
Estrategias de manejo de las resistencias del VIH a los fármacos antirretrovirales

J García Guerrero

Centro Penitenciario de Castellón

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión del manejo de las resistencias del VIH a los fármacos antirretrovirales. Se repasan las estrategias más comunes en el manejo de estas resistencias y sus indicaciones. Se repasa el concepto de capacidad replicativa viral en relación con la clínica.

Palabras clave: VIH. Tratamiento. Prisión.

VIH ANTIRETROVIRAL DRUG-RESISTANCE MANAGEMENT STRATEGIES

ABSTRACT

The objective of this study was to revise the VIH antiretroviral resistance management. Common strategies and their advices are revised. We check viral replication capacity concept and relationship with clinical status.

Key words: HIV. Drug Therapy. Prison.

INTRODUCCIÓN

La instauración y progresiva extensión de los tratamientos antirretrovirales (TARV) a amplias capas de la población infectada por el VIH en el mundo desarrollado, nos ha colocado en un escenario de «buenas-malas noticias»¹. A la innegable disminución en la morbimortalidad por VIH que hemos conseguido con los TARV², ha seguido el fenómeno de la aparición de resistencias del VIH a los fármacos antirretrovirales (FARV), ya objetivado hace años cuando sólo se usaba zidovudina³, pero que está alcanzando proporciones muy inquietantes en la actualidad y supone un serio inconveniente a la hora de diseñar tratamientos a largo plazo de los pacientes infectados.

Sin entrar en la mala adherencia, que es —no lo olvidemos— la causa más importante de fracaso del TARV, la resistencia del VIH a los FARV es la causa más común del fracaso terapéutico; además, en el contexto de una adherencia inadecuada, la aparición de resistencias es una consecuencia prácticamente inevitable de cualquier tratamiento antirretroviral.

El VIH tiene dos características fundamentales que le van a permitir escapar de la presión de los fármacos:

- por un lado, la alta tasa de replicación viral que se da en un organismo infectado en todos los estadios de la infección. Se estima en 10⁹ viriones los que se producen diariamente^{4, 5}.
- por otro, la alta tasa de errores de las enzimas implicadas en la replicación viral, fundamentalmente

la retrotranscriptasa^{6, 7}, lo que genera frecuentes errores en la transcripción de RNA viral a cDNA proviral y que, por tanto, aparezcan frecuentes mutaciones en el genoma vírico respecto al original.

Estas dos características condicionan que podamos encontrarnos múltiples secuencias genéticas virales diferentes en un mismo individuo (las llamadas *quasispecies*) y entre ellas, algunas resistentes a los FARV.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), condiciona generalmente que no se detecte RNA viral en plasma, a pesar de lo cual lo detectaremos integrado en el núcleo de linfocitos⁸ y siempre detectaremos persistencia de la replicación viral^{9, 10}, que es el fenómeno nuclear del fracaso terapéutico por resistencias. La presión selectiva que supone el tratamiento, hace que el virus seleccione progresivamente variantes genéticas más resistentes a la medicación y será la variante que logre replicar mejor en estas condiciones la que consiga predominar en el organismo infectado, condicionando así el fracaso terapéutico.

EL FRACASO TERAPÉUTICO

El objetivo último del TARV es evitar la morbimortalidad asociada a la infección por VIH. Para conseguirlo, el tratamiento debe suprimir la replicación viral lo más rápida y duraderamente posible y facilitar la conservación o el restablecimiento de la función inmunológica. En este sentido, podemos definir tres clases de fracaso terapéutico:

- a) Fracaso clínico: el más importante ya que implica el no conseguir el objetivo principal del tratamiento. Se define por la aparición de enfermedades oportunistas nuevas en un paciente que recibe tratamiento antirretroviral adecuado. Hay una excepción constituida por los «síndromes de reconstitución inmune», que no son otra cosa que la aparición o reactivación de enfermedades oportunistas en las primeras semanas de tratamiento (habitualmente las primeras 8-16 semanas)¹¹.
- b) Fracaso inmunológico: la inmunodeficiencia que produce el VIH es la responsable de la morbimortalidad asociada al Sida. Ahora bien, debemos tener en cuenta que el TARV por sí mismo no tiene capacidad de incrementar el número de linfocitos CD4, sino que este fenómeno se debe a la propia capacidad de recuperación del sistema inmunológico, que se pone de manifiesto cuando

el tratamiento controla la replicación viral. Es rara la aparición de complicaciones de la infección por encima de 350 linfocitos CD4+, por lo que las recomendaciones de empezar tratamiento comienzan cuando estos descienden por debajo de estas cifras¹². Todo lo que sea perforar a la baja la cifra basal de CD4 o una disminución superior al 30% del valor máximo de CD4 obtenido durante el tratamiento, obligará a un replanteamiento de éste.

- c) Fracaso virológico: hay que recordar que la supresión rápida y duradera de la replicación viral es el fin del TARV y el medio a través del cual conseguiremos un adecuado control clínico e inmunológico de los pacientes. A pesar de ello, debemos intentar conseguir este control integrándolo en el contexto de cada paciente (tolerancia a fármacos, calidad de vida, antecedentes terapéuticos, situación inmunológica...). No debemos olvidar que en la evolución de un paciente, podemos encontrarnos con el fenómeno de los «blips». Estos, no son otra cosa que rebotes leves de la carga viral (detectable, pero inferior a 500-1.000 copias/ml), que aparecen entre dos determinaciones indetectables y que no parece relacionarse con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad a corto o medio plazo¹³. Los criterios más admitidos de fracaso terapéutico se recogen en la Tabla I.

Fracaso clínico:

- Infección oportunista nueva o recidiva de una ya aparecida (excepto los síndromes de reconstitución inmune).

Fracaso inmunológico:

- Cualquier disminución con respecto a la cifra basal de linfocitos CD4+.
- Disminución superior al 30% del valor máximo obtenido con el tratamiento.

Fracaso virológico:

- No obtención de CVp indetectable tras 4-6 meses de terapia.
- Reducción menor de 0,50-0,75 log a las 4 semanas de tratamiento o de 1 log a las 8 semanas de tratamiento.
- Reaparición de CVp detectable (excepto blips).
- Aumentos significativos de la CVp (3 o más veces) desde el valor nadir.

Tabla I. Criterios de fracaso terapéutico en pacientes en TARV.

LOS TEST DE RESISTENCIAS

Los test de resistencias son instrumentos de laboratorio que determinan la sensibilidad o resistencia de un virus a los FARV. Los test de resistencia genotípicos determinan la secuencia de nucleótidos del fragmento del gen pool que codifica la proteasa y la retrotranscriptasa del virus problema; expresan un listado de mutaciones en esa secuencia, diferente de la cepa salvaje de referencia. Alguna de esas mutaciones pueden condicionar resistencia del virus a uno o varios fármacos. Los test de resistencia fenotípicos miden la susceptibilidad de una cepa viral determinada a un fármaco, en presencia de concentraciones decrecientes de ese fármaco o, de otro modo, expresan la concentración de un fármaco capaz de inhibir en un determinado porcentaje la replicación del virus problema. Sus diferentes características se pueden encontrar magistralmente descritas en diferentes monografías^{14, 15}, así como sus indicaciones de uso¹⁶.

En los dos últimos años se ha desarrollado una técnica de interpretación de resistencias denominada fenotipo virtual. No es más que la estimación del fenotipo a partir del genotipo. Es una gran base de datos desarrollada por la casa comercial *Virco*, en la que hay introducidos más de 85.000 genotipos y más de 45.000 fenotipos reales, de los que más de 35.000 actualmente, se corresponden para la misma muestra. Se trata de identificar dentro de la base de datos, el genotipo que más se identifique con nuestro problema y ver el fenotipo que más le pueda corresponder. Se ha comprobado un alto grado de concordancia entre el fenotipo virtual y el real^{17, 18} y que es un predictor independiente de respuesta clínico-virológica y supera al genotipo en el diseño de terapias de rescate¹⁹.

Estrategias de manejo de resistencias

Una vez repasadas, muy someramente, las bases de generación de mutaciones de resistencia en el VIH y las técnicas que nos van a permitir determinarlas e interpretarlas, vamos ahora a repasar las diferentes posibilidades que tenemos en su manejo.

Una vez identificada la resistencia del virus tenemos dos opciones para obviarla:

— La primera es cambiar de fármaco, pero el problema de las resistencias cruzadas entre fármacos de la misma familia y la necesidad de diseñar estrategias de tratamiento a largo plazo, nos forzará a hacerlo de acuerdo a unas reglas y con unos fundamentos y no de forma aleatoria. Es la llamada **secuenciación** de fármacos.

— La otra estrategia fundamental de superar la resistencia del virus, es conseguir un aumento de la exposición del virus a los FARV. Para ello debemos aumentar la biodisponibilidad de estos fármacos o, lo que es lo mismo, aumentar su concentración y tiempo de permanencia en el lugar del organismo donde desarrollen su actividad antivírica. Es lo que llamamos **potenciación del tratamiento**.

Hay otras circunstancias que debemos tener en cuenta en el manejo de un virus con resistencias. Asociado al fenómeno de la aparición de resistencias, está el de la disminución de la capacidad replicativa (CR) o eficacia biológica (*fitness*) del virus. Un virus con mutaciones replica peor que la cepa salvaje, como lo demuestra el hecho de que pocos meses después de suspender el tratamiento antirretroviral, la cepa salvaje ha pasado a ser dominante y la mutante no se detecta en el plasma del enfermo²⁰. La trascendencia clínica de este hecho radica en que ha dado lugar a dos líneas de trabajo principales buscando alternativas de tratamiento, sobre todo en pacientes muy tratados previamente y en los que se ha objetivado un alto número de mutaciones de resistencia en el virus:

— Por un lado se está estudiando el posible beneficio de mantener el tratamiento en pacientes con virus resistentes en los que la carga viral y los CD4+ permanecen estables. A pesar de la disminución de la susceptibilidad a los fármacos, la terapia ARV sigue proporcionando un beneficio inmunológico y virológico, lo que refleja una menor capacidad replicativa del virus y una actividad anti-VIH continuada²¹ de los FARV. Además, determinadas mutaciones producen una importante disminución en la capacidad replicativa viral, lo que puede moderar las consecuencias clínicas de su aparición²².

— Por otro lado está la estrategia de **interrupción estructurada del tratamiento**, basada en que la ausencia de presión de los fármacos, daría lugar a la reemergencia de la variante viral salvaje susceptible a los FARV. Una reintroducción del tratamiento en estas condiciones proporcionaría beneficios inmunológicos y virológicos al paciente^{21, 23}.

Tenemos así definidas dos grandes estrategias para enfrentarnos a las resistencias del VIH a los FARV en la práctica clínica: la secuenciación de los fármacos, la potenciación del tratamiento. Los principios de las interrupciones estructuradas del tratamiento y del mantenimiento de este tratamiento en pacientes megatratados en presencia de determinados patrones de mutaciones de resistencia, deben ser conocidos. Debido a que las posibilidades de tratamiento son limitadas, es probable que en las prisiones lleguemos a ver

pacientes que estén o hayan sido sometidos a estos regímenes.

Secuenciación del tratamiento antirretroviral

La estrategia fundamental de manejo de las resistencias del VIH, es la secuenciación de los medicamentos. Consiste en la substitución de los medicamentos empleados hasta ese momento cuando se produce el fallo virológico. El objetivo es el mayor beneficio posible de la terapia a largo plazo, medido este plazo en lustros o décadas y no en años como hasta ahora. Siempre que se tenga acceso a un test de resistencias, se deberá practicar uno antes del cambio de terapia²⁴. Si no disponemos de esta herramienta, deberemos secuenciar los fármacos con arreglo a unas normas y según los patrones de mutaciones conocidos para cada fármaco^{14, 15, 25}.

Podemos secuenciar los FARV de dos formas: a) hacerlo entre las diferentes familias de fármacos, con lo que tendríamos pocas opciones, ya que siendo uno de los dos pilares del tratamiento la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs)²⁶, sólo nos quedarían las otras dos familias de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINANs) e inhibidores

de proteasa (IPs) para utilizar alternativamente, y b) secuenciar diferentes fármacos de la misma familia que tienen patrones de resistencia diferentes y que nos aseguran una mayor duración en la efectividad del tratamiento. Esto lo podremos hacer con IPs e ITIANs fundamentalmente, ya que en estas familias hay fármacos con patrones de mutaciones lo suficientemente diferentes como para reducir el problema de las resistencias cruzadas entre ellos.

A la hora de diseñar el tratamiento de un paciente a largo plazo, la elección de la terapia inicial no es una cuestión baladí. Con 15 fármacos comercializados, existen decenas de combinaciones posibles de 3 y 4 fármacos. La elección de la primera es crítica, ya que es la que nos proporcionará una mayor y más duradera actividad viral y nos condicionará la posibilidad de rescate futuro. Si tenemos uno de los pilares del tratamiento ocupado por dos ITIAN, se trata de decidir qué familia ponemos en el otro pilar, otro ITIAN, un ITINAN, un IP o incluso un inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa (INtTI), de reciente comercialización. Se deben valorar cuidadosamente aspectos como posibilidad de secuenciar, potencia comparada y capacidad de generar resistencias de los fármacos, presumible adherencia del enfermo, posibilidad de emplear en el futuro otras estrategias de tratamiento (como la potenciación de los IP)... (Tabla II).

IP	Ventajas	INNTI
<ul style="list-style-type: none"> — Muy potentes en todas las etapas de la infección. — Mayor experiencia de uso. — Alta barrera genética. — Posibilidad de secuenciación «intrafamilia». — Algunas mutaciones primarias disminuyen la capacidad replicativa viral. — Conservan el beneficio clínico, incluso con recuentos CD4+ bajos. 		<ul style="list-style-type: none"> — Simplicidad en la dosificación. — Sin restricciones alimentarias. — Menor tasa de alteraciones en la distribución de la grasa corporal. — Incidencia reducida de alteraciones metabólicas.
IP	Desventajas	INNTI
<ul style="list-style-type: none"> — A menudo requieren regímenes de dosificación más complejos. — Importantes restricciones de administración, según se tomen o no, con alimentos. — Mayor tasa de alteraciones en la distribución de la grasa corporal. — Incidencia aumentada de alteraciones metabólicas. 		<ul style="list-style-type: none"> — Menor experiencia de uso. — Imposibles de secuenciar actualmente. — Baja barrera genética, lo que condiciona poca dificultad de desarrollo de resistencias.

Tabla II. Ventajas y desventajas de IP e INNTI en el inicio del tratamiento antirretroviral.

Hasta hace muy poco, la única secuenciación posible «intrafamilia» era en los IP. En 1999 Martínez-Picado et al estudiaron la cinética de replicación de virus con la mutación D30N, característica de resistencia a nelfinavir y con la L90M, comparados con el virus salvaje y con virus con múltiples mutaciones que sugerían alto nivel de resistencia a indinavir²⁷. El trabajo concluía sugiriendo que la amplia resistencia cruzada en el grupo de los IP, puede estar asociada a la recuperación de la *fitness* viral y que la presencia de D30N, puede requerir más cambios compensatorios para mejorar la capacidad replicativa del virus que la porta, lo que nos ofrecería la posibilidad de cambiar a otro régimen con IP cuando uno basado en nelfinavir fallara. Estas observaciones fueron confirmadas en la clínica por C. Kemper et al²⁸, que estudian la sensibilidad fenotípica de 88 pacientes en los que ha fallado previamente un régimen que incluía un IP. Estos autores comprobaron que hasta un 82% de pacientes en los que había fracasado el nelfinavir, mantenían sensibilidad a los otros fármacos de ese grupo. A mayor abundamiento, recientemente se ha publicado un análisis retrospectivo que incluye cuatro estudios clínicos y dos cohortes observacionales y que estudia la aparición de mutaciones mayores de resistencia para nelfinavir (D30N y L90M) en 189 aislados de pacientes previamente *naïves* para IP, después de fallo virológico tras tratamiento con nelfinavir²⁹. Casi el 95% de los fallos ocurren sin mutaciones de proteasa o sólo con la D30N, mientras que con L90M ocurre sólo en el 5% restante. Los autores concluyen que estos resultados son significativos a la hora de determinar la posibilidad de iniciar una segunda línea de terapia con IP después del fallo de una previa con nelfinavir.

Los nuevos conocimientos sobre mutaciones de resistencia a ITIAN divulgados recientemente²⁵, nos permiten considerar una secuenciación lógica de los fármacos de esta familia en los tratamientos a largo plazo. Las TAM (*Thymidine-associated mutations*) son el conjunto de mutaciones clásicamente seleccionadas por el AZT, que además se ha comprobado que también son seleccionadas por, y comprometen la sensibilidad a d4T y, en menor grado, al resto de nucleósidos; sólo 3TC escapa relativamente a su influencia. El grupo de las TAM lo forman las substituciones siguientes: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E. Este grupo de mutaciones también compromete la sensibilidad a Tenofovir; hay datos que establecen que 3 o más TAM, estando presentes M41L y L210W, condicionan un significativo grado de resistencia a este nucleótido^{29, 30}; por el contrario, 3 o más TAM sin la presencia de M41L o L210W, no afectan significativamente a la respuesta a este fármaco³⁰. Pe-

ro además, hay otras mutaciones que condicionan resistencia cruzada entre diversos fármacos de este grupo; así tenemos por ejemplo que M184V además de disminuir sensiblemente la susceptibilidad a 3tC, lo hace también en menor grado a Abacavir y creíamos que también para DDI, aunque nuevos estudios parecen desmentir esta creencia^{31, 32}. L74V lo hace para DDI y Abacavir y K65R lo hace para DDI, Abacavir y Tenofovir. Ello sin contar los complejos de multi-resistencia que por sí solos comprometen la sensibilidad a todos los INTI y al Tenofovir: Q151M, la inserción T69SS y la acumulación de múltiples TAM más la M184V²⁵.

Toda esta imbricada red de interrelaciones entre fármacos y mutaciones nos da una idea del importante problema de resistencias cruzadas que se da entre los fármacos de este grupo. Esto nos obliga a ser extremadamente cuidadosos a la hora de diseñar líneas de terapia, teniendo siempre como horizonte la supervivencia de los pacientes medida en lustros y no el año como hasta ahora. No obstante, sabemos algunas cosas que nos ayudarán en nuestra tarea. Sabemos por ejemplo, que las TAM son seleccionadas por AZT y d4T prácticamente de forma exclusiva, aunque con menor frecuencia con el segundo que con el primero, en una proporción de 30% *versus* 70% y que reducen la sensibilidad a d4T en menor medida que a AZT^{33, 34}. También sabemos que 3tC tiene una limitada resistencia cruzada con los otros INTI³⁵ y que cualquier régimen que contenga este fármaco, probablemente fallará por la aparición de M184V³⁶. También hemos de tener en cuenta que M184V ejerce un efecto modulador sobre la resistencia cruzada a todos los INTI condicionada por la presencia de TAM. En su presencia, se recupera la sensibilidad fenotípica a AZT, d4T y Tenofovir y se incrementa la resistencia a DDI, DDC y Abacavir. Con estas premisas, tendremos sentadas las bases para una secuenciación lógica de los fármacos de esta familia. Desde este punto de vista, puede ser una estrategia razonable la de iniciar los tratamientos con dos fármacos del grupo de ITIAN que no seleccionen TAM, posibilidad ya refrendada por el DHHS americano en sus últimas guías²⁶, en las que por primera vez aparece como «enérgicamente recomendada» la combinación DDI+3tC, además de las combinaciones que ya aparecían en las guías anteriores. Con esta combinación de inicio, prácticamente nos vamos a asegurar una segunda línea de terapia libre de TAM cuando llegue el fallo virológico y, por tanto, tendremos bastantes posibilidades de éxito.

Si hablamos de ITIAN la resistencia cruzada es la norma. Las mutaciones más frecuentes de este gru-

po —K103N, Y188L— condicionan una importante pérdida de sensibilidad para los tres fármacos del grupo, por lo que secuenciarlos entre ellos no es factible y si lo hacemos prolongaremos el fallo terapéutico y haremos evolucionar más le resistencia del virus.

Potenciación de la terapia antirretroviral

En el contexto práctico de un tratamiento antirretroviral, podemos definir la resistencia viral como una reducción de la sensibilidad del virus a los fármacos. Este fenómeno es inversamente proporcional a la concentración inhibitoria (CI), que es la concentración de fármaco necesaria para obtener un grado arbitrario de inhibición de la replicación viral. Así, la CI_{50} o la CI_{90} representan la concentración de fármaco requerida para inhibir la replicación viral en un 50 y 90% respectivamente. La menor sensibilidad (o la resistencia) a ese fármaco, se traducirá por un aumento de dicha concentración inhibitoria con respecto a la cepa salvaje.

Las repercusiones de la resistencia farmacológica del VIH sobre la eficacia terapéutica dependen, en buena parte, de la potencia farmacológica y del grado de exposición al fármaco. La mayoría de los inhibidores de proteasa (IPs), mantienen concentraciones plasmáticas mínimas «in vivo», superiores a los valores de la CI_{50} y CI_{90} del virus salvaje. Pero estas concentraciones son muy inferiores a las CI correspondientes a virus aislados de pacientes en los que ha ocurrido fracaso terapéutico con esta clase de fármacos. Esto parece indicar que ningún IP individualmente será efectivo cuando haya habido un primer fracaso terapéutico, excepto quizás el nelfinavir, que como se ha visto más arriba, expresa un patrón de mutaciones sustancialmente diferente al resto de fármacos de este grupo.

No obstante, las concentraciones sanguíneas de los IPs aumentan considerablemente cuando los administramos junto a pequeñas dosis de ritonavir. Este es el principio básico de la potenciación de los IPs: el superar la resistencia a un fármaco recurriendo a aumentar la exposición del virus a ese fármaco.

El parámetro que relaciona la exposición a un fármaco (expresada como la concentración plasmática mas baja de ese fármaco durante un intervalo de dosis, lo que se llama «concentración valle» o C_{min}) y la susceptibilidad viral (expresada como CI_{50} o CI_{90}), es el cociente inhibitorio (IQ); cuanto mayor sea éste, mayor será el grado de supresión de la replicación viral que lograremos. El IQ es un buen predictor de respuesta en pacientes pretratados³⁷ y en la valoración

del efecto del ritonavir para aumentar las concentraciones de los otros IP³⁸. A efectos prácticos, se le puede objetar que necesitamos conocer el fenotipo —real o virtual— del virus problema (por ahora al alcance de muy pocos laboratorios y clínicos) y de que es muy poco práctico en el caso de las otras dos familias de fármacos. Deberíamos medir concentraciones intracelulares de fármacos en el caso de los ITIAN y, en el caso de los ITINAN, la resistencia fenotípica absoluta que confieren algunas mutaciones para todos los fármacos de este grupo, también lo hace inservible.

¿Cómo conseguimos la potenciación de los IPs?

Repasemos someramente los conocimientos que tenemos sobre farmacocinética de estos fármacos. Sabemos que el citocromo P450 es básico en el metabolismo de los IPs, y que la isoenzima CYP3A4 es la principal responsable de ello. Sabemos también que el ritonavir es un muy potente inhibidor de esta enzima, tanto a nivel hepático como intestinal. Con su empleo a dosis bajas conseguimos ralentizar el funcionamiento de la CYP3A4 lo suficiente como para aumentar significativamente la C_{min} y el área bajo la curva (parámetro que refleja la exposición plasmática total conseguida en un tiempo determinado) del otro IP utilizado. Conseguimos así el objetivo previsto de aumentar la exposición del virus al IP que estamos utilizando.

La delavirdina también es un potente inhibidor enzimático y ha demostrado aumentar exitosamente la exposición del virus a los fármacos, pero su no comercialización en España la quitan interés de nuestra parte.

Beneficios y peligros de la potenciación

El principal beneficio es su razón de ser, esto es, mejorar la farmacocinética de los fármacos (potencia/durabilidad). Con ello aumentamos la exposición del virus a los fármacos y tenemos más posibilidades de suprimir cepas resistentes. Secundariamente conseguiremos pautas más asequibles para nuestros pacientes mediante una disminución en el número de tomas y, en muchos casos, del número de comprimidos diarios. Ello redundará en una mayor probabilidad de cumplimiento adecuado del tratamiento. Además omitimos las restricciones dietéticas que acompañan al uso de los IP solos, como en el caso de la asociación ritonavir-indinavir. También la potenciación de los IP puede permitirnos ser más «permisivos» con los pa-

cientes, ya que al aumentar el tiempo de disminución del AUC, el olvido u omisión de una dosis no tiene tanta trascendencia como lo tendría en las otras familias de FARV. Por último, podemos ahorrar costes.

Los peligros de la potenciación vienen dados por el aumento de la concentración máxima (C_{max}) que conseguimos con este método. Ello puede dar lugar, por ejemplo, a aumentar la nefrotoxicidad del indinavir o provocar hiperlipidemias significativas en el caso de lopinavir. También pueden ser fuente de problemas la complejidad y multiplicidad de las interacciones con otras drogas que pueda estar recibiendo el paciente.

Indicaciones de la potenciación

Dos son las situaciones principales en que podemos usar esta estrategia: a) en los casos de rebote virológico reciente y leve, y b) en casos en los que la carga viral no termina de negativizar. En ambas situaciones hay replicación viral, probablemente en los «santuarios» virales de difícil acceso a los FARV, como líquido cefalorraquídeo y tejido linfático. Aumentando más la concentración plasmática de los fármacos, podremos conseguir que estos lleguen a esos «santuarios» en suficiente cantidad como para suprimir la cepa viral replicante.

Hay otro desarrollo que puede ser particularmente aplicable en la indicación de terapia de rescate y es que se administre una «doble potenciación» que incorpore dos IP y ritonavir a dosis bajas. Un ejemplo: aislados con múltiples mutaciones de la proteasa, a menudo conservan cierto grado de susceptibilidad a amprenavir y saquinavir. La posibilidad de una sinergia antiviral entre estos dos fármacos y las distintas mutaciones clave, combinadas con una actividad antiviral potencialmente superior y un número menor de comprimidos combinados con ritonavir a dosis bajas (100 mgr), hacen que esta pauta tenga un prometedor potencial de rescate. Lo mismo se puede decir de la pauta lopinavir/ritonavir asociada a 800-1.000 mgrs de saquinavir dos veces al día³⁹ o de pautas de rescate que contengan amprenavir, lopinavir y ritonavir⁴⁰.

La intensificación del tratamiento antirretroviral es un concepto ligeramente distinto al de la potenciación; consiste en añadir un medicamento nuevo —de diferente familia, con diferente mecanismo de acción, diferente patrón de resistencias...— a la combinación ya empleada. Se empleó con asiduidad cuando IP e INNTI se añadieron al arsenal farmacológico disponible frente al VIH. Actualmente, con la introducción de nuevos fármacos en la clínica (tenofovir e inhibi-

dores de fusión fundamentalmente) puede llegar a constituir una buena estrategia de tratamiento de la infección sobre todo en pacientes muy tratados⁴¹⁻⁴⁴. Si se utiliza esta estrategia, deberá de hacerse en el contexto de fallos virológicos recientes y con cargas virales todavía bajas (preferentemente de menos de 1.000-2.000 copias).

Interrupciones estructuradas del tratamiento

La estrategia de interrumpir el TARV por iniciativa médica, es un enfoque novedoso del tratamiento a largo plazo de los pacientes VIH. Su razón de ser y concepto, varían en función del paciente a quien va dirigida. Hoy se indica en tres situaciones:

- como «autoinmunización» frente al VIH en pacientes con infección aguda y crónica. Se trata de permitir breves períodos de replicación viral libre que aumente la respuesta inmunológica del huésped frente al virus.
- para disminuir el tiempo total de sometimiento a la terapia y minimizar así en lo posible los efectos secundarios.
- para permitir una reemergencia de la cepa salvaje viral en pacientes muy tratados y con poblaciones virales con numerosas mutaciones de resistencia y sensibilidad viral disminuida. Por lo que a nosotros importa, esta es la modalidad que nos interesa y sobre ella nos extenderemos.

Devereux et al ya demostraron que la cepa salvaje viral volvía a ser preeminente pocas semanas después de suspender el TARV²⁰, surgiendo así la idea de que la instauración de una nueva línea de terapia cuando esto ocurría, podría llegar a ser más efectiva que la antigua combinación. Esto fue confirmado en la práctica por V. Miller⁴⁵ que estudia a 85 pacientes megatratados y sometidos a terapia de rescate. De 48 pacientes que habían suspendido el tratamiento 2 meses antes de empezar el rescate, un 72% respondieron bien al tratamiento y en el 62% de ellos se demostró un fenotipo sin resistencias al final de la interrupción. La factura que se pagó fue un incremento medio de 0,7 log en la carga viral y un descenso medio de 89 linfocitos CD4+ durante el período de interrupción de la terapia. En la misma línea, Deeks et al²¹, aleatorizan 16 pacientes en fallo terapéutico en una proporción de 2:1 a interrumpir el tratamiento o no, por períodos de 12 semanas. En el grupo que interrumpió el tratamiento, se comprobó una recuperación de la cepa salvaje viral con un bajo nivel de resistencias en plasma, aunque el virus resistente fue cultivado en células mononucleares de sangre periférica. Además, también

hubo en este grupo un descenso medio de 128 linfocitos CD4+ y un aumento de 0,84 log en la carga viral. Recientemente, también se ha objetivado la aparición de nuevas mutaciones de resistencia durante los períodos de interrupción de la terapia^{46, 47}.

La conclusión parece clara: las interrupciones estructuradas del tratamiento pueden ser una buena estrategia en pacientes con múltiples fracasos terapéuticos previos, para hacer reemerger la cepa salvaje viral con susceptibilidad a los FARV y, consecuentemente, presentar una mejor respuesta a la reintroducción del tratamiento. Pero las consecuencias inmunológicas y virológicas que trae, y la posibilidad de una progresión clínica por ellas, hacen que esta estrategia deba ser todavía evaluada y mejorada y, en caso de utilizarse, obliga a una estricta monitorización del paciente, que debe ser llevada a cabo por especialistas.

La capacidad replicativa viral (CR) y la clínica

La otra forma de aprovechar nuestros conocimientos de la replicación viral en el tratamiento de pacientes con fracaso terapéutico y virus resistentes, es la más conservadora y parte del conocimiento que tenemos de que los virus mutantes replican peor y su efectividad biológica está comprometida²⁰. En los trabajos de Miller⁴⁵ y Deeks²¹, los pacientes que no interrumpieron el tratamiento tuvieron mejor evolución virológica e inmunológica que los que sí lo hicieron. Ello refleja una actividad antiviral continuada de la terapia y una población viral con reducida capacidad replicativa. Surge entonces la cuestión de si merece la pena, en estos pacientes megatratados y con virus multirresistentes, continuar con el tratamiento antirretroviral como una estrategia más de manejo del virus, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Algunos estudios han empezado a responder a esta pregunta^{48, 49}. Hellman et al estudian la evolución de la CR viral según van apareciendo mutaciones en los diversos estadios de la infección; observan que al principio del fallo terapéutico por resistencia, la CR viral decae rápidamente, especialmente en quien ha utilizado IPs, y que esta caída de la CR, se correlaciona directamente con la magnitud de la supresión viral y el incremento de los CD4+ desde los valores basales de tratamiento; si el fallo virológico se prolonga, la CR permanece estable a pesar del incremento progresivo de la resistencia. Concluyen por fin que a pesar del aumento de la drogoresistencia, la reducción asociada de la CR viral puede proporcionar un beneficio clínico continuado, comparable a un TARV parcial-

mente supresor⁴⁸. El mismo grupo, en otro trabajo⁴⁹, evalúa el valor predictivo de la CR viral en el mantenimiento de los CD4 y en la reducción de la CVp en pacientes con fallo virológico continuado. Observan relación directa entre una menor CR viral y un mayor aumento de CD4 desde la cifra *nadir* y un mayor aumento en la reducción de la CVp y concluyen que la CR viral, cuando se mide en presencia de fallo virológico en desarrollo, puede ser un marcador del beneficio inmunológico continuado del régimen terapéutico. En este sentido, muy recientemente, se han presentado observaciones clínicas que postulan que interrupciones parciales del tratamiento pueden ser apropiadas para mantener respuestas virológicas parciales en pacientes con limitadas opciones de tratamiento⁵⁰; además también se ha relacionado la multi-resistencia a drogas como uno de los factores que pueden explicar el que estas cepas tengan disminuida su capacidad de transmisión⁵¹.

No obstante, a pesar de estas prometedoras conclusiones, no debemos olvidar los peligros a largo plazo del mantenimiento del tratamiento en estos pacientes: de un lado, la acumulación de nuevas mutaciones compensatorias, limitará siempre la utilidad en el tiempo de esta estrategia a medio-largo plazo, al producirse la recuperación de la CR viral; de otro, se puede producir el acúmulo de mutaciones que pueden comprometer la sensibilidad viral a drogas actualmente en desarrollo (Tabla III). Debido a ello, esta estrategia de manejo también debería ser puesta en práctica sólo por especialistas cualificados y en condiciones de hacer un seguimiento estricto de los pacientes a su cargo.

Ventajas	Inconvenientes
Se mantiene la cepa viral dominante con mutaciones.	Acúmulo de nuevas mutaciones compensatorias que a la larga recuperarán la CR viral y limitan la duración de la estrategia.
Se disminuye la Capacidad Replicativa del virus dominante.	Peligro de selección de nuevas mutaciones que comprometan la sensibilidad a drogas en desarrollo.
Se controlan parcialmente los CD4 y la CVp, con lo que se consigue un retraso en la progresión de la enfermedad.	

Tabla III. Ventajas e inconvenientes de mantener el tratamiento en virus resistentes.

COROLARIO

La resistencia del VIH a los FARV es un problema de considerable importancia en el tratamiento de los enfermos infectados, ya que es la principal causa de fallo terapéutico en pacientes con una adecuada adherencia a la terapia; además, su aparición supone la limitación de las opciones terapéuticas futuras. Las diferentes estrategias de manejo de un virus con resistencias, todavía son muy limitadas y debemos aprender más sobre ellas, pero ya nos permiten diseñar tratamientos para lustros o décadas y no sólo para algunos años como hasta hace bien poco. Las bases de una secuenciación lógica de los medicamentos disponibles y los fundamentos e indicaciones de la potenciación de los medicamentos antirretrovirales, deben ser conocidos por todos los médicos que tratan enfermos VIH, para proporcionar a sus pacientes una más y mejor calidad de vida. Técnicas como las interrupciones estructuradas del tratamiento y el aprovechamiento de la menor capacidad replicativa de un virus mutante, todavía son novedosas y están en estudio, por lo que su empleo debe quedar circunscrito a especialistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen OJ, Fauci A. Transmisión of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency virus. The Wake-up Call. *N Engl J Med* 1998; 339: 341-343.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigator. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
3. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243: 1731-1734.
4. Wei X, Ghos SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-122.
5. Ho DD, Neuman AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-126.
6. Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. *Science* 1988; 242: 1168-1171.
7. Roberts JD, Bebenek K, Kunkel TA. The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1. *Science* 1988; 242: 1171-1173.
8. Finzi D, Harmankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278: 1295-1300.
9. Ibáñez A, Puig T, Elías J, Clotet B, Ruiz L, Martínez MA. Quantification of integrated and total HIV-1 DNA after long-term highly active antiretroviral therapy HIV-1 infected patients. *AIDS* 1999; 13: 1045-1049.
10. Martínez MA, Cabana M, Ibáñez A, Clotet B, Arno A, Ruiz L. Human immunodeficiency virus type 1 genetic evolution in patients with prolonged suppression of plasma viremia. *Virology* 1999; 256: 180-187.
11. Pulido F, Cepeda C, Costa A. Síndromes de reconstitución inmune. En: González J, Moreno S, Rubio R. *Infección por VIH en 2001*. Ediciones Doyma, Madrid 2002.
12. Centres for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51(No. RR-7): 1-55.
13. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA* 2001; 286: 171-179.
14. Erice A, Moreno S, Gatell JM. *Resistencia del VIH a los fármacos antirretrovirales*. Barcelona: Ediciones Antares 1999.
15. Clotet B, Méndez-Arias L, Ruiz L, Tural C, Brun-Vezinet F, Loveday C et al. Guía para el manejo de las resistencias en la infección por VIH y de la farmacocinética de los antirretrovirales. Barcelona: Editorial TAISA S.L. 2002.
16. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencia en la práctica clínica. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2001; 19 (Monográfico): 53-60.
17. Larder BA, Kemp SD, Hertogs K. Quantitative prediction of HIV-1 phenotypic drug resistance from genotypes: the virtual phenotype (Virtual Phenotype). *Antiviral Ther* 2000; 5 (suppl 3): 49.

18. Ferrer E, Podzamcer D, Amedo M, Fumaro E, Pérez JL, Barberá MJ et al. Genotype, Phenotype and Virtual Phenotype at Baseline and at Failure in Naive Patients included in a Randomized Trial (Rescombine Study). 9th CROI. Chicago (USA) 2002. [Abstract 588-T].
19. Graham N, Peeters M, Verbriest W, Harrigan R, Larder B. The virtual phenotype is an independent predictor of clinical response. 8th CROI. Chicago (USA) 2001. [Abstract 524].
20. Devereux HL, Youle M, Jhonson MA, Loveday C. Rapid decline in detectability of HIV-1 drug-resistance mutations after stopping therapy. AIDS 1999; 13: F123-F127.
21. Deeks SJ, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344: 472-480.
22. Miller MD, White KL, Petropoulos CJ, Parin NT. Decreased Replication Capacity of HIV-1 Clinical Isolates Containing K65R or M184V RT Mutations. 10th CROI, Boston (USA) 2003. [Abstract 616].
23. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo HT, Zinn RL, Clarkson DE et al. Structured antiretroviral interruptions in chronically HIV-1 infected subjects. Proc Natl Acad Sci 2001; 98: 13288-13293.
24. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencia en la práctica clínica. Enf Inf Microbiol Clin 2001; 19: 53-60.
25. D'Aquila RT, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Demeter LM et al. Drug Resistance Mutations in HIV-1. Topics HIV Med 2002; 10(2): 11-15.
26. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. Febrero 2002.
27. Martínez-Picado J, Savara AV, Sutto L, D'Aquila RT. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 1999; 73: 3744-3752.
28. Kemper CA, Witt MD, Keiser PH, Dube MP, Forthal DN, Leibowitz M et al. Sequencing of protease inhibitor therapy: insights from an analysis of HIV phenotypic resistance in patients failing protease inhibitors. AIDS 2001; 15: 609-615.
29. Clotet B, Ruiz L, Martínez-Picado J, Negredo E, Hill A, Popescu M. Prevalence of HIV mutations on failure of nelfinavir-containing HAART: a retrospective analysis of four clinical studies and two observational cohorts. HIV Clin Trials 2002; 3: 316-323.
30. Margot NA, Cheng AK, Lu B, Miller MD. Expanded Response Analysis of Tenofovir DF Therapy by Baseline Resistance Genotype and Phenotype. XIV AIDS Conf. Barcelona 2002. [Abstract 1390].
31. Winters M, Bosch R, Albrecht M, Katzenstein D for the ACTG 364 study team. Clinical impact of the M184V mutation on switching to didanosine or maintaining lamivudine treatment in nucleoside-experienced patients. Antiviral Ther 2002; 7(Suppl): 134. [Abstract 122].
32. Eron J, Bosch R, Petch L, Fiscus S, Frank I, for the ACTG 307. Protocol Team. Antiretroviral activity of didanosine in lamivudine-experienced subjects in comparison to activity who were lamivudine naïve. Antiviral Ther 2002; 7(Suppl): 135. [Abstract 123].
33. Coakley E, Gillis J, Hammer S. Phenotypic and genotypic resistance patterns of HIV-1 isolates derived from individuals treated with didanosine and stavudine. AIDS 2000; 14: F9-F15.
34. Shulman N, Shafer R, Winters M, Machekano R, Liou S, Hughes M et al. Genotypic predictors of virologic response to stavudine after zidovudine monotherapy (ACTG 302). 8th CROI. Chicago 2001. [Abstract 437].
35. Miller V, Sturmer M, Staszewski S, Grosahel B, Hertogs K, de Bethune MP et al. The M184V mutation in HIV-1 reverse transcriptase (RT) conferring lamivudine resistance does not result in broad cross resistance to nucleoside analogue RT inhibitors. AIDS 1998; 12: 705-7012
36. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G et al. Mechanism of Virologic Failure in Previously Untreated HIV-Infected Patients from a trial of Induction-Maintenance Therapy. JAMA 2000; 283: 205-211.
37. Hsu A, Granneman GR, Kempf DJ. The inhibitory quotient predicts virologic response to ABT-378/ritonavir therapy in treatment experienced patients. 5^o International Congress on Drug The-

- rapy in HIV infection. Glasgow 2000. [Abstract PL 9.4.].
38. Condra JH, Petropoulos CJ, Zierman M, Schleif WA, Shivaprakash M, Emini EA. Drug resistance and predicted virologic response to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *J Infect Dis* 2000; 182: 758-765.
 39. Ruiz L, Ribera E, Bonjoch A, Martínez-Picado J, Díaz M, Romeu J et al. Virological and Immunological Benefit of a Salvaje Therapy that Includes Kaletra plus Fortovase Preceded or not by Antiretroviral Therapy Interruption (TI) in Advanced HIV-Infected Patients (6-Month-Follow-up). 9th CROI, Seattle (USA) 2002. [Abstract 421-W].
 40. Raguin G, Taburet AM, Chene G, Morand-Joubert L, Droz C, Le Tiec C et al. Pharmacokinetics Parameters and Virological Response to the Combination of Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) and Amprenavir (APV) in HIV-Infected Patients with Multiple Treatment Failures: Week-6 Results of Puzzle 1-ANRS Study. 9th CROI, Seattle (USA) 2002. [Abstract 420-W].
 41. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: result form a 48-week, randomised, double-blind study. *AIDS* 2002; 16: 1257-1263.
 42. Margot MA, Isaacson E, McGowan I, Cheng AK, Schooley RT, Miller MD. Genotypic and Phenotypic analyses of HIV-1 in antiretroviral-experienced patients treated with tenofovir DF. *AIDS* 2002; 16: 1227-1235.
 43. Lalezari J, De Jesus E, Northfelt D, Richmond G, Delehanty J, DeMasi R 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-Naive Patients Infected with HIV-1. 9th CROI, Seattle (USA) 2002. [Abstract 418-W].
 44. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S, Poggi G. The HYDILE Trial: A Quadruple Combination of Nucleoside Analog \pm Hydroxiurea and IL-2 as Salvage therapy for HIV Infection. 9th CROI, Seattle (USA) 2002. [Abstract 424-W].
 45. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martínez-Picado J, D'Aquila RT, et al. Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000; 14: 2857-67.
 46. Martínez-Picado J, Morales Lopetegui K, Wrin T, Prado JG, Frost SD, Petropoulos CJ et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002; 16: 895-899.
 47. Schweighardt B, Ortiz GM, Grant RM, Wellons M, Miralles GD, Kostrikis LG et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 variants in patients undergoing structured treatment interruptions. *AIDS* 2002; 16: 2342-2344.
 48. Hellman NS, Wrin T, Bates M, Grant R, Hicks C, Haubrich R et al. Modelling the effect of HIV replication capacity on treatment outcomes. *Antiviral Ther* 2002; 7: 553. [Abstract 63].
 49. Haubrich R, Wrin T, Hellman NS, McCutchan JA, Keiser P, Kemper C et al. Replication Capacity (RC) as a Predictor of Immunologic and Virologic Benefit Despite Virologic Failure of an Antiretroviral Regimen. *Antiviral Ther* 2002; 7: S101. [Abstract 121].
 50. Deeks SG, Martin JN, Hoh R, Wrin T, Petropoulos C, Grant RM. Continued Reverse Transcriptase Inhibitor Therapy is Sufficient to Maintain Short-Term Partial Suppression of Multi-drug Resistant Viremia. 10th CROI, Boston (USA) 2003. [Abstract 640].
 51. Yerly S, Jost S, Telenti A, Flepp M, Kaiser L, Chave JP et al. Are Drug-resistance Variants Transmitted with Lower Efficiency than Wild-type? 10th CROI, Boston (USA) 2003. [Abstract 145]

CORRESPONDENCIA:

C.P. Castellón
 Ctra. de Alcora, km 10
 12071 Castellón
 e-mail: garciaj@comcas.es