciones clínicas y metabólicas. El signo más evidente es la pérdida de grasa subcutánea (lipoatrofia) en la cara (periorbital y temporal) y en las extremidades; esto último en ocasiones dará lugar a la presencia de venas prominentes, que parecerán venas varicosas. La pérdida de grasa periférica puede estar acompañada de una acumulación de grasa visceral, lo que puede ser causa de síntomas gastrointestinales leves. La obesidad visceral, como aspecto particular de la redistribución anormal de grasa, aparece solo en pocos pacientes. En contraste con las primeras descripciones, la acumulación de grasa dorsocervical en pacientes con VIH parece ser mayor si se compara con los grupos control, pero no tienen una prevalencia mayor (Zolopa et al. 2003). Las mujeres infectadas por VIH en ocasiones se quejan de un aumento doloroso de los senos, lo que también se atribuye al síndrome de lipodistrofia. Sigue sin aclararse si la ginecomastia en hombres es un componente del síndrome de lipodistrofia.

Actualmente existen datos que evidencian los principales componentes clínicos: lipoatrofia, adiposidad central y la combinación de ambas, las cuales resultan de diferentes procesos de desarrollo.

Basados en estudios transversales, la prevalencia del síndrome de lipodistrofia se ha estimado entre un 30 y un 50%. Un estudio prospectivo que se realizó en un periodo de 18 meses, mostró una prevalencia de un 17%. La lipodistrofia se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que reciben inhibidores de proteasa, aunque casi todas las combinaciones de fármacos antirretrovirales han sido asociadas con la redistribución de grasa corporal. El riesgo de presentar el síndrome aumenta con la duración del tratamiento, la edad del paciente y el grado de inmunodeficiencia. La lipodistrofia se ha observado durante el tratamiento e incluso durante los estados agudo o crónico de la infección por VIH e incluso después de la profilaxis post-exposicional. Al igual que los adultos, los niños también pueden verse afectados con una redistribución anormal de grasa poco después de haber iniciado o cambiado el tratamiento. La evolución de los componentes clínicos individuales de la lipodistrofia es variable. La pérdida de grasa subcutánea se ha observado durante el tratamiento exclusivo con NRTIs, pero se desarrolla más rápidamente si se combinan NRTIs con inhibidores de proteasa. Los reportes de casos individuales también describen cambios en la composición corporal compatibles con el fenotipo de lipodistrofia en pacientes vírgenes al tratamiento antirretroviral.

Frecuentemente las alteraciones metabólicas complejas se asocian con las alteraciones físicas descritas anteriormente. Estas incluyen resistencia periférica y hepática a la insulina, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, aumento de los ácidos grasos libres (por sus siglas en inglés Free Fatty Acid FFA) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Frecuentemente estas anormalidades metabólicas aparecen antes de que se presente la redistribución de grasa. La prevalencia de la resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa va de un 20% a un 50%, dependiendo del diseño del estudio y de los métodos de medición utilizados. Los pacientes lipodistróficos presentan un alto rango de alteraciones metabólicas. La diabetes es menos frecuente, con una prevalencia de 1 a 6%.

Las hiperlipidemias se observan más frecuentemente como un efecto adverso de la terapia antirretroviral, especialmente en combinaciones con inhibidores de proteasa. Dado que muchos pacientes infectados por VIH ya presentan niveles bajos de HDL, éstos no se reducen aún más con los antirretrovirales. Las hipertrigliceridemias son la principal anormalidad de los lípidos ya sea por sí solas o en combinación con hipercolesterolemias. Los niveles de lípidos generalmente alcanzan una meseta y se mantienen estables después de varias semanas posteriores al inicio o cambio del TAVAA. Todos los inhibidores de proteasa potencialmente dan lugar a hipertrigliceridemia, aunque a distintos grados. Por ejemplo, Agenerase (Amprenavir®) parece asociarse con menor frecuencia a dislipidemias. En contraste, ritonavir (Norvir®) tiene una mayor frecuencia de hipertrigliceridemias en relación a los niveles del mismo. Se han observado incrementos del 200% en los niveles de triglicéridos y de un 30 a 40% en los niveles de colesterol en pacientes en cuyo tratamiento se incluye ritonavir y se ha observado que esto se presenta en muy poco tiempo. Se han hecho observaciones similares en individuos sanos.

Los tratamientos que inducen dislipidemias se caracterizan por un aumento en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) así como en las de muy baja densidad (VLDL). El análisis detallado, revela un incremento en la apolipoproteína B, CIII y E. Se han descrito niveles elevados de lipoproteína (a) en tratamientos con inhibidores de proteasa. Puede haber hipercolesterolemia leve durante el tratamiento con efavirenz (Sustiva®, Stocrin®), pero no son tan frecuentes con nevirapina (Viramune®) o NRTIs. Es importante mencionar que la infección por VIH, por sí sola, se asocia con alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Durante la progresión de la enfermedad, los niveles totales de colesterol y HDL disminuyen y los niveles totales de triglicéridos se elevan. Lo anterior puede ser causa de un incremento en las concentraciones de citocinas (TNFα, IFNγ) y debido a lipogénesis aumentada aunado a una alteración en la eliminación de los triglicéridos postprandiales.

Recientemente se han descrito más signos y síntomas que se asocian al síndrome de lipodistrofia. No se ha evaluado completamente la relación patogénica entre la

redistribución de grasa y los cambios metabólicos. Es necesario que se realicen más estudios para evaluar si otras alteraciones tales como la resequedad de la piel, las uñas enterradas, la necrosis aséptica de la cadera, la osteopenia y la osteonecrosis, se pueden relacionar al síndrome de lipodistrofia o son causados por el tratamiento antirretroviral o incluso por la infección misma.

TAVAA, síndrome de lipodistrofia y riesgo de enfermedades cardiovasculares

La redistribución de grasa, las alteraciones en la glucosa y en el metabolismo de los lípidos simulan el cuadro clínico del "síndrome metabólico" en pacientes VIH-negativos. Esta condición incluye síntomas como adiposidad central, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, hiperlipidemias (LDL alta, Lp(a) hipertrigliceridemia y baja HDL) e hipercoagulopatía. Dado que esta bien establecido el riesgo cardiovascular que resulta de éste síndrome metabólico, existe una preocupación creciente acerca de la potencial relación existente entre el tratamiento y el riesgo de infarto al miocardio en los pacientes infectados por VIH. Además esto está sustentado por reportes de hipertensión arterial en pacientes bajo TAVAA, un alto número de fumadores infectados y altos niveles de activador plasminógeno tisular (tPA) y activador inhibidor-1 de plasminógeno (PAI-1) en pacientes con lipodistrofia.

A pesar de esto, muchos de los estudios retrospectivos relacionados al tema, están inconclusos. Datos recientes de un estudio internacional (D:A:D study) proveen evidencia de que existe un incremento del 27% en el riesgo relativo de infarto al miocardio durante los primeros 7 años de TAVAA (Friis-Moller et al.2003). Es importante mencionar que en este estudio, la edad, el sexo masculino, fumar y el antecedente de enfermedades coronarias conllevan a un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares que el propio TAVAA.

En otros estudios fu utilizado el ultrasonido para medir el grosor de la carótida media o la función endotelial, con el fin de predecir el riesgo cardiovascular. Algunos de estos estudios encontraron resultados que correlacionaron el uso de inhibidores de proteasas (IP) y la presencia de dislipidemias (Currier el al.2003). Es necesario realizar estudios de seguimiento a largo plazo para sustentar estas observaciones preliminares.

Existen pruebas que muestran un aumento importante en el riesgo de presentar enfermedades coronarias durante el uso de TAVAA, pero los beneficios que se tienen en cuanto a la supresión de la replicación viral y una mejoría en la respuesta inmune lo que resulta en una reducción en la morbilidad y en la mortalidad de los pacientes, claramente argumenta que el uso de medicamentos antirretrovirales tiene mayores beneficios que efectos adversos. Obviamente, el antecedente de enfermedades cardiovasculares debe ser considerado ampliamente antes de comenzar o cambiar el tratamiento antirretroviral. El National Colesterol Education Program (NECP) propone recomendaciones para pacientes sanos que pueden ser

aplicadas a pacientes infectados. Claramente se necesitan más estudios clínicos para evaluar si todas estas recomendaciones pueden ser aplicadas para pacientes infectados por VIH y para evaluar el uso de hipolipemiantes en estos pacientes. Existe poca información acerca de la interacción entre los antirretrovirales e hipolipemiantes y la que existe, está basada en estudios piloto, con un número limitado de pacientes. Tanto la preexistencia de enfermedades cardiovasculares como los factores de riesgo asociados a medicamentos tendrán mayor atención debido a una mejoría en la mortalidad y morbilidad de los pacientes, el TAVAA incrementará un factor adicional de riesgo cardiovascular: la edad de los pacientes que son tratados de manera eficaz con antiretrovirales.

Patogénesis

Para comprender mejor la patogénesis de las alteraciones metabólicas complejas, es útil separar individualmente los aspectos del síndrome de lipodistrofia: adipocitos /redistribución de grasa, metabolismo de lípidos y metabolismo de los carbohidratos. Esto es debido a que es muy poco probable que el síndrome de lipodistrofia sea estereotípicamente un síndrome como tal sino una mezcla de aspectos clínicos quizá con causas multifactoriales. Estudios publicados en años recientes proveen evidencias para poder dar dos suposiciones fundamentales: primero, la lipoatrofia y la acumulación de lípidos son el resultado de diversas razones patogénicas. Segundo, los NRTI, NNRTI, PI e incluso los fármacos de cada clase contribuyan con el síndrome de lipodistrofia y a sus diferentes aspectos individuales probablemente debido a distintos mecanismos.

NRTIs y lipodistrofia

Los patrones de redistribución de grasa en pacientes que reciben exclusivamente NRTIs son distintos a los que se observan durante los tratamientos que incluyen PI. La pérdida de grasa periférica es el principal signo que se observa en los pacientes que toman NRTIs, sin embargo pocos estudios clínicos han descrito un mínimo incremento en la grasa abdominal en estos pacientes, lo cual es menor que en aquellos bajo PI. Se ha observado un pequeño incremento en los niveles de triglicéridos, el tratamiento exclusivo con NRTIs parece tener un menor impacto en le metabolismo de los lípidos. La elevación postprandial de los ácidos grasos libres en pacientes con lipodistrofia, junto con experimentos in vitro, llevan a la hipótesis que las terapias que incluyen NRTIs pueden impedir la unión de ácidos grasos a proteínas (FABP), las cuales son responsables de la captura de grasa celular y de su trasporte intracelular. En contraste la adición de estavudina (Zerit®) a un esquema de inhibidores de proteasa no provoca un posterior incremento en los niveles de colesterol total y de triglicéridos.

Se sabe que a largo plazo, los esquemas que incluyen NRTIs pueden causar toxicidad mitocondrial. La manifestación clínica de este efecto adverso presenta síntomas como esteatosis hepática, hiperlactatemia severa y polineuropatías. Como

explicación a éstos síntomas, fue propuesta la "hipótesis pol-g" la cual posteriormente se amplió, con el fin de demostrar la lipoatrofia de pacientes bajo NRTIs(Brinkmann et al. 1999). Para mantener un adecuado nivel bioenergético de la función celular, todas las células metabólicamente activas dependen de una síntesis de DNA mitocondrial mediado por una polimerasa g. La mitocondria requiere un constante suministro de nucleósidos para este proceso. La DNA-g polimerasa mitocondrial retiene al DNA –al igual que el RNA- dependiente de la actividad de la DNA polimerasa. La última, quizá sea responsable de la actividad de la transcriptasa reversa del VIH y por lo tanto tenga suceptibilidad al interaccionar con los NRTIs.

Datos experimentales revelan que para la recaptura de los NRTIs en la mitocondria, su subsiguiente fosforilación y su incorporación al DNA, se necesitan ciertos requerimientos farmacodinámicos. Estos requerimientos que incluyen la actividad de timidin cinasa, transporte específico de desoxinucleótido de la membrana de la mitocondria y otros, son aparentemente diferentes para zidovudina (Retrovir®) y para estavudina (Zerit®) lo que explica la prevalente asociación entre lipoatrofia y un esquema con estavudina.

Los mecanismos que se postularon para explicar la disfunción mitocondrial inducida por los NRTIs consisten en inhibición competitiva, incorporación del mtDNA lo que resulta en depleción del mtDNA, deterioro de las enzimas mitocondriales, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e inducción de apoptosis. La depleción del mtDNA y los cambios estructurales en la mitocondria, incrementan la velocidad de apoptosis en los adipocitos subcutáneos, lo cual se ha confirmado por varios estudios. A pesar de la asociación experimental que existe entre la toxicidad mitocondrial y el tejido adiposo como un potencial órgano blanco, el grado en el que el daño mitocondrial contribuye a la distribución anormal de la grasa se encuentra todavía en debate. En contraste, se cree ampliamente que el daño mitocondrial es el responsable de otros efectos adversos relacionados a NRTIs tales como miopatías, hiperlactatemia, esteatosis microvesicular y esteatohepatitis con acidosis láctica.

Inhibidores de proteasa y lipodistrofia

La mayoría de las alteraciones metabólicas del síndrome de lipodistrofia se atribuyen a los inhibidores de proteasa. Varios estudios han reportado un incremento en los niveles totales de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL), acompañados por un incremento en los niveles de LDL después de iniciar tratamiento con inhibidores de proteasa (Walli et al. 1998). Por el contrario, éstos parámetros mejoraron en la mayoría de los estudios en los que se cambiaron los PIs por abacavir (Ziagen®) o nevirapina (Viramune®). Los cambios hiperlipídicos se asocian frecuentemente con hiperinsulinemia y/o resistencia a la insulina.

Basándose en estudios in vitro, se ha propuesto que los inhibidores de proteasa como saquinavir (Invirase® / Fortovase®), indinavir (Crixivan®) y ritonavir (Norvir®) son capaces de inhibir la degradación proteosomal de la apolipoproteína B lo que da lugar a una acumulación intracelular de esta lipoproteína y a liberación excesiva en respuesta de los ácidos grasos libres (Liang et al. 2001). Otros autores han demostrado utilizando isótopos estables in vivo, un incremento dramático en el recambio de ácidos grasos libres junto con un incremento en la lipólisis y eliminación disminuida de VLDL y quilomicrones (Secar et al. 2002). Estas circunstancias apuntan hacia un metabolismo lipídico, mediado por insulina postprandial, inadecuado si se toma en cuenta que la insulina en condiciones normales inhibe la lipólisis por un lado y por otro incrementa la recaptura de los ácidos grasos libres, la síntesis de triglicéridos y la oxidación de grasas a favor de la oxidación de la glucosa. Sigue sin aclararse si la acción impedida de la insulina eventualmente da lugar a dislipidemias o si la hiperlipidemia es la responsable de la reducción de la función de la insulina y de la resistencia periférica de la misma.

Presuntamente ambos mecanismos son importantes dado que algunos inhibidores de proteasa (ejemplo, indinavir) han mostrado que inducen resistencia a la insulina sin que ocurran cambios en el metabolismo de los lípidos, después de ser administrados por poco tiempo (Noor et al 2001, Noor et al. 2002). Mientras que otros inhibidores de proteasa (como ritonavir) han demostrado que causan principalmente hiperlipidemias sin grandes cambios en el metabolismo de la glucosa (Purnell et al. 2000). Sin embargo, todavía falta realizar estudios clínicos comparativos para encontrar una asociación entre los diferentes inhibidores de proteasa y la resistencia a la insulina.

Se puede especular que las alteraciones de los lípidos y en particular el aumento en los niveles de ácidos grasos libres contribuyen importantemente a la resistencia a la insulina, tanto central como perfiférica, del músculo esquelético y del hígado quizá debido a un incremento en el almacenamiento de los lípidos en éstos órganos (Gan et al. 2002). Dada esta hipótesis, la adiposidad visceral puede reflejar la adaptación del cuerpo en respuesta al incremento en las concentraciones de ácidos grasos libres en esfuerzo por minimizar el daño lipotóxico a otros órganos.

Varios experimentos in vitro indican que casi todos los inhibidores de proteasa pueden causar resistencia a la insulina en los adipocitos. La administración a corto plazo de indinavir, causó un estado agudo y reversible de resistencia insulina periférica en voluntarios sanos, lo que fue determinado con un clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Estos efectos son causados principalmente por la inhibición del trasporte de glucosa mediado por GLUT-4, el transportador principal involucrado en en la captura de glucosa celular mediada por insulina, en humanos (Murata et al. 2002). En algunos pacientes con lipodistrofia se presenta una alteración adicional de la fosforilación de la glucosa, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina (Behrens et al. 2002). Esto puede deberse a una alteración en la supresión de la lipólisis mediada por insulina y consecuentemente un incremento en los niveles de

ácidos grasos libres (Behrens et al. 2002, van der Valk et al. 2002). La resistencia periférica a la insulina puede contribuir al incremento en el gasto energético.

Indinavir también puede inducir resistencia a la insulina al inhibir la translocación, el procesamiento o la fosforilación de la proteína de unión al elemento regulador del esterol 1c (SREBP-1c) (Caron et al.2001, Bastard et al. 2002). SREBP-1 ya sea directamente o por la vía del receptor g activado proliferador del peroxisoma (PPARg), regula la captura y síntesis de los ácidos grasos libres, la diferenciación y maduración de los adipocitos y la captura de glucosa por los adipocitos. De manera similar, se ha propuesto que la función de esos factores se altera en las formas congénitas de lipodistrofia.

Diagnóstico

Tanto la falta de una definición formal como la incertidumbre acerca de la patogénesis y las posibles consecuencias a largo plazo, dan lugar a una discusión continua acerca de las guías para el manejo de los pacientes que presentan síndrome de lipodistrofia y sus anormalidades metabólicas. Fuera de estudios clínicos, el diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos aparentes y en los referidos por el paciente. Esto parece suficiente para una evaluación clínica de rutina especialmente cuando los cambios en la composición corporal, se desarrollan de manera rápida y grave. Para investigaciones clínicas, especialmente en estudios epidemiológicos de intervención, se requieren mediciones más confiables. Hasta ahora, no existen técnicas que demuestren suficiente sensibilidad, especificidad o valores predictivos para hacer un diagnóstico definitivo del síndrome de lipodistrofia en pacientes con VIH y así poder comparar los resultados con una población "normal". Hasta ahora se ha utilizado con frecuencia la definición propuesta por Carr et al. (1999), Tabla 1. Un estudio reciente multicéntrico desarrolló una definición objetiva y que ha sido aplicada ampliamente, incluye sexo, edad, duración de la infección por VIH, etapa de la enfermedad, relación cintura-cadera, anion gap, colesterol HDL sérico, la relación entre la grasa periférica y la del tronco, porcentaje de grasa en las piernas y la relación entre la grasa intra y extra-abdominal. Si se utilizan estos parámetros , el diagnóstico de la lipodistrofia podría tener un 79% de sensibiliadad y un 80% de especificidad. A pesar de que este modelo se utiliza principalmente en investigación y contiene datos detallados acerca de la composición corporal, otros modelos y sistemas de evaluación, que utilizan solo datos clínicos y metabólicos, han dado buenos resultados (para más información ver: http://www.med.unsw.edu.au/nchecr)

Tabla 1. Posibles signos y síntomas asociados al síndrome de lipodistrofia asociado a VIH
(de acuerdo a Carr et al. 1999)
Debe ser completada toda la lista de requerimientos de A - D, deben presentar al menos una condición de A y B.

A Uno o más síntomas (referido por el paciente, EF) que hayan ocurrido desde que inició TAVAA: Pérdida de grasa subcutánea periférica (cara, brazos, piernas) Adiposidad central (abdomen, grasa dorsocervical, aumento de los senos en mujeres)
B uno o más cambios metabólicos desde que comenzó TAVAA triglicéridos en ayuno >200 mg/dl (5,3 mmol/l) colesterol en ayuno >200mg/dl (2,2 mml/l) Péptido C en ayuno >7,5 ng/ml (2,5nmol/l) alteraciones en el metabolismo de la glucosa glucosa en ayuno 110-126 mg/dl (6,1-7,0 mmol/l) intolerancia a la glucosa 140-200 mg/dl (7,8-11,1 mmol/l) Diabetes mellitus: glucosa en ayunas > 126 mg/dl (7,0 mmol/l, después de 2 horas > 200 mg/dl (11,1 mmool/l) 5. Hiperlactatemia < 2.1 mmol/l
C Ninguna enfermedad oportunista que defina SIDA en los últimos 3 meses
D Sin tratamiento actual con esteroides o inmunomoduladores.

A pesar de las limitaciones individuales, existen varias técnicas para medir la distribución de grasa por regiones como DEXA, tomografía computada (TC), resonancia magnética (MRI) y ultrasonido. Las mediciones antropométricas son seguras, prácticas, baratas y más fáciles de realizar que otras técnicas. La circunferencia de la cintura por si sola así como el diámetro sagital son más sensibles y más específicas que la relación cintura-cadera. Las mediciones repetidas de los pliegues subcutáneos pueden ser útiles para llevar un monitoreo a largo plazo, aunque se necesita que sea una persona experimentada la que las realice.

Las principales técnicas de imagen (MRI, CT, DEXA) diferencian tejidos según su densidad. Se realizan cortes simples del abdomen y de las extremidades (tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral) y se han utilizado reconstrucciones tridimensionales más complejas para calcular la grasa por regiones o total. Algunas de las limitaciones de éstos métodos son el costo así como la disponibilidad y exposición a la radiación (CT). Consecuentemente, CT y MRI deben ser consideradas en la práctica clínica de rutina solo para ciertos pacientes (dx. diferencial entre procesos malignos e infecciones). DEXA se utiliza para examinar la grasa apendicular, que principalmente se compone de tejido adiposo subcutáneo y ha sido utilizada en estudios epidemiológicos. Tanto el tejido adiposo subcutáneo como el tejido adiposo visceral, no pueden ser identificados por DEXA, lo que limita la evaluación de los cambios en la grasa del tronco. Las mediciones específicas de compartimientos adiposos, tomadas por ultrasonido, que incluyen los de la cara, se

han aplicado muy poco en pacientes con VIH y requieren de investigadores experimentados. El análisis por bioimpedancia eléctrica estima la composición corporal total y no se recomienda para mediciones de distribución de grasa anormal.

Rutinariamente se deben de realizar cuestionarios y exámenes para identificar riesgos de enfermedades cardiovasculares tales como fumar, hipertensión, adiposidad, diabetes tipo 2 y antecedentes heredo-familiares. Para una valoración de lípidos se recomienda obtener las muestras de sangre después de 8 horas de ayuno. Se deben de tomar, colesterol total y triglicéridos, junto con colesterol LDL y HDL antes y después de que se inicia o se cambia el tratamiento y se debe de repetir cada 3 a 6 meses al igual que la glucosa en ayuno. La prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés Oral Glucose Tolerance Test) es un instrumento confiable y preciso para evaluar la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Un OGTT puede ser indicado para pacientes con sospecha de resistencia a la insulina y para pacientes obesos (IMC >27 kg/m^2), si se tiene antecedente de diabetes gestacional y niveles de glucosa en ayuno de 110 a 126 mg/dl (intolerancia a la glucosa en ayuno). Una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa o un clamp hiperinsulinémico-euglicémico solo son factibles en estudios clínicos. El diagnóstico de la diabetes se basa en niveles de glucosa en ayuno >126 mg/dl, niveles de glucosa >200 mg/dl independientes de estado ayuno o después de dos horas de niveles de glucosa en OGTT con más de 200 mg/dl. Se deben considerar factores adicionales que pueden llevar al desarrollo de hiperlipidemias y/o resistencia a la insulina tales como consumo de alcohol, disfunción tiroidea, enfermedades hepáticas o renales, hipogonadismo, uso de medicamentos como esteroides, b-bloqueadores, tiazidas etc.

Tratamiento

Hasta ahora la mayoría de los intentos para mejorar o incluso para revertir la distribución anormal de grasa que se basan en la modificación del tratamiento antirretroviral han mostrado poco éxito. En particular, la pérdida de grasa periférica parece ser resistente a la mayoría de las intervenciones terapéuticas. Parece ser que los componentes metabólicos del síndrome son más fáciles de mejorar (tabla 2).

Tabla 2. Opciones terapéuticas asociadas a lipodistrofia por VIH y complicaciones metabólicas relacionadas

Cambios en el estilo de vida (reducción de grasas saturadas y colesterol en la dieta, aumento de la actividad física, dejar de fumar);
Cambio de TAVAA (reemplazar IP y estavudina (Zerit®))
Estatinas (ej. Atorvastatin (Sortis®) pravastatina (Pravasina®))
Fibratos (Gemfibrozil (Gevilon® o Bezafibrato (Cedur®))
Metfomin (Glucofage®)
Hormona de crecimiento recombinante (Serostim®)
Intervención quirúrgica

Sin embargo, los beneficios clínicos de la disminución de lípidos o de la terapia insulino-sensible en los pacientes VIH con lipodistrofia continuan sin ser totalmente demostrados. Por el hecho de que el riesgo cardiovascular se ve potencialmente incrementado con la mayoría de los tratamientos antirretrovirales, un grupo de la American AIDS Clinical Trial Group (ACTG) publicó algunas recomndaciones basadas en el programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) para la prevención primaria y secundaria de las enfermedades coronarias en pacientes seronegativos (Tabla 3). Después de esto se publicaron recomendaciones más detalladas por la Sociedad Internacional del SIDA (International AIDS Society-USA Panel) mediante una guia de manejo para el personal involucrado en el cuidado de pacientes con VIH. Sin embargo, estas son solamente recomendaciones preliminares debido al número de pacientes, tiempo y duración de los estudios clínicos en los que se basaron.

Tabla 3. recomendaciones preliminares para las dislipidemias asociadas a TAVAA.

Recomendaciones Clasif de riesgo	LDL esperada	dieta si LDL	hipolipemiante si LDL
Sin diabetes, sin CC			
< 2 FR	<160mg/dl	≥ 160mg/dl	≥ 190mgdl
≥ 2 FR	<130mg/dl	≥ 130mg/dl	≥ 160mg/dl
CC	<100mg/dl	≥ 100mg/dl	≥ 130mg/dl
Diabetes mellitus			
Sin CC, sin FR	<100mg/dl	> 100mg/dl	≥ 130mg/dl
CC o FR	<100mg/dl	> 100mg/dl	> 100mg/dl

CC: cardiopatia coronaria, FR: factor de riesgo para CC.
Edad (masculino ≥45años, femenino ≥55años o menopausia prematura sin terapia de reemplazo hormonal, antecedente familiar para CC prematura (en parientes de primer grado < 55años y parientes femeninos de primer grado < 65 años), fumar, hipertensión (TA ≥140/90mmHg o bajo tx antihipertensivo) HDL < 40mg/dl (1.0mmol/l). Si colesterol HDL es mayor a 60 mg/dl (1.6mmol/l),, restar un factor de riesgo del total (Adaptado de Dubé et al. 2000 y Schambelan et al. 2002).

Cambios en el estilo de vida

Las intervenciones dietéticas son aceptadas comúnmente como una primera opción terapéutica en pacientes con hiperlipidemias, especialmente con hipertrigliceridemias. Siempre que sea posible, se debe restringir el consumo total de de grasa a 25-35% del total del consumo de energía, en conjunto con hipolipemiantes. Se debe consultar a profesionales en nutrición y al personal de salud especializado en el manejo de pacientes infectados por VIH. Los pacientes que presenten hipertrigliceridemia grave (>1000 mg/dl) deben de llevar una dieta baja en grasa, evitar el consumo de alcohol con el fin de reducir el riesgo de pancreatitis especialmente si existen antecedentes familiares o medicamentos que puedan incrementar el riesgo.

El realizar ejercicio regularmente puede ser benéfico, no sólo en cuanto a los triglicéridos y a la resistencia a la insulina sino incluso en cuanto a la redistribución de grasa, por lo que debe ser considerado en la mayoría de los pacientes infectados por VIH. Todos los pacientes deben dejar de fumar para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Intervenciones específicas

Dado que a los PI se les atribuyen la mayoría de los efectos adversos, se han realizado numerosos intentos para sustituirlos por otros medicamentos como nevirapina, efavirenz o abacavir. Incluso, algunos estudios han demostrado mejoría, pero no la normalización de los niveles de lípidos séricos y/o de la resistencia en muchos pacientes. Sin embargo, no se ha visto que los cambios que se atribuyen a la lipodistrofia mejoren clínicamente, a pesar de que ciertas técnicas de imagen muestran una recuperación mínima. Bajo estrictos criterios de inclusión y condiciones del estudio, muchos pacientes mantienen una completa supresión viral después de TAVAA, pero no todos éstos estudios incluyen grupos control que no hayan tenido cambios en su terapia antirretroviral. La mayoría de los cambios metabólicos se han observado al cambiar los PI por nevirapina o abacavir. Esta opción no siempre es la más adecuada y el beneficio clínico de una supresión viral eficiente y una mejoría en la respuesta inmune debe ser considerado al analizar el historial de medicamentos, la carga viral actual y las mutaciones asociadas a resistencia. Cuando las opciones son limitadas, los medicamentos antirretrovirales que pueden elevar los lípidos, no deben ser evitados por miedo a que se presenten alteraciones en el metabolismo de los lípidos.

Los hipolipemiantes deben ser considerados para el tratamiento de hipertrigliceridemias severas, niveles elevados de LDL o ambos. Los inhibidores de HMG-CoA reductasa se han utilizado exitosamente en combinación con modificaciones en la dieta en pacientes con VIH que tengan colesterol y LDL elevados. Muchas estatinas (así como itraconazol, eritromicina, dialtiazem etc.) comparten la misma ruta metabólica que los PI (sistema citocromo P4503A4), por lo que pueden llevar a efectos adversos adicionales debido a que incrementan los niveles de estatinas en plasma, lo que puede ocasionar toxicidad hepática o muscular. Basados en estudios clínicos, limitados a farmacocinética, la atorvastastatina (Sortis®) y pravastatina (Pravasina®) administradas de 20 a 40 mg una vez al día, son los agentes preferidos, para un cuidadoso monitoreo del TAVAA en pacientes con VIH. Lovastatina (Mevinacor®) y simvastatina (Zocor®) deben ser evitados, debido a su potente interacción con los PI.

Los fribratos como gemfibrozil o fenofibrato son particularmente efectivos para disminuir los niveles de triglicéridos y deben ser considerados en pacientes con hipertrigliceridemias severas (>1000 mg/dl). Los fibratos tienen efecto extra sobre la actividad de la lipoprotein lipasa y por tanto pueden disminuir los niveles de LDL.

A pesar de su potente efecto sinergístico , la co-administración fibratos y estatinas en pacientes con TAVAA, debe ser utilizada cuidadosamente en ciertos pacientes, ya que ambos pueden causar rabdomiolisis. Se puede iniciar el tratamiento con una estatina, seguido por fibratos después de 4 meses, si la respuesta es subóptima y si se requiere intensificar el tratamiento. El ácido nicotínico se ha utilizado para mejorar la hiperlipidemia secundaria al TAVAA, pero incrementa la resistencia periférica a la insulina, por lo que no se recomienda para pacientes con VIH que reciben TAVAA. Finalmente se debe mencionar que se desconocen los efectos a largo plazo de los hipolipemiantes y su impacto en enfermedades cardiovasculares en pacientes con VIH y con hipertrigliceridemias moderadas o severas.

Se ha evaluado el impacto del metformin para el tratamiento del síndrome de lipodistrofia. Algunos estudios muestran un efecto positivo en los parámetros de resistencia a la insulina y una potente reducción de la grasa intraabdominal (e incluso la subcutánea) a pesar de que no son clínicamente evidentes. Las tiazolidinedionas como la rosiglitazona (Avandia®) o pioglitazona (Actos®), muestran una mejoría en la sensibilidad de insulina, estimulando el PPAR y otros mecanismos. La rosiglitazona se ha utilizado exitosamente para el tratamiento de la distribución anormal de grasa en lipodistrofias genéticas. Los estudios preliminares en pacientes con VIH, muestran sólo una mínima mejoría en la distribución anormal de grasa pero incrementan la sensibilidad a la insulina.

Se ha demostrado, en estudios pequeños, que la hormona de crecimiento recombinante (Serostim®) a dosis de 6 mg/d s.c., en un periodo de 8 a 12 semanas, reduce exitosamente la acumulación de grasa visceral. Desafortunadamente esto desaparece al suspender el tratamiento con hormona del crecimiento. No se han realizado estudios con dosis menores a la mencionada anteriormente. Los efectos adversos relacionados con la hormona del crecimiento incluyen artralgias, edema periférico, resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia.

Han sido exitosas las intervenciones quirúrgicas con liposucción para el tratamiento de la hipertrofia local de la grasa, aunque parece estar asociado con el riesgo de infecciones y la posible recurrencia de acumulación de grasa. Para el tratamiento de la lipoatrofia facial, se pueden inyectar localmente dosis de ácido poli-L-láctico y el uso de grasa autóloga, los cuales han sido eficaces en un limitado número de pacientes. (Valantin et al. 2003, Lafaurie M et al. 2003). Se requieren de estudios a largo plazo para evaluar el efecto de éstos métodos.

BIBLIOGRAFIA

Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adi-pose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. Lancet 2002; 359(9311):1026-1031.

Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Korner T, Stoll M, Schmidt RE. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. AIDS 1999; 13:F63-70.

Behrens GM, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection: what is it, what causes it and how can it be managed? Drug Saf 2000; 23:57-76.

Behrens GMN, Boerner A-R, Weber K, v d Hoff J, Ockenga J, Brabant G, Schmidt RE. Impaird glucose phosphorylation and transport in skeletal muscle causes insulin resistance in HIV-1 infected patients with lipodystrophy. J Clin Invest 2002; 110:1319-1327.

Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA,Reiss, P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999;354:1112-1115.

Caron M, Auclair M, Vigouroux C, Glorian M, Forest C, Capeau J. The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element- binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insu-lin resistance. Diabetes 2001; 50(6):1378-1388.

Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. Lancet 2003;361:726-35

Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, Cooper DA. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 1998; 12:F51-8.

Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia,and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 1999; 353:2093-9.

Currier J, Kendall M, Henry K, Torriani F, Storey S, Shikuma C, Mickelberg K, Alston B, Basar M, Zackin R, Hodis H. Carotid intima-media thickness in HIV-infected
and uninfected adults: ACTG 5078. Abtracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 131.

Dube MP, Sprecher D, Henry WK, Aberg JA, Torriani FJ, Hodis HN, Schouten J, Levin J, Myers G, Zackin R, Nevin T, Currier JS. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Clin Infect Dis 2000; 31:1216-24.

Friis-Møller N, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr W, Reiss P, DabisF, Morfeld L, De Witt S, Pradier C, Calvo G, Law M, Kirk O, Sabin C, Lundgren JD. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarc-tion: the D:A:D study. Abtracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 130.
Gan SK, Samaras K, Thompson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict distur-bance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy.Diabetes 2002;51:3163-9.
John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syn-drome. Antivir Ther 2001;6:9-20.
Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Finel H, Porcher R, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with injections of polylactic acid in HIV-infected patients. Abtracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 720
Liang J-S, Distler O, Cooper DA, Jamil H, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Struley SL. HIV protease inhibitors protect apolipoprotein B from degradation by the proteasome: A potential mechanism for protease inhibitor-induced hyperlpi-demia.
Nat Med 2001; 7:1327-1331
Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleo-side analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000; 14:1309-16.
Meininger G, Hadigan C, Laposata M, Brown J, Rabe J, Louca J et al. Elevated concentrations of free fatty acids are associated with increased insulin response to standard glucose challenge in human immunodeficiency virus-infected sub-jects with fat redistribution. Metabolism 2002; 51(2):260-266.
Murata H, Hruz PW, Mueckler M. Indinavir inhibits the glucose transporter iso-form Glut4 at physiologic concentrations. AIDS 2002; 16(6):859-863.
Nolan D, John M, Mallal S. Antiretoviral therapy and the lipodystrophy syn-drome, part 2: concepts in aetiopathogenesis. Antivir Ther 2001; 6:145-60.
Noor MA, Lo JC , Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001; 15(7):F11-F18.
Noor MA, Seneviratne T, Aweeka FT, Lo JC, Schwarz JM, Mulligan K et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a ran-domized,
placebo-controlled study. AIDS 2002; 16(5):F1-F8.
Purnell JQ, Zambon A, Knopp RH, Pizzuti DJ, Achari R, Leonard JM et al. Ef-fect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. AIDS 2000; 14(1):51-57.
Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R, Lang JM, Gastaut JA, Touraine JL. Fat distribution evaluated by computed to-mography
and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral

therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS. 2000; 14:37-49.
Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dube MP, Gerber JG, Grin-spoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Mulligan K, Powderly WG, Saag MS. Man-agement of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS-Society-USA panel. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31:257-275.
Sekhar RV, Jahoor F, White AC, Pownall HJ, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, Sharma M, Reeds PJ, Balasubramanyam A. Metabolic basis of HIV-lipodystrophy syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002;283:E332-7.
Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fillâ) in the correction of facial lipoatrophy in HIV—infected patients (VEGA study): results at 72 weeks. Abtracts of the 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 719
van der Valk M, Bisschop PH, Romijn JA, Ackermans MT, Lange JM, Endert E et al. Lipodystrophy in HIV-1-positive patients is associated with insulin resis-tance in multiple metabolic pathways. AIDS 2001; 15(16):2093-2100.
Walli R, Herfort O, Michl GM, Demant T, Jager H, Dieterle C et al. Treatment with protease inhibitors associated with peripheral insulin resistance and im-paired oral glucose tolerance in HIV-1-infected patients . AIDS 1998; 12(15):F167-F173.
Zolopa A, Benson C, Bacchetti P, Tien PC, Grunfeld C. Buffalo hump in men with HIV infection: larger, but not more common. Abtracts of the 10th Confer-ence on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003, Feb 10-14, abstract 734.

Capítulo 6: Pruebas de resistencia de VIH

Eva Wolf
Traducción Dr. Joaquín A. Zúñiga Ramos

El desarrollo de cepas virales resistentes es una de las principales rezones de falla al tratamiento antiretroviral. Si existe resistencia a diferentes clases de fármacos, se reduce el número de esquemas terapéuticos alternativos y el éxito virológico de los esquemas de rescate puede ser efímero.

El rápido desarrollo de variantes virales resistentes se debe a la elevada tasa de replicación del VIH (cada día se producen aproximadamente 120 millones de nuevas partículas virales) (Perelson et al. 1996) además de la alta tasa de error de la enzima transcriptasa reversa. Esto condiciona a una elevada tasa de mutación en el genoma viral y por lo tanto la producción constante de nuevas cepas virales, aún en ausencia de tratamiento. Las cepas resistentes son seleccionadas y se convierten en la especie dominante en presencia de los fármacos antiretrovirales (Drake et al. 1993).

Pruebas para determinación de resistencia.

Hay dos ensayos establecidos para medir la resistencia o sensibilidad del VIH a los fármacos antiretrovirales, el genotipo viral y la prueba de resistencia fenotípica.
Ambos ensayos están disponibles comercialmente (pruebas genotípicas, por ejemplo: HIV-1 TrueGene™, *Visible Genetics;* ViroSeq™; *Applied Biosystems*; ViroGene™ *LabCorp/Virco*; GenoSure™, *LabCorp*; GENChec™, *Virco;* GeneSeq™, *Virologic*; Inno-Lipa®, *Bayer*. Pruebas de resistencia fenotípica, por ejemplo: Antivirogram®, *Virco*; PhenoSense™, *ViroLogic;* Phenoscript™, *VIRalliance*).
El costo depende del laboratorio y del tipo de prueba, pero se encuentra en un rango de 350 a 500 Euros para genotipo y aproximadamente el doble para fenotipo. La limitante de estos métodos es que se necesita una cantidad mínima de carga viral. Con una carga viral menor a 1000 copias/mL la realización de estas pruebas es difícil.

Fenotipo

Las pruebas de resistencia fenotípica implican la cuantificación directa de la sensibilidad al fármaco. La replicación del virus se mide en cultivos celulares bajo presión selectiva, que consiste en incrementar la concentración del fármaco y los resultados son comparados en relación con el virus silvestre. Las concentraciones del fármaco se expresan como valores del 50 % de concentración inhibitoria (IC_{50}).

La IC_{50} es la concentración del fármaco requerida para inhibir la replicación viral en un 50 %. La sensibilidad del virus se expresa como el IC_{50} comparado con el llamado valor de corte. El valor de corte indica por que factor el IC_{50} de un asilado viral, puede ser mayor, comparado con el virus silvestre, clasificado como sensible. La determinación del valor de corte es crucial para la interpretación de los resultados de resistencia fenotípica.

Actualmente se utilizan tres diferentes valores de corte. El valor de corte *técnico*, es una medida de la variabilidad metodológica del ensayo y es 2.5 veces más del IC_{50}. El valor de corte *biológico*, por ejemplo el valor comparativo en un antivirograma, que incluye la variabilidad inter-individuo de aislados virales de pacientes con VIH vírgenes a tratamiento y es ligeramente mayor que el punto de corte técnico. El punto de corte *clínico* indica hasta que niveles de éxito virológico IC_{50} puede esperarse. Las pruebas de fenotipo viral tienen varias desventajas entre ellas su elevado costo y la complejidad metodológica.

Genotipo

Los ensayos genotípicos están basados en el análisis de mutaciones asociadas con resistencia. Estas mutaciones son determinadas por secuenciación directa del genoma del VIH o por hibridación con oligonucleótidos específicos para el virus silvestre o mutante. Las pruebas genotípicas solamente detectan mutantes virales que conforman el 20 o 30 % del total de la población viral y proporciona una medida indirecta de resistencia a fármacos. Las mutaciones asociadas con sensibilidad reducida a fármacos anti-VIH están bien caracterizadas, pero el alto número de diferentes patrones de resistencia que podrían contener mutaciones compensatorias, las cuales provocan que la determinación del grado de resistencia a un fármaco en particular, sea difícil. El análisis de los patrones de resistencia genotípica se basa en la correlación entre el genotipo y fenotipo. Algunos datos obtenidos de estudios *in vitro*, observaciones clínicas y pruebas por duplicado en los cuales las mutaciones genotípicas detectadas fueron investigadas para resistencia fenotípica han sido una fuente de información importante.

Algunas de las bases de datos más completas para los perfiles de resistencia y sistemas de interpretación se encuentran disponibles en forma gratuita en los siguientes sitios de internet:

Stanford-Database: http://hiv.net/link.php?id=24;
Los Alamos-Database: http://hiv.net/link.php?id=25;
geno2pheno (Arevir): http://hiv.net/link.php?id=26.

Los proveedores comerciales de pruebas de resistencia también proporcionan guías e interpretación en sus sistemas (ej: Virtual Phenotype™, *Virco*; TruGene™, *Visible Genetics*; Retrogram™, *Virology Networks*).

La discusión acerca de resistencia genotípica en este capítulo esta enfocada a la secuenciación de la transcriptasa inversa y proteasa y a los patrones de resistencia que surgen bajo el tratamiento.

Antecedentes

Dentro de la secuencia de nucleótidos del genoma del VIH, un grupo de tres nucleótidos, denominado codón, define a un aminoácido en particular en la secuencia de una proteína. Las mutaciones de resistencia se describen utilizando un número que denota la posición del codón relevante y dos letras. La letra que precede al número corresponde al aminoácido especificado en ese codón en el virus silvestre y la letra después del número describe el aminoácido que es producido por el codón mutado.

Mecanismos de Resistencia

NRTIs: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos son pro-fármacos y solo son eficaces después de ser convertidos a trifosfatos. Los análogos de nucleótidos requieren solamente dos de tres pasos de fosforilación. Los NRTIs fosforilados compiten con los dNTPs (trifosfatos de desoxinucleótidos) que se encuentran presentes en forma natural. La incorporación de un NRTI fosforilado dentro de la cadena de DNA proviral durante su elongación provoca la interrupción de dicha cadena de DNA. Hay dos principales mecanismos bioquímicos que provocan la resistencia a NRTIs (De Mendoza et al 2002). Inhibición estérica que es causada por mutaciones que permiten a la transcriptasa reversa reconocer diferencias entre los NRTIs y los dNTPs. La incorporación de NRTIs es entonces desplazada y la incorporación de dNTPs se ve favorecida (p ej: con la mutación M184V; Naeger 2001) promoviendo entonces la generación de nuevas cadenas de DNA proviral. La fosforólisis vía ATP (trifosfato de adenosina) o pirofosfato induce la eliminación de NRTIs ya incorporados en la cadena de DNA en formación. Este fenómeno se observa con la presencia de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q (Meyer et al. 2000). La fosforólisis conduce a la resistencia cruzada entre NRTIs, el grado de esta resistencia varía en cuanto a cada sustancia (AZT, d4T > ABC > ddC, ddI > 3TC).

PIs: La resistencia a inhibidores de proteasa (PIs), se desarrolla generalmente de forma lenta, cuando varias mutaciones se acumulan, esto se conoce como la barrera genética. Para los PI debe distinguirse entre mutaciones primarias y secundarias. Las mutaciones primarias están localizadas dentro del sitio activo de la enzima blanco, la proteasa del VIH, estas mutaciones reducen la capacidad de un inhibidor de proteasa de unirse a la enzima. Estas mutaciones también inducen una baja actividad de la proteasa. Las mutaciones secundarias están localizadas fuera del sitio activo y ocurren con frecuencia después de la aparición de mutaciones

primarias, dando como resultado resistencia fenotípica. Las mutaciones secundarias compensan para la reducción de la replicación viral causada por las mutaciones primarias. Sin embargo, la diferenciación de las mutaciones primarias y secundarias provee de una estimación aproximada del grado de resistencia.

Transmisión de cepas de VIH resistentes.

Aún se desconoce la verdadera relevancia clínica de las mutaciones que se encuentran presentes al inicio del tratamiento. En un estudio retrospectivo de 115 pacientes, no se observó resistencia fenotípica a PIs. En la resistencia fenotípica a NNRTI, se encontró que el 10 % de los pacientes tuvo resistencia a nevirapina, 25 % a delavirdina y 4 % a efavirenz. Menos del 1 % de los pacientes tuvo resistencia a NRTIs. El 13 % de los pacientes recibieron un fármaco antiviral , dentro de un esquema inicial, el cual mostró una baja actividad (Miller et al 1999a).
En un estudio retrospectivo de 34 pacientes seropositivos, vírgenes a tratamiento, no se pudo confirmar el efecto negativo de las mutaciones preexistentes en el éxito del tratamiento antiretroviral. (Balotta et al. 1999).

Estudios clínicos

La relevancia clínica de la prueba de resistencia genotípica (Durant et al. 1999 Baxter et al. 1999, Tural et al. 2001) como fenotípica (Coen et al. 2000) antes del cambio del esquema terapéutico, se ha demostrado en varios estudios prospectivos y controlados. Se sabe que los pacientes tratados por médicos que reciben información de las mutaciones existentes antes del cambio del esquema terapéutico, muestran con mayor frecuencia descensos significativos en la carga viral en relación a pacientes en quienes el tratamiento fue cambiado sin conocimiento del perfil de resistencia.

Interpretación de perfil de resistencia genotípica.

NRTI s

Para varios NRTIs como lamivudina y para NNRTIs, se puede desarrollar un alto grado de resistencia con la presencia de una sola mutación (Havlir et al. 1996, Schuurman et al. 1995). Por esta razón, dichos fármacos deberán se utilizados en esquemas con alta eficacia. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de cinco estudios de gran tamaño, el resultado total del tratamiento no mostró ser inferior en presencia de la mutación específica para lamivudina M184V. Esto podría ser explicado por que la mutación M184V conduce a una reducción en la replicación viral (Sharma et al.1999). En la monoterapia con lamivudina, después de 52 semanas, la carga viral permanece a 0.5 log debajo de los niveles iniciales a pesar

del desarrollo temprano de la mutación M184V (Eron et al. 1995). El término mutaciones de análogos de timidina (TAMs), es relativamente nuevo. Se conocen varias mutaciones TAMs, entre ellas: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y y K219Q, que inicialmente se observaron en la terapia con zidovudina (Larder et al. 1989). Ahora se sabe que esas mutaciones pueden ser seleccionadas también por estavudina (Loveday et al. 1999). La reducción en la sensibilidad a estavudina esta asociada con la presencia de tres o más TAMs (Shulman et al 2001). El término "mutaciones de análogos de nucleósidos" (NAMs) puede ser utilizado en vez del término TAMs, debido a que estas mutaciones están asociadas con resistencia cruzada a todos los análogos de nucleósidos, con excepción de lamivudina.
Las mutantes virales aisladas de pacientes en quienes el tratamiento a base de zidovudina, lamivudina o abacavir ha fallado, con frecuencia tienen una resistencia fenotípica cuantificable.

La presencia de dos mutaciones TAMs resultan en 5.5 veces en la reducción a la sensibilidad a zidovudina, tres NAMs resultan en unas 29 veces y cuatro NAMs o más en mayor a 100. El uso de abacavir en casos de más de 7 veces de reducción en la sensibilidad, ya no promete ser exitoso. Usualmente esto requiere al menos 3 NAMs además de la mutación M184V (Harrigan et al. 2000).

El desarrollo de una resistencia fenotípica cuantificable a estavudina o didanosina se ha observado con menor frecuencia y ha sido en un carácter moderado (Larder et al. 2001). Presumiblemente, el punto de corte clínico para estavudina y didanosina, se encuentra por debajo del punto de corte técnico. La resistencia fenotípica es por lo tanto no cuantificable, al menos en parte. Los datos clínicos indican que el tenofovir es efectivo aún en presencia de NAMs como D67, K70R, T215Y/F o K219Q/E. Sin embargo, si tres o más NAMs incluyen M41L o L210W, puede esperarse una respuesta virológica reducida (Drug Resistance Mutations Group of the IAS-USA, 2001).

La mutación asociada a resistencia a lamivudina M184V, así como la mutación L74V, que se observa en el tratamiento con didanosna y las mutaciones específicas de NNRTI L100I y Y181C pueden tener un efecto antagonista en el desarrollo de resistencia (Vandamme et al. 1999).

La mutación M184V induce resensibilización a estavudina y zidovudina, estableciendo que no hay más de tres otras mutaciones presentes asociadas a estavudina o zidovudina (Shafer 1995, Naeger et al 2001). En un estudio de resistencia fenotípica y genotípica en 9000 muestras, el 94 % de los casos con la mutación M184V tuvo un incremento >10 veces de resistencia a lamivudina. La combinación de M41L, L210W y T215Y aumentó la resistencia a zidovudina >10 veces, esto se observó en el 79% de los casos. Si además se encontró la mutación M184V, solamente el 52 % tuvo un incremento de 10 veces de resistencia a zidovudina (Larder et al 1999a). La mutación M184V provoca también un aumento en la sensibilidad a tenofovir (Miller et al 2001). En contraste con esto, la presencia

de M184V más múltiples NAMs o mutaciones en las posiciones 65, 74 o 115 aumentan la resistencia a didanosina, zalcitabina y abacavir (Harrigan et al. 2000, Lanier et al. 2001).

La llamada multi-drogoresistencia (MDR) a todos los análogos de nucleósidos (excepto lamivudina) está confirmada cuando se presenta alguna de las siguientes combinaciones: T69SSX, esto es, la mutación T69S más una inserción de 2 aminoácidos (SS, SG o SA) entre las posiciones 69 y 70, más una mutación asociada a resistencia a zidovudina o Q151M, más una mutación remota MDR (V75I, F77L o F116; Masquelier et al. 2001).

La mutación MDR, Q151M por si misma induce una resistencia intermedia a zidovudina, estavudina, didanosina, zalcitabina y abacavir (Shafer 2002a). Esto es relativamente poco frecuente con una prevalencia por debajo del 5%. En contraste Q151M no conduce a la pérdida de actividad de tenofovir. En cambio la inserción T69S induce un aumento de resistencia a tenofovir aproximadamente unas 20 veces (Miller et al. 2001). La mutación L74V surge en tratamiento con didanosina o abacavir e induce un incremento de 2 a 5 veces en la resistencia a didanosina o zalcitabina (Winters et al). La pérdida de eficacia por un factor cercano a 2 o 3 para abacavir, no está considerado clínicamente relevante y además requiere generalmente otras mutaciones. (Tisdale et al 1997).

La mutación K65R induce una resistencia intermedia a didanosina, abacavir, zalcitabina, lamivudina y tenofovir (Shafer 2002a) así como una reducción de la capacidad de replicación viral.

La mutación V75T esta asociada con un aumento de aproximadamente 5 veces de la resistencia a estavudina, didanosina y zalcitabina se observa con poca frecuencia (Lacey et al. 1994). En una cohorte grande de pacientes en quines se realizaron mediciones cuantitativas de resistencia, se encontró que más del 29 % de pacientes que han recibido NRTI, tienen hipersusceptibilidad a los NNRTIs (p ej: una reducción en la concentración inhibitoria por un factor de 0.3-0.6). La reducción de la sensibilidad a zidovudina o lamivudina, correlacionó con una mayor susceptibilidad a NNRTI (Whitcomb et al 2000). Sin embargo esos resultados no han influido en las estrategias terapéuticas a largo plazo.

NRTIs

Una sola mutación puede conferir un alto grado de resistencia a uno o más NNRTIs. La mutación K103N es relativamente frecuente y conduce a un incremento de 20 a 30 veces en la resistencia a todos los NNRTIs disponibles (Petropolus et al. 2000). En presencia de esta mutación, no está recomendado el uso de NNRTIs. La mutación V106A conduce a un incremento de 30 veces en la resistencia a nevirapina y a una resistencia intermedia a efavirenz. Las mutaciones: A98G, K101 y V108 inducen una resistencia de bajo grado a todos los NNRTIs. En presencia de la mutación L101I se

observa resistencia intermedia a efavirenz y delavirdina y resistencia de bajo grado a nevirapina. La mutación Y181C/I causa un aumento de 30 veces en la resistencia a nevirapina y a una respuesta solamente temporal a efavirenz. Por otro lado, la mutación G190A esta asociada con un alto grado de resistencia a nevirapina y a una resistencia intermedia a efavirenz y delavirdina. Las mutaciones G190S y Y188C/L/H provocan alta resistencia a nevirapina, y efavirenz (Shafer 2002b, De Mendoza et al. 2002).

Inhibidores de Proteasa (PI)

Hasta ahora, el espectro de mutaciones de PI está bien descrito. Aunque las mutaciones primarias son relativamente específicas para fármacos individuales, hay un alto grado de resistencia cruzada entre saquinavir, nelfinavir, indinavir y ritonavir. Si el tratamiento es cambiado tempranamente por otra combinación de PI, esto es, antes de la acumulación de varias mutaciones, el esquema siguiente puede ser exitoso.

Los polimorfismos en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93 no inducen resistencia por si mismas, pero compensan la reducida actividad de la proteasa causada por las mutaciones primarias (Nijhuis et al. 1999). El perfil típico de resistencia específica a nelfinavir con la mutación primaria D30N más otras mutaciones secundarias dan como resultado solo un bajo grado de resistencia cruzada a indinavir, ritonavir o saquinavir (Larder et al 1999a). En este trabajo si se encontraron las mutaciones M46I, V82A y L90M y varias mutaciones secundarias, el 77% las muestras tuvieron resistencia a ritonavir, 73 % a nelfinavir, 53 % a indinavir y 45 % a saquinavir. En un análisis retrospectivo (estudio NV15436) de falla al tratamiento se mostró una asociación de la mutación L90M con la resistencia a saquinavir y nelfinavir (Craig et al. 1999).

La comparación de la capacidad replicativa de un virus con una mutación de proteasa como D30N o L90M, con el virus silvestre, se observó una perdida significativa de la capacidad de replicación viral en presencia de la mutación D30N seleccionada por nelfinavir. En contraste, la mutación L90M la cual es inducida por saquinavir, solamente conduce a una reducción moderada en la capacidad de replicación, la cual puede ser compensada por la frecuencia con la que ocurre el polimorfismo L63P. De forma contraria, la mutación L63P influye fuertemente la reducida capacidad replicativa de las mutantes (Martines et al. 1999).

La mutación G48V surge principalmente con saquinavir y provoca un incremento de 10 veces en la resistencia a este fármaco. Cuando esta mutación se combina con L90M provoca un alto grado de resistencia >100 veces a saquinavir. (Jakobson et al. 1995). La mutación V82A(/T/F/S) ocurre principalmente con indinavir y/o ritonavir y en combinación con otras mutaciones conduce a resistencia cruzada con otros PI (Shafer 2002c).

Las mutaciones que frecuentemente se desarrollan con el uso de indinavir como: 46I/L63P/V82T/I84V o L10R/M46I/L63P/V82T/I84V son poco relevantes como para la cepa silvestre.
La mutación I84V confiere a resistencia clínica a todos los IP (Kempf et al. 2001).

El patrón de resistencia de amprenavir es diferente a la observada en otros PI. Con frecuencia el amprenavir, induce las mutaciones I50V, I54L o I54M que están asociadas con sensibilidad reducida a todos los IP, pero particularmente a amprenavir (Snowden et

al. 2000). En un estudio de 132 pacientes que usaron IP, el 71 % con mas de 2 veces de reducción de sensibilidad a 1-3 IP y el 37 % de las muestras con una sensibilidad reducida a 4 IP fueron sensibles todavía a amprenavir. Las mutaciones L10I/R/V/F, M46I/L, I54L/V, I84V y L90M se asociaron significativamente con resistencia a amprenavir (Schmidt et al. 2000).

Hasta la fecha, no se han descrito mutaciones específicas para lopinavir. Sin embargo, las mutaciones en las posiciones 10, 20, 24, 46, 53, 54, 63, 71, 82, 84, 90 están asociadas con sensibilidad reducida a todos los IP (Kempf et al. 2001). En particular, las mutaciones K20M/R y F53L en combinación con varias mutaciones conllevan a una reducción significativa de la sensibilidad.

La respuesta en pacientes con PI correlaciona con el número de mutaciones presentes. Con más de 5 mutaciones el IC_{50} aumenta en un factor medio de 2.7, con 6-7 mutaciones por un factor de 13.5 y con 8 mutaciones al menos por un factor de 44. Sin embargo, lopinavir parece tener una buena eficacia a pesar de alguna resistencia cruzada a indinavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir.

En un grupo de pacientes con IP, el 63 % mostró reducción en la sensibilidad a los anteriores PI por al menos un factor de 4, solamente el 5 % tuvieron una reducción significativa en la susceptibilidad fenotípica a lopinavir. Incluso la presencia de mutaciones de resistencia como L10I/R, I54V, A71V/T, V82A/F/T, asociadas con susceptibilidad reducida a lopinavir, no parece correlacionar con la baja eficacia después de 6 a 12 meses. Esta buena eficacia, es resultado de los altos niveles de lopinavir en combinación con ritonavir los cuales para el virus silvestre están 30 veces por debajo de la concentración EC_{50} durante todo el intervalo de la dosis y en este caso todavía excede la concentración EC_{50} por un factor de 12 al menos (Kempf et al. 2000).

Nuevos fármacos

El siguiente capítulo describe los perfiles de resistencia de varios fármacos antirretrovirales desarrollados recientemente.

Capravirina (*AG1549*), un fármaco NNRTI de segunda generación. Parece tener actividad aún en presencia de la mutación Y181C que está asociada con la pérdida de sensibilidad a nevirapina y delavirdina o la mutación K103N que confiere resistencia a toda la familia de fármacos NNRTIs (Dezube et al. 1999, Potts et al. 1999).

El *TMC 125* es un NNRTI de segunda generación el cual es efectivo contra virus silvestres como con virus con mutaciones NNRTI como L100I, K103N, Y181C, Y188L y/o G190A/S (Gazzard et al. 2002).

El *DPC083* es otro NNRTI de segunda generación con un buen perfil farmacocinético. Este fármaco es efectivo contra las mutaciones únicas como K100I o K103N, así como en presencia de mutaciones dobles como K103N + Y181C,

K103N + V108I o K103N + P225H que son observadas frecuentemente en falla al tratamiento con nevirapina, delavirdina y efavirenz (Fiske et al. 2000).

Tipranavir (*TVP*) es el primer inhibidor de proteasa no péptidico que tiene una buena eficacia contra virus resistentes a IP. En la prueba de resistencia fenotípica, el 90 % de los aislados con alto nivel de resistencia a ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir fueron sensibles a tipranavir (Larder et al. 2000). En un estudio donde se analizaron 41 pacientes, pre-tratados con al menos 2 IP, el tratamiento con TVP/RTV fue efectivo durante 48 semanas en 35 pacientes. En un paciente se observó un aumento de 10 veces en la resistencia a tipranavir. El número y tipo de mutaciones antes de la iniciación de TPV/RTV no se asociaron con la respuesta virológica. En cuatro de seis aislados con susceptibilidad reducida, se encontraron las mutaciones puntuales V82T y L33 (I, F o V) (Schwartz et al. 2002).

Se cuenta con pocos datos acerca del perfil de resistencia de atazanavir *(Reyataz®)*, un nuevo azapéptido IP. Se presume que tiene reactividad cruzada parcial con otros IP, se calcula que entre el 30 a 67 % de aislados virales con sensibilidad reducida a 3 o 4 IP fueron también menos sensibles a atazanavir (Colonno 2000). La mutación primaria de atazanavir parece estar en la posición 88 (N88S; Gong et al. 2000). En pacientes vírgenes a tratamiento que comienzan tratamiento con atazanavir, el desarrollo de la mutación I50L, frecuentemente en combinación con A71V, se encuentra una reducción a la sensibilidad a atazanavir, pero también se observa una mayor sensibilidad a amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (Colonno et al. 2002).

En pacientes que recibieron PIs, la acumulación de más mutaciones para PI, en particular I84V de forma simultanea conduce a una reducción en la sensibilidad a otros PIs.

Resumen

Los estudios controlados muestran que la determinación de la resistencia mejora el tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH. Aunque las guías de tratamiento del VIH, generalmente recomiendan las pruebas de resistencia y los primeros estudios fármaco-económico muestran que esas pruebas pueden tener un costo-beneficio efectivo (Weinstein et al. 2001), las pruebas de resistencia aún no son cubiertas por los sistemas de salud pública en muchos países.

Actualmente, tanto las pruebas genotípicas como fenotípicas muestran una buena reproducibilidad inter e intra-ensayo. Sin embargo, la interpretación de los perfiles de resistencia se ha convertido en algo muy complejo y requiere una actualización constante de las guías. La determinación de los umbrales asociados con la resistencia fenotípica a fármacos clínicamente relevante es crucial para el uso efectivo de la prueba fenotípica.

Aún si la falla al tratamiento requiere de la consideración de otros factores causales como la adherencia del paciente, el metabolismo y niveles de los fármacos las determinación de resistencia es de gran importancia para la terapia antirretroviral.

Tablas de Resistencia

Tabla 1: Mutaciones asociadas a resistencia a inhibidores de transcriptasa inversa (ITR) (modificado de: ANRS-AC 11 Groupe Resistance, Sept 2002, http//hiv.net/link.php?id=38 y De Mendoza 2002, Shafer 2002 a-c, Drug Resistanse Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001).

ITR	Mutaciones de Resistencia
Zidovudina	T215 Y/F (esp. con otros TAMs*) ≥ 3 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/EQ151M (esp.conh A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Estavudina	V75M/S/A/T T215Y/F (usualmente en combinación con otros TAMs*) ≥3 TAMs* Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Abacavir	≥ 5 de las siguientes mutaciones M41L, D67N, L74V, M184V, 210W T215Y/F M184V+L74V+/-115F +/-K65R Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)**
Lamivudina	M184V/I T 69 SSX (inserción)**
Didanosina	L74V T215 Y/F und ≥ 3 de las siguientes mutaciones: M41L, D67N K70R, L210W, K219Q/E Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial)
Zalcitabina	T69D/N/S L74V Q151M (esp. con A62V/F77L/F116Y) T 69 SSX (inserción)** K65R (resistencia parcial) M184V (resistencia parcial)
Tenofovir	DF T 69 SSX (inserción)** ≥ 3 TAMs con M41L o L210W K65R (resistencia parcial)

*TAMs = Mutaciones análogos de timidina

** T69 SSX en combinación con T215Y/F y otras TAMs conduce a alto grado de resistencia a todos los NRTIs y a tenofovir

Tabla 2: Mutaciones asociadas a resistencia a NNRTI (modificada de ANRS – AC 11 Groupe Resistance, Sept. 2002, http://hiv.net/link.php?id=138 y De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001).

Las mutaciones asociadas con alto grado de resistencia están en negritas.

NNRTI	Mutaciones de Resistencia
Efavirenz	L100I **K101E** **K103N** Y181C **Y188L** **G190S**/A P225H **M230L**
Nevirapina	A98G L100I K101E **K103N** **V106A** **Y181C/I** **Y188C/H** **G190A**/S **M230L**
Delavirdina	A98G **L100I** K101E **K103N,T** V106A **Y181C** Y188C/L M230L **P236L**

Tabla 3: Mutaciones asociadas a resistencia a Inhibidores de protease (IP) (modificado de ANRS – AC 11Groupe Resistance, Sept. 2002, http://hiv.net/link.php?id=138, y De Mendoza 2002, Shafer 2002a-c, Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001)

PI	Mutaciones primarias relevantes*	Otras mutaciones asociadas con resistencia*
Indinavir	M46I/L V82A/F/S/T L84V	V32I, F53L, I54V/L, L90M
Saquinavir	G48V L84V L90M	F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Nelfinavir	D30N L84V N88S/D L90M	M46I/L, G48V, F53L, I54V/L, V82A/F/S/T
Ritonavir	V82A/F/S/T L84V	V32I, M46I/L, I50V, F53L, I54V/L, L90M
Amprenavir	I50V (esp. con M46I, I47V)	L10I, V32I, M46I/L, I47V, I54L/M/V, V82A/F/I/T/S, I84V, L90M
Lopinavir	≥ 6-8 de las siguientes mutaciones: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, I50V, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/T, I84V, L90M	
Atazanavir Datos Preliminares	I50L – frecuentemente en combinación con A71V -	I84V, N88S
Tripanavir Datos Preliminares	≥ 3 de las siguientes mutaciones: L33I/F/V, V82T, I84V, L90M	

* Las mutaciones secundarias en las posiciones 10, 20, 36, 63, 71, 77 y 93, que se encuentran fuera del sitio activo, pueden aumentar resistencia en presencia de mutaciones primarias.

Referencias

1. Balotta C, Berlusconi A, Pan A, et al. Virologic and immunologic outcome in recent seroconverters bearing resistance-related mutations treated with NRTI or NRTI plus PI regimens. Abstract 370, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
2. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Merigan TC. A pilot study of the Short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. Avstract LB8, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Durant J, et al. Economic Evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. Abstract 105, 3rd International Workshop on HIV Drug Resistance and Treatment Strategies 1999, San Diego, CA, USA.
4. Cohen C, Kessler H, Hunt S, et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: final analysis of a randomized trial (VIRA 3001). Antiviral The. 2000, 5: (supl 3): 67. Abstract 84.
5. Colonno R et al. BMS-232632 sensitivity of a panel of HIV-1 clinical isolates resistant to one or more approved protease inhibitors. Antiviral Therapy 2000, 5: Abstract 8.
6. Colonno RJ, Friborg J, Rose RE, Lam E, Parkin N. Identification of amino acid substitutions correlated with reduced atazanavir susceptibility in patients treated with atazanavir-containing regimens. Antiviral Ther 2002, 7:S4. Abstract 4.
7. Craig C, Goddard C, Whittaker L et al. HIV-1 genotype and phenotype during dual therapy (NV15436 sub-study). Abstract 103, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
8. De Mendoza C, Gallego O, Soriano V. Mechanisms of Resistance to Antiviral Drugs–Clinical Implications. AIDS Rev 2002, 4: 64-82. http://amedeo.com/lit.php?id=12152520
9. Dezube BJ, Jacobs MS, Leoung G, et al. A second generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, AG1549, in patients with HIV-1: a phase I study. Abstract 200, 7th ECCAT 1999, Lisbon, Portugal.
10. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993, 90:4171-4175. http://amedeo.com/lit.php?id=8387212
11. Drug Resistance Mutations Group of the International AIDS Society-USA 2001. Special Contribution. Drug Resistance Update. Dec. 2001: Volume 9: Issue 6.
12. Durant J, Clevenbergh P, Halfon et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999, 353:2195-99. http://amedeo.com/lit.php?id=10392984
13. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1995, 333:1662-1669. http://amedeo.com/lit.php?id=7477218
14. Fiske WD, Brennan JM, Harrison RR, et al. Pharmacokinetics of a Second-Generation NNRTI, DPC 083, after Multiple Oral Doses in Healthy Volunteers. Abstract 99, 7th CROI 2000, San Francisco, USA..
15. Gazzard B, Pozniak A, Arasteh K, et al. TMC125, a next-generation NNRTI, demonstrates high potency after 7 days therapy in treatment experienced HIV-1-

infected individuals with phenotypic NNRTI resistance. Abstract 4, 9th CROI 2002, Chicago, USA.
16. Gong YF, Robinson BS, Rose RE, et al. In vitro resistance profile of the HIV type 1 protease inhibitor BMS-232632. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, 44:2319-2316. http://amedeo.com/lit.php?id=10952574
17. Harrigan PR, Stone C, Griffin P, et al. Resistance profile of the HIV type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. J Infect Dis 2000, 181:912-920. http://amedeo.com/lit.php?id=10720512
18. Havlir DV, Gamst A, Eastman S, Richman DD. Nevirapine-resistant HIV: kinetics of replication and estimated prevalence in untreated patients. J Virol 1996, 70:7894-7899. http://amedeo.com/lit.php?id=8892912
19. Jacobsen H, Yasargil K, Winslow DL, et al. Characterization of HIV type 1 mutants with decreased sensitivity to proteinase inhibitor Ro 31-8959. Virology 1995, 206:527-534. http://amedeo.com/lit.php?id=7831807
20. Kempf D, Xu Y, Brun S, et al. Baseline genotype and phenotype do not predict response to ABT-378/Ritonavir in PI-experienced patients at 24 and 48 weeks. Abstract 731, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
21. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, et al. Identification of genotypic changes in HIV protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitorexperienced
patients. J Virol 2001, 75:7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018
22. Lacey SF, Larder BA. Novel mutation (V75T) in HIV type 1 reverse transcriptase confers resistance to 2',3'-didehydro-2',3'- dideoxythymidine in cell culture. Antimicrob.Agents Chemother 1994, 38:1428-1432.
http://amedeo.com/lit.php?id=7522429
23. Lanier ER, Kubota M, Yau L, et al. Diverse effects of NRTI-associated mutations on resistance to abacavir, stavudine and zidovudine in the ZORRO trial. Abstract 1761, 41st ICAAC 2001, Chicago, USA. http://hiv.net/link.php?id=27
24. Lange J, Hill A, Ait-Khaled M, et al. Does the M184V mutation affect the efficacy of HAART. Abstract 384, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
25. Larder B, de Vroey V, Dehertogh P, et al. Predicting HIV-1 phenotypic resistance from genotype using a large phenotype-genotype relational database. Abstract 106, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
26. Larder BA, Kemp SD. Multiple mutations in HIV-1 reverse transcriptase confer high-level resistance to zidovudine (AZT). Science 1989, 246:1155-1158. http://amedeo.com/lit.php?id=2479983
27. Larder BA, Bloor S. Analysis of clinical isolates and site-directed mutants reveals the genetic determinants of didanosine resistance. Antivir Ther 2001, 6:38.
28. Larder B, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000: 14: 1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
29. Loveday C, Devereux H, Huckett L, Johnson M. High prevalence of multiple drug resistance mutations in a UK HIV/AIDS patient population. AIDS 1999, 13: 627-628. http://amedeo.com/lit.php?id=10203393

30. Martinez-Picado J, Savara AV, Sutton L, et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of HIV type 1. J Virol 1999, 73:3744- 3752. http://amedeo.com/lit.php?id=10196268
31. Masquelier B, Race E, Tamalet C, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns of HIV type 1 variants with insertions or deletions in the reverse transcriptase (RT): multicenter study of patients treated with RT inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:1836-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11353634
32. Meyer PR, Matsuura SE, Schinazi RF, So AG, Scott WA. Differential removal of thymidine nucleotide analogues from blocked DNA chains by HIV reverse transcriptase in the presence of physiological concentrations of 2'-deoxynucleoside triphosphates. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:3465-72. http://amedeo.com/lit.php?id=11083661
33. Miller V, Hertogs K, Bloor, et al. Prevalence of phenotypic and genotypic resistance in recently infected, antiretroviral inexperienced patients: The German HIV-research initiative cohort. Abstract 381, 7th ECCATH 1999, Lisbon, Portugal.
34. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11562951
35. Naeger LK, Margot NA, Miller MD. Increased drug susceptibility of HIV-1 reverse transcriptase mutants containing M184V and zidovudine associated mutations: analysis of enzyme processivity, chain-terminator removal and viral replication. Antivir Ther 2001, 6:115-26. http://amedeo.com/lit.php?id=11491416

36. Nijhuis M, Schuurman R, de Jong D, et al. Increased fitness of drug resistant HIV-1 protease as a result of acquisition of compensatory mutations during suboptimal therapy. AIDS 1999, 13:2349-59.
http://amedeo.com/lit.php?id=10597776
37. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996, 271:1582-1586. http://amedeo.com/lit.php?id=8599114
38. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:920-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10722492
39. Potts KE, Fujivara T, Sato A, et al. Antiviral activity and resistance profile of AG1549, a novel hiv-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Abstract 12, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
40. Schmidt B, Walter H, Marcus U, et al. Cross-Resistance to Amprenavir in PI-Treated Patients. Abstract 276, 7th CROI 2000, San Francisco, USA.
41. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, et al. Rapid changes in HIV type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dism 1995, 171:1411- 1419. http://amedeo.com/lit.php?id=7539472

42. Shulman NS, Winters MA, Shafer RW, et al. Subtle changes in susceptibility to stavudine predict virologic response to stavudine monotherapy after zidovudine treatment. Antiviral Ther 2001, 6(Suppl 1):124. Abstract 124.
43. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir (tpv/rtv) in multiple PI-failure patients. Abstract 562, 9th CROI 2002, Chicago IL, USA.
44. Sharma PL, Crumpacker CS. Decreased processivity of HIV type 1 reverse transcriptase (RT) containing didanosine-selected mutation Leu74Val: a comparative analysis of RT variants Leu74Val and lamivudine-selected Met184Val. J Virol 1999, 73:8448-56. http://amedeo.com/lit.php?id=10482597
45. Shafer RW, Iversen AK, Winters MA, et al. The AIDS Clinical Trials Group 143 Virology Team. Drug resistance and heterogeneous long-term virologic responses of HIV type 1-infected subjects to zidovudine and didanosine combination therapy. J Infect Dis 1995, 172:70-78. http://amedeo.com/lit.php?id=7541064
46. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002a. http://hiv.net/link.php?id=28
47. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002b. http://hiv.net/link.php?id=29
48. Shafer R. Stanford HIV RT and Protease Sequence Database 1998-2002c. http://hiv.net/link.php?id=30
49. Snowden W, Shortino D, Klein A, et al. Development of amprenavir resistance in NRTI-experienced patients: alternative mechanisms and correlation
with baseline resistance to concomitant NRTIs [abstract 108]. Antivir Ther 2000; 5(Supplement 3):84.
50. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Utility of HIV genotyping and clinical expert advice - The Havana trial. Abstract 434, 8th CROI 2001, Chicago, USA..
51. Tisdale M, Alnadaf T, Cousens D. Combination of mutations in HIV type 1 reverse transcriptase required for resistance to the carbocyclic nucleoside 1592U89. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:1094-1098. http://amedeo.com/lit.php?id=9145875
52. Vandamme AM, Van Laethen and de Clercq E. Managing resistance to anti-HIV drugs. Drugs 1999, 57:337/361.
53. Weinstein MC, Goldie SJ, Losina E, et al. Cost-Effectiveness of resistance testing in HIV. Ann Intern Med 2001, 134:440-450. http://amedeo.com/lit.php?id=11255519
54. Whitcomb J, Deeks S, Huang W, et al. Reduced susceptibility to NRTI is associated with NNRTI hypersensitivity in virus from HIV-1-infected patients. Abstract 234, 7th CROI 2000 San Francisco, CA, USA.
55. Winters MA, Shafer RW, Jellinger RA, et al. HIV type 1 reverse transcriptase genotype and drug susceptibility changes in infected individuals receiving dideoxyinosine monotherapy for 1 to 2 years. Antimicrob. Agents Chemother 1997, 41:757-762. http://amedeo.com/lit.php?id=9087484

Capítulo 7:

Perfil de los Fármacos

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffman

Traducido por: Elia Camacho

Abacavir (ABC)

La reacción de hipersensibilidad, aunque rara, complica el uso de abacavir. El abacavir debe ser prescrito por clínicos especialistas en VIH. Por el otro lado, el abacavir es bien tolerado posiblemente causando menor toxicidad mitocondrial que otros NRTIs, y posiblemente con un mejor futuro. Desafortunadamente existe resistencia cruzada para muchos otros NRTIs.

Nombre comercial: Ziagen®, Trizivir®
Formulación:
Ziagen®: tabletas de 300 mg; solución oral 20 mg/ml con 240 ml.
Trizivir®: cada tableta contiene 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.
Clase de Fármaco: NRTI
Productor: GlaxoSmithKline
Indicación: infección por VIH
Dosis Oral: 300 mg bid. Abacavir se puede tomar con o sin alimento.
Efectos Adversos: El abacavir puede causar el síndrome de hipersensibilidad (RHS) en 2 a 6 % de los pacientes. Comúnmente ocurre en las primeras 6 semanas del tratamiento. Tanto el prurito como el exantema son comunes pero pueden estar ausentes. La RHS se puede presentar solamente con fiebre y desarrollo gradual de malestar general. Se pueden presentar molestias gastrointestinales (nausea, vómito diarrea, dolor abdominal) y fatiga pero no necesariamente asociadas con RHS. Elevación de las pruebas de función hepáticas, insomnio y vértigo son raros. Probablemente exista una predisposición genética a la RHS.
Comentarios/Advertencias: El abacavir está contraindicado en casos de diagnóstico previo de reacción de hipersensibilidad a abacavir y después de la interrupción de la terapia si no se puede descartar RHS retrospectivamente. Los pacientes deben ser informados acerca de la RHS sin llegar a asustarlos. El abacavir no se debe suspender con síntomas leves ya que una infección intercurrente puede simular RHS. El tratamiento debe continuar por uno o dos días bajo estricta observación. Está contraindicado un nuevo reto con ABC posterior a la sospecha con RHS, ya que una reacción alérgica de repetición puede ser fatal. Los pacientes deben ser instruidos sobre consultar inmediatamente a un doctor si se presentan dos o más de los siguientes síntomas:
 fiebre

 disnea, dolor de garganta o tos
 exantema (eritema y/o prurito)
 nausea o vómito o diarrea o dolor abdominal
 fatiga extrema o dolor difuso o malestar general

Interacciones: 0.7 g/kg etanol (p. Ej. 0.5 l vino) aumenta el área bajo la curva de abacavir en un 41 % e incrementa la vida media en 26 %.

Fuentes de Internet:

E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=53

Referencias:

1. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with hiv lipoatrophy: a randomized trial. JAMA 2002, 288: 207-15. http://amedeo.com/lit.php?id=12095385

2. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavirbased triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitorbased highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001, 15: 1517-1526. http://amedeo.com/lit.php?id=11504984

3. Fallon J, Ait-Khaled M, Thomas DA, et al. HIV-1 genotype and phenotype correlate with virological response to abacavir, amprenavir and efavirenz in treatment-experienced patients. AIDS 2002, 16: 387-396. http://amedeo.com/lit.php?id=11834950

4. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. Lancet 2002, 359: 1121-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11943262

5. Hewitt RG. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002, 34: 1137-42. http://amedeo.com/lit.php?id=11915004

6. Loeliger AE, Steel H, McGuirk S, Powell WS, Hetherington SV. The abacavir hypersensitivity reaction and interruptions in therapy. AIDS 2001. 15: 1325-6.

7. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLAB* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reversetranscriptase inhibitor abacavir. Lancet 2002, 359: 727-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11888582

8. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60. http://amedeo.com/lit.php?id=12001042

9. Sankatsing SU, Prins JM. Agranulocytosis and fever seven weeks after starting abacavir. AIDS 2001, 15: 2464-5.

10. Toerner JG, Cvetkovich T. Kawasaki-like syndrome: abacavir hypersensitivity? Clin Infect Dis 2002; 34: 131-3.

11. Wasmuth JC, Herhaus C, Römer K, et al. Efficacy and safety of abacavir plus efavirenz as a salvage regimen in HIV-infected individuals after 48 weeks. AIDS 2002, 16: 1077-8.

12. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or

without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. http://amedeo.com/lit.php?id=11740193

Agenerase® ver Amprenavir

Amprenavir (APV)
Debido al número de pastillas requeridas las dosificaciones no potenciadas de amprenavir son difícilmente aceptadas hoy en día. Cuando se potencia con ritonavir, amprenavir es adecuado como terapia de salvamento por su perfil de resistencia. La disponibilidad del pro-fármaco fos-amprenavir promete hacer este medicamento más atractivo en el futuro.

Nombre comercial: Agenerase®
Formulación: cápsulas de 50 mg, cápsulas de 150 mg y solución oral de 15 mg/ml con 240 ml.
Clase de Fármaco: Inhibidor de Proteasa (IP)
Productor: GlaxoSmithKline
Indicación: infección por VIH con tratamiento previo por IPs
Dosis Oral: 8 cápsulas de amprenavir bid de 150 mg cada una (1200 mg bid)
ó
4 cápsulas de amprenavir bid de 150 mg c/u (600 mg bid) **más**
100 mg ritonavir bid
ó
8 cápsulas de amprenavir qd de 150 mg c/u (1200 mg qd) **más**
200 mg ritonavir qd
Dosis de amprenavir en solución: 1.5 ml/kg bid.
Nota Importante: La biodisponibilidad del amprenavir en solución oral es 14% menor que la formulación en cápsulas; como resultado las cápsulas de Agenerase® y la solución oral no deben ser intercambiadas con base miligramo por miligramo. La solución de amprenavir se dosifica a 17 mg/kg tid (=1.1 ml/kg tid), con una dosis máxima total de 2800 mg diarios.
Ajuste de dosis en falla hepática:
Según la puntuación en la escala de Child-Pugh: 5-8 450 mg bid; 9-12: 300 mg bid.
Efectos Adversos: Gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, flatulencia, tenesmo y parestesia perioral. Ocasionalmente cefalea, fatiga, exantema en 5-10% de los pacientes, usualmente en la segunda semana de tratamiento. Síndrome de Stevens-Johnson es raro (<1 %).
En combinación con ritonavir se presentan con mayor frecuencia la elevación de colesterol, triglicéridos y transaminasas. Disminución en la tolerancia a la glucosa y rara vez diabetes mellitas. Lipodistrofia.
Comentarios/Advertencias: Amprenavir está contraindicado durante el embarazo y en niños menores de 4 años, como tratamiento concomitante con rifampicina, ergotamina, cisaprida, bepridil, pimozide, midazolam y triazolam. El tratamiento concomitante con amiodarona, warfarina, lidocaina, antidepresivos tricíclicos,

quinidina, ciclosporina y tacrolimus se deben evitar. Amprenavir no se recomienda para el tratamiento concomitante con lovastatina, simvastatina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína o sildenafil (Viagra®: aumenta la incidencia de hipotensión, priapismo).
Usar con precaución en pacientes con historia de alergia a sulfonamida.
Tratamiento concomitante con rifabutina: reducir la dosis de rifabutina en 50%.
Amprenavir debe tomarse por lo menos una hora antes o después de antiácidos o didanosina.
Ajuste de Dosis (medir niveles plasmáticos) se debe considerar cuando se combina con lopinavir.
Amprenavir en solución contiene 50% de propilenglicol. Por lo tanto se contraindica en niños menores de 4 años, embarazadas, pacientes con falla renal o hepática y en administración concomitante con disulfiram o metronidazol.

Fuentes de Internet:

E.U.A.: Cápsulas: http://hiv.net/link.php?id=61
Solución: http://hiv.net/link.php?id=62
Combinación con ritonavir: http://hiv.net/link.php?id=63

Referencias:

1. Demarles D, Gillotin C, Bonaventure-Paci S, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir coadministered with grapefruit juice. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1589-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11959608
2. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H, et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavirbased antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002, 35: 475-81. http://amedeo.com/lit.php?id=12145733
3. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. Amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381
4. Fätkenheuer G, Römer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2334-5.
5. Gallego O, Corral A, de Mendoza C, Soriano V. Prevalence of the HIV protease mutation N88S causing hypersensitivity to amprenavir. Clin Infect Dis 2002, 34:1288-9.
6. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002, 16: 797-8.
7. Mauss S, Schmutz G, Kuschak D. Unfavourable interaction of amprenavir and lopinavir in combination with ritonavir? AIDS 2002; 16: 296-7.
8. Pereira AS, Smeaton LM, Gerber JG, et al. The pharmacokinetics of amprenavir, Zidovudine, and Lamivudine in the genital tracts of men infected with HIV. J Infect Dis 2002; 186: 198-204. http://amedeo.com/lit.php?id=12134255

9. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002, 16: 1009-17. http://amedeo.com/lit.php?id=11953467
10. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, et al. Pharmacokinetic study of HIV protease inhibitors used in combination with amprenavir. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 3663-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11709366
11. Zachary KC, Hanna GJ, D'Aquila RT. HIV type 1 hypersusceptibility toamprenavir in vitro can be associated with virus load response to treatment in vivo. Clin Infect Dis 2001, 33: 2075-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11700580

Atazanavir (AZV)
Atazanavir es el primer IP de una dosis diaria y tiene una potencia antiviral comparable con nelfinavir. In comparación con los IPs potenciados, atazanavir es ligeramente menor pero tiene un perfil de lípidos favorable. Aunque todavía se desconoce si tendrá algún efecto sobre lipodistrofia.
Aprobado en junio de 2003.
Nombre comercial: Reyataz®
Formulación: cápsulas de 200 mg
Clase de Fármaco: Inhibidor de Proteasa (IP)
Productor: Bristol-Myers Squibb
Indicación: infección por VIH
Dosis Oral: 400 mg qd, con comida.
Efectos Adversos: Aumento en los niveles de bilirrubina relativamente frecuente, hasta el momento sin limitaciones en el tratamiento. Diarrea en 30 % de los casos. Náusea, vómito, cefalea y dolor abdominal. Estos síntomas usualmente resuelven en la primera semana de tratamiento. En contraste con otros IPs: No dislipidemia. El efecto sobre lipodistrofia permanece desconocido.
Comentarios/Advertencias: El tratamiento concomitante con efavirenz reduce los niveles plasmáticos de atazanavir. En un estudio (O'Mara et al. 2002) esto fue compensado con la administración adicional de 200 mg de ritonavir.
La Rifabutina no tiene efecto en la farmacocinética del atazanavir.

Referencias:
1. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects. Abstract445, 9th CROI 2002, Washington, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13619.htm
2. Murphy R et al. Switch to atazanavir from nelfinavir associated with cholesterol and triglyceride improvement:12 week results from BMS AI424- 044. Fourteenth International AIDS Conference, Barcelona, abstract LbPeB9013, 2002. http://hiv.net/link.php?id=65
3. Piliero P, Cahn C, Pantaleo G, et al. Atazanavir: A Once-Daily Protease Inhibitor with a Superior Lipid Profile: Results of Clinical Trials Beyond Week 48. Abstract 706, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13827.htm

4. Preston S, Piliero P, O'Mara E, et al. Evaluation of steady-state interaction between atazanavir and efavirenz. Abstract 443, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13543.htm
5. Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, et al. BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. Antimicrob Agents Chemother 2000, 44:2093- 2099. Original-Artikel: http://aac.asm.org/cgi/content/full/44/8/2093?view=full&pmid=10898681
6. Squires KE, Thiry A, Giordano M, for the AI424-034 International Study Team. Atazanavir QD and efavirenz QD with fixed-dose ZDV+3TC: Comparison of antiviral efficacy and safety through wk 24 (AI424-034). Abstract H-1076, 42nd ICAAC 2002, San Diego, USA.

Combivir®
Formulación: Cada tableta contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.
Clase de Fármaco: Inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucléosido (NRTI por sus siglas en inglés).
Productor: GlaxoSmithKline.
Indicación: infección por VIH.
Dosis Oral: 1 tableta bid.
Con función renal reducida (depuración de creatinina menor de 50 ml/min) y anemia el Combivir® debe ser reemplazado con los fármacos individuales para ajustar las dosis de lamivudina y zidovudina.
Advertencias y Efectos Adversos: ver capítulos de lamivudina y zidovudina.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=68
Coviracil® ver Emtricitabina
Crixivan® ver Indinavir
d4T ver Estavudina
ddC ver Zalcitabina
ddI ver Didanosina

Delavirdina (DLV)
La Delavirdina rara vez es utilizada debido a lo poco práctico de su dosificación e interacción con otros fármacos y se ha ido marginado por los otros dos NNRTIs nevirapina y efavirenz. Sin embargo, el fármaco tiene algún potencial teórico: Es bien tolerado (no hepatotóxico, sin problemas en SNC), e incrementa los niveles de indinavir y saquinavir. Si se dispusiera de más datos la delavirdina podría ser una alternativa al ritonavir como potenciador. Tiene la resistencia cruzada usual de los NNRTIs.
Nombre comercial: Rescriptor®
Formulaciones:
tabletas de 100 mg
tabletas de 200 mg

Clase de Fármaco: Inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucléosido (NNRTI por sus siglas en inglés).
Productor: Pfizer.
Indicación: Infección por VIH.
Dosis Oral: 400 mg tid.
Efectos Adversos: Exantema, usualmente ocurre en las primeras seis semanas en tratamiento. En casos no complicados, se puede utilizar tratamiento sintomático con antihistamínicos. Se debe descontinuar la delavirdina si se presentan efectos sistémicos como fiebre, conjuntivitis, mialgia y artralgias. Náusea, elevación de las transaminasas.
Comentarios/Advertencias: Delavirdina está contraindicada como tratamiento concomitante con rifabutina, rifampicina, carbamacepina, fenitoína, alprazolam, astemizol, fenobarbital, cisaprida, midazolam, terfenadina y triazolam.
Hay poca información sobre la combinación con nelfinavir, lopinavir y ritonavir. Los niveles de amprenavir parecen disminuir con delavirdina. Las interacciones de delavirdina con numerosos fármacos por la vía de la reducción de la actividad de CYP3A. Esto aumenta el área bajo la curva de: sildenafil, dapsona, claritromicina, quinidina y warfarina. Los niveles de la delavirdina disminuyen con didanosina, bloqueadores H_2, carbamacepina, fenitoína y antiácidos.
Los pacientes deben saber que tienen que disolver la delavirdina en agua: disolver las tabletas en un vaso por unos minutos y beber. Enjuagar el vaso con una pequeña cantidad de agua y beber el resto.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=178
Referencias:
1. Castro JG, Gutierrez L. Rhabdomyolysis with acute renal failure probably related to the interaction of atorvastatin and delavirdine. Am J Med 2002, 112: 505
2. Conway B. Initial therapy with protease inhibitor-sparing regimens: evaluation of nevirapine and delavirdine. Clin Infect Dis 2000, Suppl 2:S130-4. http://amedeo.com/lit.php?id=10860897
3. Harris M, Alexander C, O'Shaughnessy M, Montaner JS. Delavirdine increases drug exposure of ritonavir-boosted protease inhibitors. AIDS 2002; 16: 798-9.
4. Smith D, Hales G, Roth N, et al. A randomized trial of nelfinavir, ritonavir, or delavirdine in combination with saquinavir-SGC and stavudine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2001, 2:97-107. http://amedeo.com/lit.php?id=11590517
5. Wood R, Hawkins DA, Moyle G, et al. Second placebo-controlled study in naive individuals confirms the role of delavirdine in highly active antiretroviral, protease-sparing treatment. Abstract 624, 6th CROI 1999, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/99/abstracts/624.htm

Didanosina (ddI)
Es un importante inhibidor de la transcriptasa reversa análogo de nucleósido, bien investigado y frecuentemente utilizado. En combinación con estavudina puede ser

problemático por adición de toxicidad. Aunque se puede utilizar en dosis única al día el fármaco debe tomarse con el estómago vacío y muchos antirretrovirales deben tomarse a intervalos antes o después de la didanosina.

Nombre comercial: Videx®

Formulaciones:

Tabletas masticables: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Cápsulas de liberación prolongada (EC): 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg
Polvo pediátrico 2 g/100 ml
Polvo pediátrico 4 g/200 ml

Clase de fármaco: NRTI.

Productor: Bristol-Myers Squibb.

Indicación: Infección por VIH.

Dosis Oral: 400 mg qd (peso corporal > 60 kg) ó 250 mg qd
(peso corporal < 60 kg). La didanosina debe tomarse con el estómago vacío, por lo menos 2 horas después o una antes de la comida.

Efectos Adversos: Diarrea, náusea, cefalea, exantema. Pancreatitis, incluso posterior a largos periodos en tratamiento. Polineuropatía periférica. En raras ocasiones acidosis láctica, especialmente en combinación con estavudina.

Comentarios/Advertencias: Está contraindicado en pacientes con pancreatitis aguda y crónica
– Se debe tener precaución en pacientes con alcoholismo. Se debe evitar el tratamiento concomitante con otros fármacos que causen pancreatitis (p. Ej. Pentamidina intravenosa). Los siguientes fármacos se deben usar con precaución: etambutol, cisplatino, disulfiram, etionamida, INH, vincristina, etc., por incrementar el riesgo de neuropatía periférica.
El tratamiento concomitante con indinavir, zalcitabina, dapsona, ketoconazol, itraconazol o tetraciclinas se debe administrar 2 horas antes o después de la didanosina Es necesario reducir la dosis en tratamiento concomitante con tenofovir.
Inicialmente se debe realizar monitorización mensual con amilasa, biometría hemática, transaminasas y bilirrubina. Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de pancreatitis. La didanosina se debe descontinuar si hay sospecha clínica de pancreatitis y evitar nuevos intentos.

Fuentes de Internet:

E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=86

Referencias:

1. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15: 1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
2. Damle BD, Mummaneni V, Kaul S, Knupp C. Lack of effect of simultaneouslyadministered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 385-91. http://amedeo.com/lit.php?id=11796346

3. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500/ul N Engl J Med 1996, 335:1081- 90.
http://amedeo.com/lit.php?id=8813038
4. Marzolini C, Chave JP, Telenti A, Brenas-Chinchon L, Biollaz J. Impaired absorption of rifabutin by concomitant administration of didanosine. AIDS 2001, 15: 2203-4.
5. Moyle GJ, Gazzard BG. Differing reverse transcriptase mutation patterns in individuals experiencing viral rebound on first-line regimens with stavudine/ didanosine and stavudine/lamivudine. AIDS 2001, 15: 799-800.

Efavirenz (EFV)

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucléosido frecuentemente utilizado, con una potencia antirretroviral alta. Tiene múltiples efectos adversos a nivel de SNC de los cuales la patogénesis no se comprende completamente. Se han documentado interacciones medicamentosas con una variedad de los fármacos comúnmente prescritos en pacientes con VIH.

Nombre comercial: Sustiva®, Stocrin®

Formulaciones:

Cápsulas de 50 mg
Cápsulas de 100 mg
Cápsulas de 200 mg
Cápsulas de 600 mg

Clase de Fármaco: NNRTI

Productor: Bristol-Myers Squibb, MSD

Indicación: Infección por VIH

Dosis Oral: 600 mg diario (3 cápsulas qd de 200 mg c/u ó 1 cápsula qd de 600 mg), de preferencia antes de acostarse.

Efectos Adversos: Pesadillas, confusión, vértigo, somnolencia, pensamientos anormales, dificultad para concentrarse, insomnio y despersonalización. Estos síntomas de SNC usualmente mejoran sustancialmente después de unas semanas. En el 15% puede ocurrir un exantema en las primeras semanas, pero casos severos de flirtenas, descamación y ulceración son raros. Elevación en las PFHs, especialmente la γGT, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Comentarios/Advertencias: Contraindicado en el embarazo.

Contraindicado como tratamiento concomitante con ergotamínicos, astemizol, cisaprida midazolam, terfenadina y triazolam.

No se debe combinar con anticonceptivos orales.

No se debe dar en combinación con saquinavir o amprenavir sin potenciación con ritonavir (ya que los niveles de saquinavir y amprenavir serían insuficientes).

Ajuste de dosis en combinación con

- Lopinavir: Incrementar la dosis de lopinavir a 4 cápsulas bid.
- Indinavir: Incrementar la dosis de indinavir a 1000 mg tid.
- Rifabutina: Incrementar la dosis de rifabutina a 450-600 mg/día.

 Metadona: posible incrementar la dosis de metadona en 20 a 40%.
Cuando se cambia de una terapia con IP a efavirenz, se recomienda traslapar el tratamiento una semana.
El efavirenz no se debe administrar con comida grasosa ya que reduce su absorción.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=88

Referencias:
1. Boffito M, Rossati A, Reynolds HE, et al. Undefined duration of opiate withdrawal induced by efavirenz in drug users with hiv infection and undergoing chronic methadone treatment. AIDS Res Hum Retroviruses
2002, 18: 341-2.
2. Casado JL, Moreno A, Hertogs K, Dronda F, Moreno S. Extent and importance of cross-resistance to efavirenz after nevirapine failure. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18: 771-5. http://amedeo.com/lit.php?id=12167268
3. Clotet B. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1- infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitorcontaining regimens. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 244-53. http://amedeo.com/lit.php?id=11873073
4. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, et al. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for HIV-infected patients with lipoatrophy. Clin Infect Dis 2002, 35: 69-76.
http://amedeo.com/lit.php?id=12060877
5. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. AIDS 2002, 16: 299-300.
6. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

Emtricitabina (FTC)
La Emtricitabina es una NRTI bien tolerado, comparable con lamivudina en su perfil de resistencia. Se puede tomar una vez al día.
Nombre Comercial: Coviracil®
En Estados Unidos se aprobó su uso en septiembre de 2002.
Clase de fármaco: NRTI
Productor: Triangle Pharmaceuticals, ahora: Gilead
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: 200 mg qd
Efectos Adversos: Raro. Los más comunes son cefalea, náusea y alteraciones gastrointestinales.
Referencias:

1. Benson C, et al. Overview of the comparative effectiveness of triple combination therapy regimens of emtricitabine (FTC) and lamivudine (3TC) in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. XIV International AIDS Conference, Barcelona 2002. Abstract TuPeB4430. http://hiv.net/link.php?id=91
2. Delehanty J, Wakeford C, Hulett L, et al. A phase I/II randomized, controlled study of FTC versus 3TC in HIV-infected patients. Abstract 16, 6th CROI 1999, Chicago, USA.
3. Molina J, Perusat S, Ferchal F, et al. Once-daily combination therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz in treatment-naive HIV-infected adults: 64-week follow-up of the ANRS 091 trial. Abstract 321, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/321.htm
4. Van Der Horst C, Sanne I, Wakeford C, et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitibine to lamivudine. Abstract 18, 8th CROI 2001, Chicago, USA. http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/18.htm

Enfuvirtide ver T-20

Epivir® ver Lamivudina
Fortovase® ver Saquinavir
Fuzeon® ver T-20
Hivid® ver Zalcitabina

Indinavir (IDV)
Es un PI efectivo y bien investigado, su uso es ligeramente limitado debido a problemas dérmicos, renales e intestinales. Hay resistencia cruzada con otros IPs, pero el fármaco tiene buena penetración a SNC. En la actualidad el indinavir generalmente se usa en combinación con el ritonavir como potenciador, lo cual simplifica su dosificación.
Nombre comercial: Crixivan®
Formulaciones:
Cápsulas de 200 mg
Cápsulas de 333 mg
Cápsulas de 400 mg
Clase de fármaco: Inhibidor de Proteasa (IP)
Productor: Merck
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: En combinación con ritonavir: 800 mg bid (dos cápsulas de 400 mg bid) más 100 mg de ritonavir bid (una cápsula de 100 mg bid)
ó
400 mg bid (una cápsula de 400 mg bid) más 400 mg de ritonavir bid (cuatro cápsulas de 100 mg bid).
Sin ritonavir para potenciar: 800 mg tid (dos cápsulas de 400 mg tid) una hora antes o dos después de las comidas.

Función hepática alterada: 600 mg tid (tres cápsulas de 200 mg tid).
Efectos Adversos: Nefrolitiasis (mayor de 25 %). Con menor frecuencia: nefrotoxicidad con elevación de creatinina sérica. Diarrea, náusea y vómito. Con relativa frecuencia puede ocurrir síndrome sicca (piel, boca y ojos secos) y paroniquia; alopecia es raro.
Hiperbilirrubinemia asintomática.
Lipodistrofia ("Crixbelly"), dislipidemia, alteración en el metabolismo de la glucosa.
Comentarios/Advertencias: El uso concomitante de rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamínicos, simvastatina, lovastatina y hierba de San Juan está contraindicado.
Los siguientes ajustes de dosis son necesarios:
 Rifabutina: 1000 mg indinavir tid + 150 mg rifampicina.
 Lopinavir: 600 mg indinavir bid.
 Ketoconazol e itraconazol: 600 mg indinavir tid.
 Sildenafil: máximo 25 mg sildenafil/48h.
El indinavir se debe tomar con el estómago vacío cuando no está potenciado. Por lo menos se debe consumir 1.5 l de líquidos diario para prevenir la Nefrolitiasis. Se deben explicar los síntomas (hematuria, dolor en flancos).
La incidencia de Nefrolitiasis y alteraciones dermatológicas se correlaciona con los niveles plasmáticos. La didanosina disminuye la absorción del indinavir, por lo que la combinación se evita en general. En combinación con el ritonavir el indinavir se puede tomar dos veces al día con comida. La ingesta de líquidos no cambia.

Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=102
Referencias:
1. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periostal new bone formation during indinavir therapy. AIDS 2002, 16: 803-4.
2. Carr A, Chuah J, Hudson J, et al. A randomised, open-label comparison of three HAART regimens including two nucleoside analogues and indinavir for previously untreated HIV-1 infection: the OzCombo1 study. AIDS
2000, 14: 1171-80. http://amedeo.com/lit.php?id=10894281
3. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371
4. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
5. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M, et al. risk factors for urologicalsymptoms in a cohort of users of the hiv protease inhibitor indinavir sulfate: The ATHENA Cohort. Arch Intern Med 2002, 162: 1493-501.
http://amedeo.com/lit.php?d=12090886
6. Eron JJ JR, Murphy RL, Peterson D, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of

HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). AIDS 2000, 14: 1601-10. http://amedeo.com/lit.php?id=10983647
7. Gallego O, de Mendoza C, Perez-Elias MJ, et al. Drug resistance in patients experiencing early virological failure under a triple combination including indinavir. AIDS 2001, 15: 1701-1706. http://amedeo.com/lit.php?id=11546946
8. Gatell JM, Lange J, Arnaiz JA, et al. A randomized study comparing continued indinavir (800 mg tid) vs switching to indinavir/ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression with indinavir plus 2 nucleoside analogues The BID Efficacy and Safety Trial (BEST). Abstract WeOrB484, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
9. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
10. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2000;133:35-9. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=10877738
11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with HIV infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. N Engl J Med 1997, 337:725-33. http://amedeo.com/lit.php?id=9287227
12. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infectedpatients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir.AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982
13. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. Clin Infect Dis 2002, 34: 1122-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11915002
14. Lacarelle B. High indinavir Cmin is associated with higher toxicity in patients on indinavir-ritonavir 800/100 mg twice-daily regimen. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 374-7. http://amedeo.com/lit.php?id=11917242
15. Nolan D, Upton R, McKinnon E, et al. Stable or increasing bone mineral density in HIV-infected patients treated with nelfinavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 1275-1280. http://amedeo.com/lit.php?id=11426072
16. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. AIDS 2001, 15: F11-F18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399973
17. Squires KE, Gulick R, Tebas P, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine
analog regimen therapy (START I). AIDS 2000, 14: 1591-600. http://amedeo.com/lit.php?id=10983646
18. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999, 341:1865-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10601505

19. Voigt E, Wickesberg A, Wasmuth JC, et al. First-line ritonavir/indinavir 100/800 mg twice daily plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in a German multicentre study: 48-week results. HIV Med 2002, 3:277-282. http://amedeo.com/lit.php?id=12444946

Invirase® ver Saquinavir

Kaletra® ver Lopinavir

Lamivudina (3TC)
Fármaco bien tolerado pero con rápido desarrollo de resistencia. Lamivudina es frecuentemente usada como componente de combinaciones preestablecidas como Combivir® y Trizivir®. También es efectiva contra el virus de hepatitis B.
Nombre comercial: Epivir®, Combivir®, Trizivir®
Formulaciones: Epivir®: tabletas de 150 mg; tabletas de 300 mg, solución oral de 10 mg/ml con 240 ml
Combivir®: las tabletas contienen 150 mg de lamivudina **y** 300 mg de zidovudina
Trizivir®: las tabletas contienen 150 mg de lamivudina **y** 300 mg de zidovudina **y** 300 mg de abacavir
Clase de fármaco: NRTI
Productor: GlaxoSmithKline
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral de Epivir: 300 mg qd ó 150 mg bid. Se requiere ajustar la dosis con disminución en la depuración de creatinina:

Depuración de Creatinina (ml/min)	**Dosis**
30-49	**150mg qd**
15-29	**150 mg primera dosis, luego 100mg qd**
5-14	**150 mg primera dosis, luego 50 mg qd**
<5	**50 mg primera dosis, luego 25 mg qd**

En niños 4 mg/kg, con un máximo de 150 mg bid.
Dosis Oral de Combivir®: 1 tableta bid, contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.
Dosis Oral de Trizivir®: 1 tableta bid, contiene 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina y 300 mg de abacavir.

Los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min o con función hepática alterada no deben recibir Combivir® ni Trizivir® sino los fármacos individuales (zidovudina y
lamivudina.

Efectos Adversos: Fatiga, náusea, vomito, diarrea, cefalea, insomnio, mialgia y artralgia pueden ocurrir, pero usualmente se deben a otros fármacos en la combinación (ver sección de zidovudina y abacavir). Polineuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica son raras.

Comentarios/Advertencias: Lamivudina requiere ajuste de dosis con base e la función renal.

Fuentes de Internet:

E.U.A.: Epivir®: http://hiv.net/link.php?id=49, Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=50, Trizivir®: http://hiv.net/link.php?id=51

Referencias:

1. Demeter LM, Hughes MD, Coombs RW, et al. Predictors of virologic and clinical outcomes in HIV-1-infected patients receiving concurrent treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine. Ann Intern Med 2001,
135: 954-964. http://amedeo.com/lit.phpid=11730396

2. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, et al. Long-term virologic and immunologic responses in HIV type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. J Infect Dis 2001, 183: 1116-1120. http://amedeo.com/lit.phpid=11237839

3. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudinezidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.phpid=11797179

4. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudinezidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083-93. http://amedeo.com/lit.phpid=11311097

5. Miller V, Stark T, Loeliger AE, Lange JM. The impact of the M184V substitution in HIV-1 reverse transcriptase on treatment response. HIV Med 2002, 3:135-45. http://amedeo.com/lit.php?id=12010361

6. Sension MG, Bellos NC, Johnson J, et al. Lamivudine 300 mg QD versus continued lamivudine 150 mg BID with stavudine and a protease inhibitor in suppressed patients. HIV Clin Trials 2002, 3:361-70. http://amedeo.com/lit.php?id=12407485

7. Thabut D, Thibault V, Benhamou Y, et al. Successful control of subfulminant hepatitis related to lamivudine- resistant hepatitis B virus in an HIVinfected patient. AIDS 2001, 15: 2463-4.

Lopinavir (LPV)
Kaletra® es un inhibidor de proteasa (IP) muy efectivo y relativamente bien tolerado. Kaletra® es un fármaco ideal para terapia de salvamento por su alta potencia en pacientes tratados previamente con IPs y múltiples mutaciones de resistencia. Continúa pendiente determinar si Kaletra® es superior o no a los otros IPs potenciados como terapia inicial. Las desventajas incluyen niveles extremadamente altos de lípidos y las interacciones medicamentosas.
Nombre Comercial: Kaletra®
Formulaciones: Cápsulas con 133.3 mg de lopinavir (LPV) + 33.3
mg de ritonavir (RTV); Bote con 180 cápsulas.
Solución con 80 mg de lopinavir + 20 mg de ritonavir por ml; frasco con 160 ml.
Se debe mantener refrigerado.
Clase de Fármaco: Inhibidor de Proteasa.
Productor: Abbott.
Indicación: Infección por VIH.
Dosis Oral: 3 cápsulas bid ó 5 ml de solución bid con alimento. En combinación con efavirenz o nevirapina, la dosis se debe incrementar a 4 cápsulas bid o 6.5 ml de solución bid. Medir niveles plasmáticos.
Efectos Adversos: Diarrea, náusea y dislipidemia son los principales. Cefalea y elevación de transaminasas.
Comentarios/Advertencias: Las Interacciones medicamentosas son numerosas. Todos los fármacos metabolizados por los sistemas enzimáticos CYP3A o CYP2D6 están contraindicados: flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, ergotamínicos, cisaprida, pimozida, midazolam y triazolam. La rifampicina y la hierba de San Juan reducen la eficacia del lopinavir.
Precaución con: lovastatina, simvastatina (miopatía, rabdomiolisis), carbamacepina, fenobarbital, fenitoína o sildenafil (hipotensión), amiodarona, warfarina, lidocaina, antidepresivos tricíclicos, quinidina, ciclosporina, tacrolimus. En pacientes con función hepática alterada se deben medir los niveles plasmáticos, especialmente en los casos con hepatitis B o C concomitante o transaminasas elevadas significativamente. Si lopinavir se combina con didanosina ésta se debe administrar una hora antes o dos horas después de lopinavir. Lopinavir en solución contiene alcohol, por lo tanto no se debe coadministrar con disulfiram o metronidazol. Precaución con anticonceptivos orales (no es seguro).
Cuando se utiliza con rifabutina, se debe reducir la dosis en un 75% de la última, p. Ej. 150 mg qd cada dos días. Podría ser necesario incrementar la dosis de metadona.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=116
Referencias:
1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reversetranscriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor-- experienced patients. J Infect Dis 2002, 185: 599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416

2. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 1143-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11915005
3. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JF, Morais-De-Sa CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. AIDS 2002, 16: 673-4.
4. Kempf DJ, Isaacson JD, King MS, Brun SC, Xu Y, Real K et al. Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir
among viral isolates from protease inhibitor- experienced patients. J Virol 2001, 75: 7462-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11462018
5. Khanlou H, Graham E, Brill M, Farthing C. Drug interaction between amprenavir and lopinavir/ritonavir in salvage therapy. AIDS 2002, 16: 797-8.
6. Lascoux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. AIDS 2001, 15: 819.
7. Molla A, Mo H, Vasavanonda S, Han L, Lin CT, Hsu A et al. In vitro antiviral interaction of lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 2249-53. http://amedeo.com/lit.php?id=12069982
8. Prado JG, Wrin T, Beauchaine J, Ruiz L, Petropoulos CJ, Frost SD et al. Amprenavir-resistant HIV-1 exhibits lopinavir cross-resistance and reduced replication capacity. AIDS 2002, 16: 1009-17. http://amedeo.com/lit.php?id=11953467
9. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Nelfinavir (NFV)
Es un IP relativamente bien tolerado y bien investigado, pero es ligeramente menor en potencia que los IPs potenciados. Un esquema de TAVAA basado en nelfinavir como IP es menos potente que los basados en NNRTI. Los problemas principales incluyen el alto número de tabletas y la diarrea frecuente. Debido a su perfil de resistencia (después de la falla a tratamiento con nelfinavir, otros IPs pueden utilizarse con buena eficacia), es adecuado como IP de primera línea.
Nombre Comercial: Viracept®
Formulaciones:
Tabletas de 250 mg
Talco oral de 50 mg/g, con 144 g
Clase de Fármaco: Inhibidor de Proteasa
Productor: Roche
Indicación: Infección por VIH.
Dosis Oral: 1250 mg bid ó 750 mg tid con alimentos.
Efectos Adversos: Diarrea, meteorismo y náusea. Lipodistrofia, dislipidemia y reducción de la tolerancia a la glucosa.

Comentarios/Advertencias: Contraindicado como tratamiento concomitante con rifampicina, anticonceptivos orales, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamínicos, simvastatina, lovastatina y la hierba de San Juan.
En combinación con rifabutina: 150 mg de rifabutina qd e incrementar la dosis de nelfinavir a 1000 mg tid.
Metadona: si ocurren síntomas de abstinencia se debe incrementar la dosis.
Sildenafil: maximum 25 mg/48 h.
Nelfinavir se puede administrar con alimentos. La diarrea usualmente se puede controlar con loperamida (2 mg posterior a cada evacuación diarreica, con un máximo de 16 mg/día).
No se recomienda potenciarlo con ritonavir ya que los niveles no cambian significativamente.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=118
Referencias:
1. Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, et al. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001, 345: 398-407. http://amedeo.com/lit.php?id=11496850
2. Fitzgibbon JE, Gaur S, Walsman SM, et al. Emergence of drug resistance mutations in a group of HIV-infected children taking nelfinavircontaining regimens. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17: 1321-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11602042
3. Mortier E, Pouchot J, Vinceneux P, Lalande M. Ergotism related to interaction between nelfinavir and ergotamine. Am J Med 2001, 110: 594.
4. Phanuphak P. Dose-escalating study of the safety and pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-exposed neonates. J Acquir Immune Defic Syndr 2002, 29: 455-63. http://amedeo.com/lit.php?id=11981361
5. Resch W, Ziermann R, Parkin N, Gamarnik A, Swanstrom R. Nelfinavirresistant, amprenavir-hypersusceptible strains of HIV type 1 carrying an n88s mutation in protease have reduced infectivity, reduced replication capacity. J Virol 2002, 76: 8659-66. http://amedeo.com/lit.php?id=12163585
6. Walsmley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavirfor the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346:2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139

Nevirapina (NVP)
Nevirapina es un NNRTI frecuentemente prescrito. Como todos los NNRTIs una sola mutación puntual es suficiente para desarrollar alto nivel de resistencia. Nevirapina es muy usada para simplificar esquemas exitosos de TAVAA. Tiene adecuada tolerabilidad a largo plazo y un perfil de lípidos favorable. El problema principal, aparte del desarrollo de resistencia es la hepatotoxicidad en los primeros meses de tratamiento (ver abajo). Nevirapina es efectiva como profilaxis de la transmisión materno-fetal.
Nombre Comercial: Viramune®
Formulaciones:

Tabletas de 200 mg
Suspensión de 10 mg/ml con 240 ml
Clases de Fármacos: Inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósido (NNRTI)
Productor: Boehringer-Ingelheim
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: 1 tableta bid. Siempre empezar con dosis inicial de 1 tableta/día por dos semanas. La dosis inicial reduce la frecuencia de exantema. Para reiniciar el tratamiento posterior a una interrupción en general no es necesaria la dosificación inicial si el fármaco era bien tolerado anteriormente. Debido a su vida media prolongada, la nevirapina debe descontinuarte tres días antes de los otros fármacos administrados, para prevenir el desarrollo de resistencia. Nevirapina puede administrarse con el estómago vacío o con alimentos.
Efectos Adversos: Principalmente hepatotoxicidad y exantema. Con menor frecuencia: fiebre, náusea, somnolencia, cefalea y mialgia. Estos efectos adversos pueden ocurrir con o sin hepatotoxicidad y/o exantema. La γGT se eleva frecuentemente. Para detectar hepatotoxicidad (ocurre en 15%, se define como incremento en transaminasas por lo menos tres veces sobre el límite superior normal), las pruebas de función hepática deben monitorizarse cada dos semanas por los primeros dos meses. Posteriormente exámenes mensuales son necesarios, ya que más de la mitad de los episodios de hepatotoxicidad ocurren después de la primera cuarta parte del tratamiento. En el caso de hepatotoxicidad el tratamiento debe ser interrumpido hasta que las pruebas de función hepática regresen a los niveles basales. El tratamiento se debe restablecer con 200 mg qd. La dosis puede ser incrementada a 200 mg bid después de un periodo de observación prolongado.
Si las enzimas hepáticas se vuelven a incrementar la nevirapina deberá descontinuarse permanentemente.
La página web de la EMEA proporciona guías detalladas: http://hiv.net/link.php?id=120.
En las primeras seis semanas de tratamiento es común la aparición de un exantema, con frecuencia pruriginoso que puede tratarse con antihistamínicos si las membranas mucosas no se encuentras involucradas y las transaminasas permanecen normales. Las formulaciones tópicas son efectivas contra el prurito. La nevirapina debe descontinuarse si ocurre un exantema severo, en esos casos se deben utilizar esteroides (p. Ej. prednisolona 1 mg/kg por 3-5 días). La nevirapina debe ser suspendida si ocurren síntomas sistémicos (fiebre, conjuntivitis, mialgia, artralgia y malestar general).
Si el exantema ocurre en las primeras dos semanas del tratamiento la dosis no se debe incrementar hasta que se resuelva completamente. El tratamiento profiláctico con esteroides no se recomienda.
Comentarios/Advertencias:
Precaución al ser utilizado en pacientes con disfunción hepática (medir niveles plasmáticos).
Contraindicado en tratamiento concomitante con rifampicina, ketoconazol, hierba de San Juan y anticonceptivos orales.

Derivados Azoles: se debe utilizar fluconazol como tratamiento antimicótico.
Ajuste de dosis en combinación con:
 Indinavir: incrementar dosis de indinavir a 1000 mg tid.
 Metadona: si ocurren síntomas de abstinencia, se puede incrementar la dosis.
 Lopinavir: es posible incrementar la dosis de Kaletra® a 4 cápsulas bid (medir niveles plasmáticos)
La nevirapina tiene un perfil favorable a largo plazo. En particular los niveles de lípidos usualmente se influyen favorablemente. La γGT se incrementa en la mayoría de los casos en el tratamiento a largo plazo. Niveles superiores a 150 U/l se pueden tolerar. La nevirapina no se debe administrar para la profiláctica post-exposición.

Fuentes de Internet:

E.U.A: http://hiv.net/link.php?id=121

Referencias:

1. Antinori A, Baldini F, Girardi E, et al. Female sex and the use of antiallergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy. AIDS 2001, 15: 1579-81. http://amedeo.com/lit.php?id=11504993
2. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et al. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat Injection drug users. Clin Infect Dis 2001, 33. http://amedeo.com/lit.php?id=11568856
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15:1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
4. Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, et al. Switching to nevirapine decreases insulin levels but does not improve subcutaneous adipocyte apoptosis in patients with highly active antiretroviral therapy-associated lipodystrophy. J Infect Dis 2001, 184: 1197-201. http://amedeo.com/lit.php?id=11598845
5. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS 2001, 15:1843-1848. http://amedeo.com/lit.php?id=11579247
6. Fätkenheuer G, Romer K, Kamps R, Salzberger B, Burger D. Pharmacokinetics of amprenavir and lopinavir in combination with nevirapine in highly pretreated HIV-infected patients. AIDS 2001, 15: 2334-5.
7. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. AIDS 2002, 16: 290-1. http://amedeo.com/lit.php?id=11807315
8. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001, 15: 1261-1268. http://amedeo.com/lit.php?id=11426070
9. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. Pediatr Infect Dis J 2001, 20: 803-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11734746
10. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from PIs to nevirapine or to efavirenz in patients with HIV

infection and long-lasting viral suppression. Clin Infect Dis 2002, 34: 504-10. http://amedeo.com/lit.php?id=11797178
11. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2002, 34: 418-419.
12. Sinkala M, Stout JP, Vermund SH, Goldenberg RL, Stringer JS. Zambian women's attitudes toward mass nevirapine therapy to prevent perinatal transmission of HIV. Lancet 2001, 358: 1611-2. http://amedeo.com/lit.php?id=11716891
13. Suzuki K, Kaufmann GR, Mukaide M, et al. Novel deletion of hiv type 1 reverse transcriptase residue 69 conferring selective high-level resistance to nevirapine. AIDS Res Hum Retroviruses 2001, 17: 1293-6. http://amedeo.com/lit.php?id=11559430
14. Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an antiatherogenic lipid profile. AIDS 2001, 15: 2407-2414. http://amedeo.com/lit.php?id=11740191
15. Veldkamp AI, Weverling GJ, Lange JM, et al. High exposure to nevirapine in plasma is associated with an improved virological response in HIV-1-infected individuals. AIDS 2001, 15: 1089-1095. http://amedeo.com/lit.php?id=11416710
16. Wit FW, Wood R, Horban A, et al. Prednisolone does not prevent hypersensitivity reactions in antiretroviral drug regimens containing abacavir with or without nevirapine. AIDS 2001, 15: 2423-2429. http://amedeo.com/lit.php?id=11740193

Norvir® ver Ritonavir
Rescriptor® ver Delavirdina
Retrovir® ver Zidovudina

Ritonavir (RTV)
Debido a los efectos adversos gastrointestinales, el ritonavir a dosis terapéuticas tiene baja tolerancia y rara vez se prescribe. Sin embargo el ritonavir ha tomado importancia como fármaco potenciador de otros inhibidores de Proteasa. En estas combinaciones, cuando se utilizan dosis bajas, los efectos adversos son tolerables. Se deben considerar numerosas interacciones medicamentosas.
Nombre comercial: Norvir®
Formulaciones:
Cápsulas de 100 mg
Solución oral de 80 mg/ml con 240 ml
Clase de fármaco: Inhibidor de Proteasa
Productor: Abbott
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: En casos raros, en los que el ritonavir se usa como IP único, la dosis es 600 mg bid (ir incrementando la dosis por dos semanas: 300 mg bid los días 1-2, 400 mg bid los días 3-5, 500 mg bid días 6-13).
El uso óptimo del ritonavir sin embargo es como potenciador de otros IPs. Las dosis diarias en combinación con

 Saquinavir (Fortovase® o Invirase®): 100 mg de ritonavir bid + 1000 mg de saquinavir bid ó 400 mg de ritonavir bid + 400 mg de saquinavir bid
 Indinavir (Crixivan®): 100 mg de ritonavir bid + 800 mg de indinavir bid ó 400 mg de ritonavir bid + 400 mg de indinavir bid
 Amprenavir (Agenerase®): 100 mg de ritonavir bid + 600 mg de amprenavir bid ó 200 mg de ritonavir qd + 1200 mg de amprenavir qd
 Lopinavir (Kaletra®): Combinación fija, ver lopinavir.

Efectos Adversos: Muy frecuentes a dosis terapéuticas: náusea, vómito, diarrea, cefalea, parestesia perioral y sensaciones eléctricas en brazos y piernas. Elevación de transaminasas y γGT, dislipidemia a menudo significante, reducción de la tolerancia a la glucosa y en raras ocasiones diabetes mellitus. Lipodistrofia en tratamiento a largo plazo.

Comentarios/Advertencias: Incluso las dosis bajas usadas en combinación con otros IPs como potenciador tienen múltiples interacciones medicamentosas. Los siguientes están contraindicados: rifampicina, amiodarona, astemizol, bepiridil, terfenadina, encainida, flecainida, cisaprida, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina, quinidina y la hierba de San Juan. Se debe evitar el Sildenafil.

Se debe tener cuidado y medir los niveles plasmáticos de ritonavir y de ser posible los siguientes medicamentos con en uso concomitante: Metadona, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina), esteroides, calcio antagonistas, antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolépticos (haloperidol, risperidona, tioridazina), fármacos antimicóticos (ketoconazol, itraconazol), carbamacepina, tolbutamida, rifabutina, teofilina y warfarina.

Fuentes de Internet:

E.U.A: http://hiv.net/link.php?id=31

Referencias:

1. Benson CA, Deeks SG, Brun SC, et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reversetranscriptase inhibitors in HIV type 1--infected protease inhibitor-- experienced patients. J Infect Dis 2002, 185: 599-607. http://amedeo.com/lit.php?id=11865416

2. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebocontrolled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. Lancet 1998, 351:543-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9492772

3. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827

4. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 1143-5. Abstract: http://amedeo.com/lit.php?id=11915005

5. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159

6. Duval X, Lamotte C, Race E, et al. amprenavir inhibitory quotient and virological response in HIV-infected patients on an amprenavir-containing salvage regimen

without or with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 570-4. http://amedeo.com/lit.php?id=11796381
7. Kempf DJ, Marsh KC, Kumar G, et al. Pharmacokinetic enhancement of inhibitors of the HIV protease by coadministration with ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1997, 41:654-60. http://amedeo.com/lit.php?id=9056009
8. Kirk O, Mocroft A, Pradier C, et al. Clinical outcome among HIV-infected patients starting saquinavir hard gel compared to ritonavir or indinavir. AIDS 2001, 15: 999-1008. http://amedeo.com/lit.php?id=11399982
9. Moreno S, Podzamczer D, Blazquez R, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. AIDS 2001; 15: 1185-7.
10. Saah AJ, Winchell GA, Nessly ML, Seniuk MA, Rhodes RR, Deutsch PJ. Pharmacokinetic profile and tolerability of indinavir-ritonavir combinations in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 2710-5. http://amedeo.com/lit.php?id=11557459
11. Sadler BM, Piliero PJ, Preston SL, Lloyd PP, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetics and safety of amprenavir and ritonavir following multiple-dose, co-administration to healthy volunteers. AIDS 2001, 15:1009-18. http://amedeo.com/lit.php?id=11399983
12. Spiegel M, Schmidauer C, Kampfl A, Sarcletti M, Poewe W. Cerebral ergotism under treatment with ergotamine and ritonavir. Neurology 2001, 57:743-4.
13. Walmsley S, Bernstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. N Engl J Med 2002, 346: 2039-46. http://amedeo.com/lit.php?id=12087139
14. Wensing AM, Reedijk M, Richter C, Boucher CA, Borleffs JC. Replacing ritonavir by nelfinavir or nelfinavir/saquinavir as part of HAART leads to an improvement of triglyceride levels. AIDS 2001, 15:2191-3.

Saquinavir (SQV)
Uno de los primeros IPs y el único con dos formulaciones disponibles. Relativamente "benigno" (bien tolerado excepto por las alteraciones gastrointestinales, problemas no serios a corto plazo). Si se administra sin ser potenciado es intolerable el número de cápsulas. Debido a la baja biodisponibilidad la formulación fue mejorada de Invirase® a Fortovase®, el cual desafortunadamente es menos tolerado.
De acuerdo con datos recientes, Invirase® que prácticamente ha sido abandonado, es igual de efectivo cuando se potencia con ritonavir. Invirase® es significativamente más caro. Es frecuente la resistencia cruzada con otros IPs.
Nombre comercial: Fortovase®, Invirase®
Formulaciones:
Cápsulas de 200 mg (Invirase®)
Cápsulas de gel blando de 200 mg (Fortovase®)
Clase de Fármaco: Inhibidor de Proteasa
Productor: Hoffmann-La Roche
Indicación: Infección por VIH

Dosis Oral: El tratamiento sin potenciar (sólo en excepciones): 1200 mg tid (6 cápsulas tid). Generalmente se prefiere en combinación con ritonavir:
Fortovase® o Invirase®: 1000 mg bid más 100 mg de ritonavir bid es lo óptimo. Una alternativa es 400 mg de ritonavir bid más 400 mg de Fortovase® o Invirase®.
Efectos Adversos: Principalmente gastrointestinales: diarrea, náusea, molestia abdominal y meteorismo. La elevación de transaminasas o γGT y cefalea es rara. Como con otros IPs, lipodistrofia, dislipidemia y reducción de la tolerancia a la glucosa pueden ocurrir con el tratamiento a largo plazo.
Comentarios/Advertencias: Contraindicado en tratamiento concomitante con rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, ergotamina, simvastatina, lovastatina y la hierba de San Juan.
Si el saquinavir no se combina con otros inhibidores de proteasa se debe tomar con alimento.
Fuentes de Internet:
E.U.A: http://hiv.net/link.php?id=132
Referencias:
1. Cameron DW, Japour AJ, Xu Y, et al. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. AIDS 1999, 13: 213-24. http://amedeo.com/lit.php?id=10202827
2. Cohen Stuart JW, Schuurman R, Burger DM, et al. Randomized trial comparing saquinavir soft gelatin capsules versus indinavir as part of triple therapy (CHEESE study). AIDS 1999, 13: F53-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10357371
3. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. AIDS 1998, 12: F97-102. http://amedeo.com/lit.php?id=9677159
4. Gerstoft J, Dragstedt UB, Cahn P. Final analysis of a randomised trial to evaluate safety and efficacy of indinavir/ritonavir versus saquinavir/ ritonavir in adult HIV-1 infection: the MaxCmin1 trial. Abstract 2853, ICAAC 2002, San Diego, USA.
5. Gisolf EH, van Heeswijk RP, Hoetelmans RW, Danner SA. Decreased exposure to saquinavir in HIV-1-infected patients after long-term antiretroviral therapy including ritonavir and saquinavir. AIDS 2000, 14: 801-5. http://amedeo.com/lit.php?id=10839587
6. Kurowski M, Sternfeld T, Hill A, Moecklinghoff C. comparative pharmacokinetics and short-term safety of twice daily (bid) fortovase/ritonavir and invirase/ritonavir. Abstract 432, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13486.htm
7. Mitsuyasu RT, Skolnik PR, Cohen SR, et al. Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. NV15355 Study Team. AIDS 1998,12:F103-9. http://amedeo.com/lit.php?id=9708399
8. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. Clin Infect Dis 2002, 34: 234-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11740713
9. Stellbrink HJ, Hawkins DA, Clumeck N, et al. Randomised, multicentre phase III study of saquinavir plus zidovudine plus zalcitabine in previously untreated or minimally pretreated hiv-infected patients. Clin Drug Invest 2000, 20:295-307.

Estavudina (d4T)
La estavudina es un análogo de timidina como la zidovudina. Es bien tolerado, el fármaco fue considerado por mucho tiempo como equivalente a la zidovudina. Las nuevas guías son más cuidadosas debido a la neuropatía y los datos de toxicidad mitocondrial (lipoatrofia, acidosis láctica), particularmente en combinación con didanosina. En breve estarán disponibles cápsulas de 75mg y 100 mg, permitiendo la dosificación una vez al día.
Nombre comercial: Zerit®
Formulaciones:
Cápsulas: 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg
Solución oral: 1 mg/ml con 200 ml
Cápsulas de Liberación Prolongada: 37.5 mg, 50 mg, 75 mg, y 100 mg, disponible a finales del 2003.
Clase de fármacos: NRTI
Productor: Bristol-Myers Squibb
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: 40 mg bid (peso corporal > 60 kg), ó 30 mg bid
(peso corporal < 60 kg). En falla renal:

Peso	Depuración de Creatinina 26-50 ml/min	Depuración de Creatinina por debajo de 26 ml/min (incluye paciente en diálisis)*
< 60 kg	15 mg bid	15 mg qd
> 60 kg	20 mg bid	20 mg qd

* Hemodiálisis: los pacientes deben tomar Zerit después de la diálisis y al mismo tiempo en los otros días

Efectos Adversos: Neuropatía periférica, especialmente en combinación con didanosina (más de 24%). En muchos estudios, la estavudina se ha asociado con lipoatrofia más que otros NRTIs. Sin embargo, lo siguiente es menos frecuente con estavudina: diarrea, náusea, vómito, cefalea. Muy raro, pero potencialmente fatal: acidosis láctica que ocurre con mayor frecuencia cuando se combina con didanosina (especialmente durante el embarazo). Otros efectos adversos: esteatosis hepática y pancreatitis.
Comentarios/Advertencias: La estavudina no se debe combinar con zidovudina debido a efectos antagónicos. De ser posible, no se debe usar en tratamiento concomitante con otros fármacos neurotóxicos (zalcitabina, etambutol, cisplatino, INH, vincristina, etc.). La estavudina se puede administrar con el estómago vacío o con alimentos ligeros. Si ocurren síntomas de neuropatía periférica, se debe descontinuar el tratamiento con estavudina.
Fuentes de Internet:

E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=80

Referencias:

1. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, et al. Efficacy of Zidovudine compared to Stavudine, both in combination with Lamivudine and indinavir, in HIVinfected nucleoside-experienced patients with no prior exposure to Lamivudine, Antimicrob Agents Chemother 2002, 46: 1906-13. http://amedeo.com/lit.php?id=12019107
2. Rey D, L'Heritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. Clin Infect Dis 2002, 34: 418-419.
3. Rongkavilit C, Thaithumyanon P, Chuenyam T, et al. Pharmacokinetics of stavudine and didanosine coadministered with nelfinavir in HIV-exposed neonates. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45: 3585-90. http://amedeo.com/lit.php?id=11709344
4. Shalit P, Farrell P, Lindgren P. Long-term safety and efficacy of nevirapine, stavudine and lamivudine in a real-world setting. AIDS 2001, 15: 804-5.
5. Yogev R, Lee S, Wiznia A, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy- experienced children with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J 2002, 21: 119-125. http://amedeo.com/lit.php?id=11840078

Stocrin® ver Efavirenz
Sustiva® ver Efavirenz

T-20 (Enfuvirtide)

T-20 es un prototipo de una nueva clase de fármacos – inhibidores de fusión. Es bien tolerado, pero sólo puede ser administrado como inyección. En el futuro va a ser importante como terapia de salvamento.

Nombre comercial: Fuzeon®

Formulaciones: Viales de 90 mg; suministrado como estuche equipado para treinta días con lo necesario para su administración. El polvo se reconstituye con agua estéril previo a su inyección subcutánea.

Clase de fármaco: Inhibidor de Fusión

Productor: Hoffmann-La Roche

Indicación: T-20 en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes multitratados previamente con evidencia de falla virológica.

Dosis: 90 mg subcutáneos bid. En pacientes pediátricos de 6 a 16 años, se administran 2 mg por kg de peso corporal /2 por día (máximo 90 mg), lo cual proporcionan concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas en los pacientes adultos que reciben 90 mg dos veces al día.

Efectos Adversos: Usualmente bien tolerado. Las reacciones locales en el sitio de la inyección son los efectos adversos más frecuentes con el uso de T-20. En estudios clínicos fase III, 98% de los pacientes tuvieron por lo menos una reacción local en el sitio de la inyección, entre las que se incluyen dolor, molestia, induración, eritema, nódulos y quistes, prurito y equimosis (cambiar el sitio de inyección). Las

reacciones de hipersensibilidad se han asociado con T-20 (<1 %) y recurren cuando se vuelve a administrar. Los síntomas de reacción alérgica incluyen exantema fiebre, náusea y vómito, escalofríos, hipotensión y transaminasemia

Referencias:

1. Clotet B, Lazzarin A, Cooper D, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in Europe and Australia. Abstract LbOr19A. XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
2. Henry K, Lalezari J, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs. OB alone in patients with prior experience resistance to each of the three classes of approved antiretrovirals in North America and Brazil. Abstract LbOr19B, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.
3. Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, et al. Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. Nat Med. 1998, 4:1302-1307. http://amedeo.com/lit.php?id=9809555
4. Kilby JM, Lalezari JP, Eron JJ, et al. The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. AIDS Res Hum Retroviruses 2002, 18:685-93. http://amedeo.com/lit.php?id=12167274
5. Lalezari J, Cohen C, Eron J, and the T20-205 study group. Forty eight week analysis of patients receiving T-20 as a component of multidrug salvage therapy. Abstract LbPp116, XIII International AIDS Conference 2000, Durban, South Africa.
6. Lalezari J, DeJesus E, Northfelt D, et al. A week 48 assessment of a randomized, controlled, open-label phase II trial (T20-206) evaluating 3 doses of T-20 in PI-experienced, NNRTI-naïve patients infected with HIV-1. Abstract 418, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13592.htm
7. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. N Engl J Med 2003; published at www.nejm.org on Mar 13, 2003. Full-text article: http://hiv.net/link.php?id=215

Tenofovir (TDF)

Tenofovir DF es un profármaco de tenofovir, un análogo de nucleótido acíclico y tiene buena biodisponibilidad oral. También tiene eficacia contra el virus de hepatitis B. Tenofovir, al menos de acuerdo con la información hasta el momento tiene buena tolerabilidad.

Nombre comercial: Viread®
Formulación: tabletas de 300 mg
Clase de fármaco: Inhibidor de la transcriptasa reversa Nucleó**t**ido
Productor: Gilead
Indicación: Infección por VIH previamente tratada (se espera su aprobación para terapia inicial en 2003)
Dosis Oral: 300 mg qd, administrar con alimentos.

Efectos Adversos: En general bien tolerado. En varios estudios, los efectos adversos fueron comparables con lo reportado en placebos. Elevación de enzimas hepáticas y leucopenia son raros. Hasta el momento se desconoce si el tratamiento a largo plazo con tenofovir puede provocar cambios en la densidad ósea. Estudios con animales muestras cambios en la densidad ósea con dosis 30 veces mayores que la dosis terapéutica. En contraste con su predecesor, adefovir, no hay indicios de nefrotoxicidad, sin embargo todavía no se cuenta con información a largo plazo.
Comentarios/Advertencias: El tenofovir no se debe prescribir a pacientes con depuración de creatinina menores de 60 ml/min. En casos de disfunción renal leve, los parámetros de retención se deben monitorizar mensualmente. El tratamiento concomitante de tenofovir y otros fármacos que se eliminen por la vía de secreción tubular activa pueden provocar elevación de las concentraciones séricas de ambos: cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir.
Usar con precaución cuando se combine con didanosina: incrementa la Cmax y el área bajo la curva de didanosina en 28% y 44%, respectivamente. Aunque los datos publicados hasta el momento no muestras incremento en la incidencia de efectos adversos típicos de didanosina, la dosis de didanosina se debe reducir a 250 mg. El tenofovir se debe tomar dos horas antes o una después de la didanosina.
Estudios controlados sobre el uso de tenofovir en el embarazo están pendientes. Estudios en monos muestran efectividad del tenofovir para la profilaxis de la transmisión de VIS, pero también se encontraron alteraciones en el crecimiento.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=134
Referencias:
1. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected adults. Antimicrob Agents Chemother 2001, 45:2733-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11557462
2. Birkus G, Hitchcock JM, Cihlaret T. Mitochondrial toxicity of nrtis: in vitro assessment and comparison with tenofovir. Abstract 708, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13560.htm
3. Bochet M, Tubiana R, Benhamou Y, et al. Tenofovir disoproxil fumarate suppresses lamivudine resistant HBV-replication in patients coinfected with HIV/HBV. Abstract 675, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://www.retroconference.org/2002/Abstract/13910.htm
4. Margot NA, Johnson A, Cheng A, et al. Final 48-week genotypic and phenotypic analyses of study 907: tenofovir df (tdf) added to stable background regimens. Abstract 414, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13677.htm
5. Miller MD, Margot NA, Hertogs K, Larder B, Miller V. Antiviral activity of tenofovir (PMPA) against nucleoside-resistant clinical HIV samples. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2001, 20:1025-8.
http://amedeo.com/lit.php?id=11562951

6. Miller MD, Margot MA, Lu B. Effect of baseline nucleoside-associated resistance on response to tenofovir df (tdf) therapy: integrated analyses of studies 902 and 907. Abstract 43, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13490.htm
7. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviralexperienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. AIDS 2002, 16:1257-63. http://amedeo.com/lit.php?id=12045491
8. Staszewski S, Gallant J, Pozniak AL, et al. Efficacy and saefty of tenofovir disoproxil fumarate versus stavudine when used in combination with lamivudine and efavirenz in HIV-1 infected patients naive to antiretroviral therapy: 48-week interim results. Abstract LB17, XIV International AIDS Conference 2002, Barcelona, Spain.

Tipranavir

Tipranavir es el primer IP no peptídico, tiene buena eficacia contra virus resistentes a IPs. Tiene baja biodisponibilidad oral y por lo tanto requiere ser potenciado con ritonavir.

Tipranavir continúa bajo investigación clínica.

Clase de fármaco: Inhibidor de Proteasa No Peptídico (NPPI, por sus siglas en inglés)

Productor: Boehringer-Ingelheim

Indicación: Infección por VIH

Dosis Oral: Tipranavir está siendo evaluado en estudios Fase III a dosis de 500 mg bid más 200 mg de ritonavir bid.

Efectos Adversos: Diarrea, vómito, cefalea, dolor abdominal. Vértigo, fatiga, y transaminasemia son raros.

Comentarios/Advertencias: Rifampicina y delavirdina están contraindicados como medicamentos concomitantes. Antiácidos reducen los niveles de tripanavir en 30%.

Referencias:

1. Larder BA, Hertogs K, Bloor S, et al. Tipranavir inhibits broadly protease inhibitor-resistant HIV-1 clinical samples. AIDS 2000, 14:1943-8. http://amedeo.com/lit.php?id=10997398
2. McCallister S, Sabo J, Galitz L, Mayers D. An open-label steady state investigation of the pharmacokinetics of tipranavir and ritonavir and their effects on cytochrome P-450 (3A4) activity in normal healthy volunteers (BI 1182.5). Abstract 434, 9th CROI 2002, Seattle, USA.
http://63.126.3.84/2002/Abstract/13434.htm
3. Rusconi S, La Seta Catamancio S, Citterio P, et al. Susceptibility to PNU- 140690 (tipranavir) of HIV type 1 isolates derived from patients with multidrug resistance to other protease inhibitors. Antimicrob Agents Chemotherapy 2000, 44:1328-32. http://amedeo.com/lit.php?id=10770770
4. Schwartz R, Kazanjian P, Slater L. Resistance to tipranavir is uncommon in a randomized trial of tipranavir/ritonavir in multiple PI-failure patients (BI 1182.2). Abstract 562, 9th CROI 2002, Seattle, USA. http://63.126.3.84/2002/Abstract/13757.htm

5. Wang Y, Daenzer W, Wood R, et al. The safety, efficacy and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation PI, in a phase II study in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Abstract 673, 7th CROI, San Francisco, USA.
http://www.retroconference.org/2000/abstracts/673.htm

Trizivir®
Esta combinación ha llevado a una reducción significativa en el número de pastillas. Es la combinación triple más sencilla disponible hasta el momento.
Ver también los fármacos individuales zidovudina, lamivudina y abacavir.
Formulaciones:
Las tabletas contienen 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina y 300 mg abacavir.
Clase de fármaco: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósido (NRTI)
Productor: GlaxoSmithKline
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: 1 tableta bid. En casos de función renal alterada (depuración de creatinina menor de 50 ml/min), los fármacos individuales deben separarse para ajustar las dosis de lamivudina y zidovudina.
Efectos Adversos: Principalmente gastrointestinales, ver los fármacos individuales. Reacción de hipersensibilidad con abacavir (ver abacavir).
Hay efectos aditivos en consideración con la toxicidad mitocondrial.
Comentarios/Advertencias: Vigilar estrechamente reacciones de hipersensibilidad (ver abacavir). Ver fármacos individuales.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=51
Referencias:
1. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudinezidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
2. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in HIV infection. J Infect Dis 2002, 185: 1251-60.
http://amedeo.com/lit.php?id=12001042
3. Staszewski I S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudinezidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIVinfected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001, 285: 1155- 63. http://amedeo.com/lit.php?id=11231744
4. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, et al. Abacavir/Combivir (ABC/COM) is comparable to Indinavir/Combivir in HIV-1-infected antiretroviral therapy naïve adults: preliminary results of a 48-week open label study (CNA3014). Abstract 63, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and
Treatment 2001, Buenos Aires, Argentina.

Videx® ver Didanosina
Viracept® ver Nelfinavir
Viramune® ver Nevirapina
Viread® ver Tenofovir
Zerit® ver Estavudina
Ziagen® ver Abacavir

Zalcitabina (ddC)
Uno de los primeros fármacos antirretrovirales. Actualmente es rara vez utilizado debido a la complicada posología, el riesgo de polineuropatía y la resistencia cruzada con didanosina. Posiblemente menos potente que la didanosina y estavudina.
Nombre comercial: Hivid®
Formulaciones:
Tabletas de 0.375 mg
Tabletas de 0.75 mg
Clase de fármaco: NRTI
Productor: Hoffmann-La Roche
Indicación: Infección por VIH
Dosis Oral: 0.75 mg tid. Ajuste de dosis para falla renal: Depuración de creatinina de 40 a 10 ml/min: 0.75 mg bid, < 10 ml/min: 0.75 mg qd.
Efectos Adversos: Neuropatía periférica (más del 30 %), estomatitis con úlceras orales (más del 4%), pancreatitis (<1 %). Exantema, acidosis láctica y esteatosis hepática son raros.
Comentarios/Advertencias: Zalcitabina está contraindicada en pacientes con polineuropatía pre-existente. Usar con precaución con antecedentes de pancreatitis. La zalcitabina no debe ser administrada con fármacos neurotóxicos, p. Ej. Etambutol, cisplatino, disulfiram, etionamida, INH y vincristina.
No se recomienda la combinación con didanosina ni estavudina, ya que no hay información suficiente sobre riesgos de resistencia cruzada. La combinación con zidovudina es mejor.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: http://hiv.net/link.php?id=84
Referencias:
1. Adkins JC, Peters DH, Faulds D. Zalcitabine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. Drugs 1997; 53: 1054-80. http://amedeo.com/lit.php?id=9179531

Zidovudina (AZT)
Es el fármaco antirretroviral más antiguo e investigado. Pasó de moda por un tiempo, debido a los efectos adversos gastrointestinales y mielotóxicos. Sin embargo, permanece como un componente importante de muchos de los esquemas del TAVAA actuales, especialmente porque tiene buena penetración en sistema nervioso central y tiene escasa toxicidad mitocondrial (y buena tolerancia a largo plazo).

Nombre comercial: Retrovir®, Combivir®, Trizivir®
Formulación: Retrovir®: 100 mg cápsulas, 250 mg cápsulas,
300 mg tabletas
10 mg/ml jarabe, 240 ml
20 ml IV, 10 mg/ml
Combivir®: Tabletas de 300 mg de zidovudina **y** 150 mg de
lamivudina
Trizivir®: Tabletas de 300 mg zidovudina **y** 150 mg
lamivudina **y** 300 mg abacavir
Productor: GlaxoSmithKline
Indicación: Infección por VIH. Prevención de la transmisión materno-fetal de VIH.
Dosis: 250 mg bid ó 200 mg tid. En Combivir® y Trizivir® 300 mg bid.
Depuración de Creatinina menor de 20 ml/min: 300 bis 400 mg diario.
Hemodiálisis: 300 mg diario. Falla Hepática: 100 mg tid.
Efectos Adversos: Náusea, vomito, malestar abdominal, cefalea, mialgia y vértigo. Anemia macrocítica (casi siempre elevado VCM), neutropenia es raro. Pueden ocurrir elevaciones en DHL, CPK y transaminasas. Episodios de acidosis láctica son raros.
Comentarios/**Advertencias**: No combinar con estavudina. Aumenta la mielotoxicidad con el uso concomitante otros fármacos mielosupresivos, especialmente con ganciclovir, pero también con trimetroprim/sulfametoxazol, dapsona etopósido, pirimetamina, interferón, daunorubicina, vinblastina, vincristina, sulfadiazina, anfotericina B y ribavirina. La ribavirina antagoniza la antiviral antiviral de la zidovudina en vitro, por lo tanto el uso concomitante de zidovudina y ribavirina debe evitarse. Inicialmente se debe monitorizar mensualmente con biometría hemática, transaminasas, CPK y bilirrubinas. Las molestias gastrointestinales pueden tratarse con sintomáticos y en general desaparecen en semanas. Se puede desarrollar anemia incluso después de meses del tratamiento.
La zidovudina siempre debe ser un componente de la profilaxis de la transmisión.
Fuentes de Internet:
E.U.A.: Tabletas de Retrovir®: http://hiv.net/link.php?id=66
Infusión IV de Retrovir®: http://hiv.net/link.php?id=67
Combivir®: http://hiv.net/link.php?id=68
Trizivir®: http://hiv.net/link.php?id=69
Referencias:
1. Blower S. Transmission of zidovudine resistant strains of HIV-1: the first wave. AIDS 2001, 15: 2317-8.
2. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with Zidovudine. AIDS 1993, 7:445-60.
3. Conway B, Wainberg MA, Hall D, et al. Development of drug resistance in patients receiving combinations of zidovudine, didanosine and nevirapine. AIDS 2001, 15:1269-74. http://amedeo.com/lit.php?id=11426071
4. Dabis F, Elenga N, Meda N, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. AIDS 2001, 15: 771-779. http://amedeo.com/lit.php?id=11371692

5. Ekpini RA, Nkengasong JN, Sibailly T, et al. Changes in plasma HIV-1- RNA viral load and CD4 cell counts, and lack of zidovudine resistance among pregnant women receiving short-course zidovudine. AIDS 2002, 16: 625-30. http://amedeo.com/lit.php?id=11873007
6. Fischl MA: The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987, 317:185 -91.
http://amedeo.com/lit.php?id=3299089
7. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with HIV infection and prior antiretroviral therapy. N Engl J Med 1997, 337:734-9. [9287228]
8. Hester EK, Peacock JE Jr. Profound and unanticipated anemia with lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients with HIV infection. AIDS 1998, 12:439-40.
9. Kirkland LR, Fischl MA, Tashima KT, et al. Response to lamivudinezidovudine plus abacavir twice daily in antiretroviral-naive, incarcerated patients with HIV Infection taking directly observed treatment. Clin Infect Dis 2002, 34: 511-8. http://amedeo.com/lit.php?id=11797179
10. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. AIDS 2002, 16: 631-41. http://amedeo.com/lit.php?id=11873008
11. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudinezidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA 2001, 285: 2083-93.
http://amedeo.com/lit.php?id=11311097
12. Pellegrin I, Garrigue I, Caumont A, et al. Persistence of zidovudineresistance mutations in HIV-1 isolates from patients removed from zidovudine therapy for at least 3 years and switched to a stavudinecontaining regimen. AIDS 2001, 15: 1071-3.
13. Songok EM, Kakimoto K, Genga I, et al. Prenatal short-course zidovudine reduces mortality in children born to HIV-positive mothers in rural Kenya. J Infect Dis 2001, 183: 1540-2.

Capítulo 8: Sarcoma de Kaposi
Helmut Schöfer
Trad. Dra.Alexandra Haddad Angulo

El Sarcoma de Kaposi (SK) es una enfermedad maligna, sistémica y multifocal que se origina del endotelio vascular y que tiene un curso clínico variable. La manifestación más frecuente de la enfermedad está dada por lesiones en piel, pero también pueden estar involucradas las manifestaciones a nivel de mucosas, linfáticos y vísceras (principalmente en pulmón y tracto gastrointestinal). Pueden distinguirse cuatro formas clínicas: el sarcoma de Kaposi clásico, raro, que ocurre en adultos mayores; el sarcoma de Kaposi que ocurre tras la inmunosupresión iatrogénica (en receptores de órganos trasplantados o después de largo tiempo bajo tratamiento con cortisona); el sarcoma de Kaposi africano, endémico y el sarcoma de Kaposi asociado a la epidemia de infección por VIH. Todos los tipos de sarcoma de Kaposi son debidos a la infección por virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8, por sus siglas en inglés, human herpes virus-8), el cual se transmite sexualmente o a través de la sangre. La viremia por HHV-8 desarrolla anticuerpos específicos, meses antes de las manifestaciones tumorales. Recientemente, fue descrito el rash como manifestación clínica de la seroconversión por HHV-8. (Andreoni et al. 2002).

En los pacientes infectados por VIH, el SK, es considerado como una enfermedad definitoria de SIDA. Se ha observado un curso clínico de la enfermedad particularmente agresivo y letal en pacientes con infección por VIH que se encuentran inmusuprimidos y que no han sido tratados. En tales casos, el tiempo promedio de supervivencia es menor a un año. La frecuencia de SK en pacientes infectados por VIH a disminuido dramáticamente desde que se introdujo el tratamiento antirretroviral altamente activo (TAVAA) en 1996 (tanto como en un 90% en el departamento de dermatovenereología en el hospital de la Universidad de Frankfurt) y también existe mejoría significativa en cuanto al curso clínico. En muchos casos, ha sido posible la estabilización o la remisión completa de los tumores, gracias a la reconstitución inmunológica y a la disminución de la carga viral. De todos los tratamientos posibles, un TAVAA eficaz es por tanto, la primera elección para su tratamiento. Puede ser combinado con interferón alfa y el uso de paclitaxel o quimioterapia con antraciclinas liposomales, las cuales sólo son necesarias si existe progresión de la enfermedad con TAVAA y además están involucradas las vísceras.

Signos, síntomas y diagnóstico

En contraste con el SK clásico, encontrado en los adultos mayores, en quienes los tumores por lo general aparecen en los miembros pélvicos y pies, el SK asociado a VIH no tiene un patrón de localización preferente. Puede iniciar en cualquier parte de la piel, pero también, puede aparecer en la mucosa oral, genital u ocular. Los

hallazgos típicos inicialmente son solitarios, con forma de algunas máculas o nódulos violáceos, asintomáticos, que tienen predilección por las líneas de tensión relajadas de la piel. El curso siguiente es variable: las máculas o tumores pueden permanecer sin cambios por meses o años, o pueden crecer rápidamente y diseminarse en pocas semanas. El crecimiento rápido puede provocar dolor localizado y pigmentación amarillo-verdosa alrededor del área del tumor como resultado de una hemorragia. Mientras sigue avanzando el tumor, puede haber necrosis central y ulceración, las cuales sangran fácilmente. Pueden formarse lesiones en placa o nodulares, las cuales son acompañadas de edema importante, pueden hacerse confluentes y causar edema en las extremidades y cara. En la cavidad oral, el paladar duro es frecuentemente afectado. Después del eritema purpúreo inicial se forman placas y nódulos que se ulceran fácilmente. Incluso en la región genital, esto es alrededor del prepucio o el glande, pueden aparecer infiltrados nodulares tipo placa.

El **diagnóstico de SK** en la piel y membranas mucosas, por lo general puede hacerse basado en las siguientes características clínicas:

1. máculas o nódulos violáceos
2.distribución a lo largo de las líneas de tensión de la piel
3.pigmentación amarillo-verdosa (en forma de contusión) alrededor del tumor
4.edema circundante
5.diseminación de las lesiones, con afección muco-cutánea

Esto es particularmente característico en pacientes con infección por VIH o con otra forma de inmunodeficiencia. Si se observa una tumoración solitaria, o existe sospecha y duda del diagnóstico, debe realizarse una biopsia incisional o excisional del tumor (dependiendo del tamaño) para asegurar el diagnóstico histológico. En el estudio histopatológico de rutina (tinción con HE), las características importantes del SK que se originan del endotelio vascular, son:

1. En la dermis media y superiorr: espacios angostos tipo hendidura, formados por vasos sanguíneos de paredes delgadas, parcialmente aberrantes que corren a lo largo de los vasos normales de la dermis y anexos.
2. Eritrocitos extravasados, alrededor de los vasos nuevos.
3. Depósitos de hemosiderina.
4. Infiltrado linfocítico inflamatorio.
5. Pueden existir infiltrados de endotelio en ovalo o huso (SK de células en huso).
6. la epidermis generalmente permanece intacta.

El SK resuelto, ya sea espontáneamente o con tratamiento, comúnmente deja lesiones hiperpigmentadas (café-grisáceas a café claro) por muchos meses (o años), las cuales son causadas por depósitos de hemosiderina secundarias a la extravasación de eritrocitos. El linfedema acompañante, también puede persistir por largos periodos de tiempo, particularmente en los miembros pélvicos.

El HHV-8, que contribuye al desarrollo del tumor, puede ser detectado en él mediante PCR del tejido. Serológicamente, los anticuerpos para HHV-8 pueden ser detectados meses antes de la primera manifestación tumoral. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la alta incidencia regional del SK (por ejemplo al sur de Italia o África Central) se correlaciona con un aumento regional en la seroprevalencia de HHV-8. Parece ser que el HHV-8 se transmite principalmente de manera sexual. Se cree que el SK visto con frecuencia en niños africanos, se transmite a través de la saliva (Pauk et al. 2000).

Cuando se diagnostica SK por primera vez, se deben realizar los siguientes exámenes con el fin de determinar la etapa de la enfermedad:

1. Inspección completa del paciente (incluyendo mucosa oral y genital)
2. Ultrasonido de ganglios linfáticos
3. Ultrasonido abdominal
4. Endoscopía del tracto gastrointestinal alto (opcional, pero siempre se requiere con tumores muco-cutáneos).
5. Endoscopía del tracto gastrointestinal bajo (opcional, pero siempre se requiere con tumores muco-cutáneos).
6. Rx de tórax.
7. Determinación del estado inmunológico (linfocitos T CD4+) y carga viral de VIH (¿Es necesario iniciar o mejorar el esquema de tratamiento antirretroviral?)

Pronóstico y clasificación

El SK asociado a VIH puede tener una agresividad excesivamente variable. Además de los nódulos y máculas aislados, que pueden permanecer sin cambios por años, también existe el curso clínico rápidamente progresivo, con diseminación a ganglios linfáticos y vísceras. Si se deja sin tratar, la expansión infiltrante y agresiva del tumor puede dar lugar a la muerte del paciente en pocos semanas. Se ha demostrado un crecimiento maligno del tumor en los casos de afección pulmonar. La introducción del TAVAA ha mejorado el pronóstico de los pacientes con SK. Incluso los pacientes con afección visceral extensa, han tenido remisiones completas (sin más tratamiento). El sistema de clasificación más utilizado, fue establecido por el AIDS Clinical Trials Group (ACTG) en 1993, validando los criterios en 1997 (Krown et al. 1997):

Tabla 1. Clasificación del sarcoma de Kaposi asociado a VIH (tomado de AIDS Clinical Trials Group/ACTG, Krown et al. 1997)	
Etapa temprana	**Etapa tardía**
Si se cumplen **todos** los siguientes criterios: 1. Tumor (T): 0 El SK está limitado a piel y/o ganglios linfáticos; enfermedad oral mínima (no hay SK nodular en paladar duro) 2. Sistema inmune (I): 0 linfocitos T CD4+ >200/µl 3. enfermedad sistémica (S): 0 Sin antecedentes de IO o candidiasis, sin síntomas B* de infección por VIH	Si se aplica **uno** de los siguientes: 1.Tumor (T): 1 SK pulmonar o gastrointestinal; SK oral extenso; edema o ulceración asociada a tumor 2. Sistema inmune (I): 1 linfocitos T CD4+ < 200/µl 3. Enfermedad sistémica (S): 1 Antecedente de IO, candidiasis, linfoma maligno o enfermedad neurológica asociada a VIH, síntomas B* de infección por VIH

*fiebre inexplicable, sudoraciones nocturnas, diarrea que persiste por m´sd e dos semanas, pérdida involuntaria de peso >10%.

Tratamiento

Si se diagnostica SK en un paciente infectado por VIH, que aún no ha sido tratado, o que ya no es tratado con fármacos antirretrovirales, es escencial iniciar TAVAA (ver capítulo de TAVAA). Si la carga viral puede ser disminuida (idealmente hasta ser indetectable) y se logra una reconstituci{on inmunológica con aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+, el SK se estabiliza o incluso se resuelve en muchos pacientes. Las observaciones clínicas en cuanto a la resolución del SK bajo TAVAA con el uso de inhibidores de proeteasa, aun en ausencia de mejoría del estado inmunológico, ahora han sido confirmadas con el descubrimiento del efecto antiproliferativo directo de los PIs, indinavir y saquinavir (Sgadari et al. 2002). El PI, ritonavir también ha demostrado tener un efecto directo antitumor (Pati et al. 2002). Adicionalmente, los siguientes tratamientos están disponibles, dependiendo del estadio clínico del SK (ver tabla 1):

1. Etapa temprana (ACTG): tratamiento local (ver abajo). Con progresión: tratamiento primario con interferón alfa combinado con TAVAA; tratamiento secundario con antraciclinas liposomales
2. Etapa tardía (ACTG): tratamiento primario para estadio T0, I0, S1 con interferón alfa en combinación con TAVAA. De otro modo, las antraciclinas liposomales son de primera elección; si fracasan, puede utilizarse paclitaxel o quimioterapia combinada (esquema ABV).

Tratamiento local

Las ventajas del tratamiento local incluyen la facilidad del tratamiento ambulatorio, generalmente tiene buena tolerancia y una reducción de costos significativa. Lo siguiente es utilizado dependiendo del tamaño y localización del tumor: criocirugía, alcaloides vinca, bleomicina o interferón intralesional, radiación con rayos X leve, terapia con emisión de electrones, radiación con cobalto (fraccionado), retinoides (ácido 9-cis retinóico), o camuflaje cosmético. Además de la vinblastina intrafocal, los tumores de la mucosa oral pueden ser tratados con sulfato de sodio tetradecílico al 3% (que tiene tasas de eficacia comparables (Ramirez-Amador et al. 2002).
Como el sarcoma de Kaposi es una enfermedad sistémica, multifocal, el tratamiento quirúrgico está limitado, inicialmente a biopsias excisionales para el diagnóstico y para la extracción paliativa de pequeños tumores localizados a áreas poco cosméticas. Debido a que los tumores comúnmente se extiendien más allá de las áreas circundantes visibles y el trauma local puede dar lugar a la aparición de nuevos tumores (fenómeno de Koebner), pueden esperarse recidivas locales o regionales. Esto puede prevenirse mediante radiación, al extender el campo de radiación más allá de 0.5-1.0 cm de los bordes del tumor, con el fin de alcanzar las células tumorales que se distribuyen a lo largo de los canales vasculares. El SK es un tumor sorprendentemente sensible a la radiación. Para la radiación de SK superficial y macular o tipo placa, se requieren de rayos X leves, a dosis únicas de 4-5 Gy (dosis total 20-30 Gy, fraccionada 3x/semana). Para el tratamiento de SK extenso con edema y/o afección a ganglios linfáticos, los rayos X leves, originados de unidades de 50-kV de berilio, como las utilizadas en dermatología, no son suficientes. Este tipo de tumores deben ser tratados con terapia de emisión de electrones, con fracción convencional (5x2 Gy por semana) hasta un punto máximo de volumen de 40 Gy.
La inmunoterapia y quimioterapia local tienen la ventaja de tener menos o ningún efecto sistémico comparados con los tratamientos sistémicos. Dentro del tumor, se pueden alcanzar altas concentraciones de los fármacos con eficacia antiproliferativa directa.

Quimioterapia

La quimioterapia implica algunos riesgos particulares para los pacientes infectados por VIH. La supresión de la médula ósea, inducida por la quimioterapia, puede

causar deterioro de la ya existente inmunodeficiencia celular asociada a VIH y la aparición de infecciones oportunistas agudas que pongan en peligro la vida de los pacientes. Con el fin de mantener una buena calidad de vida en el paciente, durante el mayor tiempo posible, el SK asociado a VIH solo es tratado con quimioterapia en presencia de síntomas clínicos (por ejemplo dolor), rápida progresión del tumor y/o afección visceral. En tales casos, incluso los pacientes con un adecuado estado inmunológico debieran recibir profilaxis anti-PCP y anti-toxoplasmosis con trimetroprim más sulfametoxazol (480 mg/día o 960mg 3x/semana). Los efectos mielotóxicos de la quimioterapia sobre el sistema hematopoyético, que ya ha sido afectado por la infección con VIH, puede requerir más adelante, tratamiento con eritropoyetina o transfusiones sanguíneas. Los agentes quimioterapéuticos que logran las más altas tasas de remisión en el SK, son las antraciclinas liposomales. El tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada a dosis de 20 mg/m^2 de superficie corporal i.v. cada 2-3 semanas logra la remisión parcial en hasta el 80% de los pacientes que han sido tratados así. El tratamiento con daunorubicina liposomal a 40 mg/m^2 de superficie corporal i.v. cada dos semanas, tiene menor tasa de remisión.

En estudios comparativos, la daunorrubicina mostró ser igual y la doxorrubicina mejor, en cuanto a eficacia, que el estándar de oro previo para el tratamiento del SK, que consistía en un tratamiento combinado de adriamicina, bleomicina y vincristina (esquema ABV). El efecto adverso más importante de las antraciclinas es la neutropenia así como la anemia, resultantes de la mieloupresión. Esto generalmente ocurre después de 8-10 ciclos. La cardiotoxicidad asociada con las antraciclinas, también debe ser considerada. Sin embargo, por lo general ocurre cuando es administrada por largos periodos (a dosis acumuladas ≥ 400mg).

Paclitaxel también es un fármaco muy eficaz para el tratamiento del SK (Tulpule et al. 2002). La dosis recomendada es de 100 mg/m^2 por área de superficie corporal i.v. durante 3-4 horas cada dos semanas. En un 60% de todos los pacientes así tratados, se logra una remisión parcial. Paclitaxel es mielotóxico y casi siempre provoca alopecia, comúnmente tan solo después de una dosis. Se debe informar a los pacientes sobre esto. Paclitaxel actúa al alterar la reorganización de los microtúbulos intracelulares. Esto da lugar a interrupción de la mitosis y a muerte celular programada (apoptosis) (Blagosklonny et al. 2002). Éste también puede ser utilizado con éxito en aquellos pacientes cuyo tumor progresa y que se encuentran bajo tratamiento con antraciclina. Las recidivas (después del tratamiento con antraciclinas o paclitaxel) pueden también ser tratadas con dosis bajas de etopósido por vía oral (Evans et al. 2002).

Tabla 2: Quimioterapia (basada en información publicada hasta la fecha)		
Tratamiento	**dosis**	**Tasa de respuesta***
Vincristina	1.4 mg/m^2 (max.2 mg) 1x / semana i.v.	RC/RP en 10-85%
Vinblastina	4-6 mg/ m^2 (max. 18.5 mg/m^2) 1x / semana i.v.	RC/RPen 25-85%
Bleomicina	15 mg dosis única cada 2-3 semanas i.m. o 6 mg/m^2/día durante 4 días i.v. cada 4 semanas	RC/RPen 10-75%
Doxorrubicina	20 mg/m^2 every 2 weeks i.v.	RC/RP en 10-75%
Etopósido	50-150 mg/m^2 en los días 1,2,3 cada 4 semanas v.o. o i.v.	RC/RP en 35-85%
Doxorrubicina liposomal	20 mg/m^2 cada 2 semanas i.v. .	RC/RP en 50-95%
Daunorrubicina liposomal	40 mg/m^2 cada 2 semanas i.v.	RC/RP en approx. 60%
Esquema ABV	Adriamicina 20 mg/m^2, bleomicina 10 mg/ m^2, vincristina 1.4 mg/m^2 (2,0 mg max.) cada 2 semanas	RC/RP en 70-90%
Vincristina bleomicina	Vincristina 2 mg los días 1,8,15 y bleomicina 0,3 mg/kg los días 1,8, cada 4 semanas; o vincristina 2 mg y bleomicina 10 mg/m^2 cada 2 semanas	RC/RP en 60-75%
Vinblastina/ bleomicina	Vinblastina 0.l mg/kg, bleomicina 15 mg alterandas semanalmente	RC/RP hasta 60%
Vincristina/ vinblastina	Vincristina 2 mg i.v., vinblastina 0.l mg/kg i.v. alternadas semanalmente	RC/RP hasta 43%
Alcaloides vinca o bleomicina y TAVAA	Estudios clínicos	RC/RP hasta 80%

*Las tasas de respuesta son mostradas como la suma de tasas de remisión parcial (RP) y tasa de remisión completa (RC).

Tabla 3: Recomendaciones actualizadas de tratamiento sistémico para el sarcoma de Kaposi (ver consideraciones individuales sobre los fármacos en el texto)

Agente terapéutico	**Dosis**	**Requerimientos**	**Tasa de remisión**	**Efectos adversos**
IFN-a (2a,b)	1-3 mil. I.U. s.c. diario a 3x/semana	CD4+ >200 cels/µl IFN-a endógeno < 3 U/ml, TAVAA	Aprox. 40%	Fiebre, mialgias, depresión
Nuevo*: IFN-a 2b pegilado	50µg s.c. 1 x semanalmente	Igual que con IFN-a (2a,b)	?	Igual que con IFN-a (2a,b)
Doxorrubicina liposomal	20 mg/m^2 i.v. a intervalos bisemanales	Estadio de SK T1 I1 S0-1 (explicación, ver tabla de clasificación clínica de SK)	Aprox. 80%	Neutropenia Anemia raro: rubicundez Disnea lumbalgia eritrodisestesia palmo-plantar
Daunorrubicina liposomal	40 mg/m^2 i.v. a intervalos bisemanales	T1 I1 S0-1 (explicación, ver tabla de clasificación clínica de SK)	Aprox. 60%	Neutropenia Anemia raro: rubicundez Disnea lumbalgia eritrodisestesia palmo-plantar
Paclitaxel	100 mg/m² i.v. a intervalos bisemanales	T1 I1 S0-1 (explicación, ver tabla de clasificación clínica de SK)	Aprox.60%	Neutropenia Trombocitopenia Anemia, alopecia Raro: Hipotensión Alteraciones EKG

(*IFN-a 2b pegilado solo ha sido legalizado para el tratamiento de la hepatitis C crónica)

Inmunoterapia

Los interferones (IFN-α 2a, IFN-α 2b, IFN-b) son utilizados con éxito para el clásico, así como esporádico SK asociado a VIH. Se pueden alcanzar tasas de remisión de 45-70%. Además de su bien conocida actividad como inmunomodulador, el

interferón induce la apoptosis de las células tumorales y da lugar a una disminución en la expresión de b-FGF, al inhibir la angiogénesis y por lo tanto la proliferación.
Actualmente no existen esquemas de tratamiento estandarizados. Se distinguen tratamientos con altas y bajas dosis. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, un tratamiento a altas dosis (hasta 30 millones de UI/día), no se administra comúnmente. Hoy en día, se administran a dosis de 3-6 millones de UI s.c. Después de la remisión (se detuvo el crecimiento del tumor, el tumor se aplanó, perdió su color violáceo, cambio a color café), las dosis de interferón pueden ser reducidas a tres veces por semana. Puede esperarse la remisión completa, cuando mucho después de seis a ocho semans de tratamiento (casi siempre hasta después). Al combinarlo con TAVAA, como lo demuestra un estudio inicial (Krown et al. 2002), la dosis de interferón (1 millón UI/día sc) y por lo tanto la frecuencia de efectos adversos (principalmente la fiebre y los síntomas semejantes al catarro común), puede ser reducida aún más.
Casi no existe información sobre el uso del nuevo IFN-α 2b pegilado, para el sarcoma de Kaposi. Es depegilado a IFN-α 2b, la sustancia activa, después de su aplicación subcutánea. Ha sido utilizado con éxito para el tratamiento del SK clásico (Thoma-Greber et al. 2002) a dosis de 50 µg/semana sc. Aún falta por investigar si son necesarias mayores dosis o intervalos de tratamiento más cortos para el tratamiento del SK asociado a VIH. Se ha hecho difícil llevar a cabo este tipo de estudios debido a la disminución tanto de la incidencia como de la prevalencia del SK, desde que se introdujo TAVAA. En teoría, esta nueva fórmula dará lugar a una mejoría en la eficacia del interferón.
La eficacia del interferón es dependiente del estado inmune celular del paciente. En pacientes con más de 400 linfocitos T CD4+/µl en sangre periférica, las tasas de remisión ascienden a más del 45%; con menos de 200 CD4+, se quedan en solo 7%. Los niveles endógenos de interferón son también importantes en cuanto al pronóstico se refiere y están significativamente más elevados en las etapas avanzadas de la infección por VIH, lo que reduce la respuesta a la administración de interferón exógeno. Los criterios para el tratamiento del SK con interferón, por lo tanto, incluyen una etapa temprana del VIH (CD4+ > 200/µl) y niveles endógenos de inteferón < 3 U/ml. En etapas tardía de la infección por VIH, el intereferón solo debe ser administrado en combinación con un esquema de TAVAA eficaz. El IFN-g da lugar a la progresión tumoral y por tanto está contraindicado.

Tabla 4: Tratamiento con intereferón (información básica de estudios publicados hasta la fecha) *		
Interferón	**Dosis**	**Remisión completa (RC)/parcial (RP)**
rIFN-a 2a	18-36 mil UI/día s.c.	RC/RP en 29-43%
rIFN-a 2b	18-36 mil UI/m^2 /día o 3x/ semana s.c.	RC/RP en 38-60%
rIFN-ß (Beta-ser-IFN)	90-180 UI/día s.c.	RC/RP en 16% (para < 200/µl CD4+)
rIFN-a 2b + AZT	IFN-a 3-18 UI/día s.c.; AZT 250 mg 2x/día	RC/RP 40-50%
rIFN-a + AZT + GM-CSF	IFN-a 10 mill UI/día s.c.; AZT 500-600 mg/día GM-CSF 125 mcg/kg/día s.c.	RC/RP > 50%
rIFN-a 2b + ddI	IFN-a 2b 1 mill UI/día s.c. + ddI 2x/día IFN-a 2b 10 mill UI/día s.c. + ddI 2x/día	RC/RP 40% RC/RP 55%

* Fuente: Guías de la Asociación Alemana contra el cancer y de la Asociación de Dermatología Alemana (http://awmf.org)

Vigilancia y seguimiento

En los casos de SK aislado, lentamente progresivo, la enfermedad por VIH y el TAVAA por lo general determinan los intervalos necesarios de vigilancia y seguimiento. Sin embargo, incluso con inmuidad celular funcional (>400 CD4+) y cargas virales bajas, la progresión tumoral puede ser rápida con afección a órganos, en cada caso en particular. Por lo tanto, se recomienda la vigilancia trimestral de la clasificación clínica de la enfermedad en la piel, mucosas y ganglios linfáticos, así como la evaluación semestral o anual de los pulmones (Rx de tórax) y el tracto gastrointestinal (sangre oculta en heces, ultrasonido, endoscopía de ser posible). Sin embargo, aún no está disponible la información basada en evidencias acerca de

que el seguimiento del tumor de lugar a una mejoría en las tasas de remisión del SK, como resultado de la vigilancia estrecha.

BIBLIOGRAFIA

Andreoni M, Sarmati L, Nicastri E, et al. Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. JAMA 2002, 287:1295-300. http://amedeo.com/lit.php?id=11886321

Blagosklonny MV, Robey R, Sheikh MS, Fojo T. Paclitaxel-induced FasL-independent apoptosis and slow (non-apoptotic) cell death. Cancer Biol Ther 2002, 1:113-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12170770

Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. HAART prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. AIDS 1999, 13: 2105-2111. http://amedeo.com/lit.php?id=10546864

Dupont C, Vasseur E, Beauchet A, et al. Long-term efficacy on Kaposi's sarcoma of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-positive patients. AIDS 2000, 14:987-993. http://amedeo.com/lit.php?id=10853980

Evans SR, Krown SE, Testa MA, Cooley TP, Von Roenn JH. Phase II evaluation of low-dose oral etoposide for the treatment of relapsed or progressive AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Clinical Trials Group clinical study. J Clin Oncol 2002, 20:3236-41. http://amedeo.com/lit.php?id=12149296

Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. J Clin Oncol 1997, 15: 3085-3092. http://amedeo.com/lit.php?id=9294471

Krown SE, Li P, Von Roenn JH, Paredes J, Huang J, Testa MA. Efficacy of low-dose interferon with antiretroviral therapy in Kaposi's sarcoma: a randomized phase II AIDS clinical trials group study. J Interferon Cytokine Res 2002, 22:295-303. http://amedeo.com/lit.php?id=12034036

Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2002. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg.). Qualitätssicherung in der Onkologie. G5 - Kaposi Sarkom. Zuckschwerdt, München S. 357-367

Lospalluti M, Mastrolonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F. Classical Kaposi's sarcoma: a survey of 163 cases observed in Bari, South Italy. Dermatology 1995, 191:104-108. http://amedeo.com/lit.php?id=8520054

Pati S, Pelser CB, Dufraine J, Bryant JL, Reitz MS Jr, Weichold FF. Antitumorigenic effects of HIV protease inhibitor ritonavir: inhibition of Kaposi sarcoma. Blood 2002, 99:3771-9. http://amedeo.com/lit.php?id=11986235

Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, et al. Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. N Engl J Med. 2000, 343:1369-77. http://amedeo.com/lit.php?id=11070101

Schöfer H. Kaposi-Sarkom. Hautarzt 1998, 48 Suppl 1:S39-45

Sgadari C, Barillari G, Toschi E, et al. HIV protease inhibitors are potent anti-angiogenic molecules and promote regression of Kaposi sarcoma. Nat Med 2002, 8:225-32. http://amedeo.com/lit.php?id=11875492
Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Lozada-Nur F, et al. Intralesional vinblastine vs. 3% sodium tetradecyl sulfate for the treatment of oral Kaposi's sarcoma. A double blind, randomized clinical trial. Oral Oncol 2002, 38:460-7. http://amedeo.com/lit.php?id=12110340
Tappero JW, Conant MA, Wolfe SF, et al. Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis, histology, clinical spectrum, staging criteria and therapy. J Am Acad Dermatol 1993, 28: 371-395. http://amedeo.com/lit.php?id=8445054
Thoma-Greber E, Sander CA, Messer G, Röcken M. Pegyliertes Interferon-a 2b: Neue Therapie bei klassischem Kaposi-Sarkom. Diaklinik Münchner Fortbildungswoche für Dermatologen 2002, 52-54.
Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer 2002, 95:147-54. http://amedeo.com/lit.php?id=12115328
Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. Lancet 1995, 346: 799-802. http://amedeo.com/lit.php?id=7674745
Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. J Acquir Immune Defic Syndr 1999, 21 Suppl 1: S66-73. http://amedeo.com/lit.php?id=10430221