

# Interrupciones del tratamiento en la práctica clínica

Felipe García<sup>a</sup>, Bonaventura Clotet<sup>b</sup>, Santiago Moreno<sup>c</sup>, Juan Carlos López Bernaldo de Quirós<sup>d</sup> y José M. Gatell<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. <sup>b</sup>Unitat VIH i Laboratori de Retrovirologia IrsiCaixa. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. <sup>c</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. <sup>d</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

**Las terapias intermitentes siguen siendo en la actualidad un campo de trabajo experimental que no puede aplicarse a la práctica clínica diaria. Actualmente, existen evidencias de un beneficio virológico e inmunológico cuando se realiza tratamiento antirretroviral (TARV) en los primeros días tras la infección. En estadios crónicos las respuestas son más débiles y en una menor proporción de pacientes, pero existen. Nuevas estrategias para mejorar estos beneficios o nuevos objetivos (como el ahorro de efectos secundarios o medicación) son las líneas maestras de la investigación en este importante campo.**

**Palabras clave:** VIH. Interrupciones del tratamiento. Terapias inmunomediadas.

Treatment interruptions in clinical practice

**At present, intermittent therapy continues to be a field of experimental work which cannot be applied to daily clinical practice. At present evidence exists of virological and immunological benefit when antiretroviral treatment takes place in the first days after infection. At chronic stages, response to intermittent therapy is weaker and works in fewer patients, but does exist. New strategies for improving these benefits or new objectives (such as the saving of side-effects or medication) are the main lines of research in this important field.**

**Key words:** HIV. Treatment interruptions. Immuno-based therapies.

## Introducción

Desde los casos anecdóticos de los grupos de Franco Lori y Douglas Nixon<sup>1,2</sup> el concepto de interrupción del tratamiento antirretroviral (TARV) como estrategia terapéutica se ha investigado con un interés cada vez mayor. Como algunos autores han sugerido<sup>3</sup>, la interrupción estructurada del tratamiento (STI) antirretroviral podría considerarse el método más simple de terapia inmunomediada. Esta estrategia puede ser interpretada como una autovacunación con un virus

autólogo atenuado, en el que la atenuación vendría dada por la reintroducción del TARV. Hay que destacar que otros objetivos para la utilización de la STI que tenían menos importancia al principio de la utilización de esta estrategia (como puede ser el ahorro de medicación, reducción de efectos secundarios, etc.), han pasado a un primer plano a medida que se han ido teniendo datos de los primeros estudios pilotos de la STI y se han conocido mejor los efectos secundarios a largo plazo de las medicaciones antirretrovirales<sup>4</sup>. Por último, no hay que confundir la STI con las vacaciones terapéuticas. Hace unos años se propuso por un grupo alemán liderado por Verónica Miller la posibilidad de realizar paradas intermitentes (*drug holidays*) en pacientes avanzados en los que el tratamiento hubiera fracasado. El motivo principal era que pudiera haber una desaparición de las cuasi especies con mutaciones y que esas fueran sustituidas por la cuasi especie *wild type* una vez que la presión farmacológica hubiera desaparecido. En realidad se vio que era así, pero esto no constituía ningún beneficio para el paciente y sí un riesgo añadido de morbimortalidad por la consiguiente caída de linfocitos CD4 y gran aumento de carga viral plasmática (CVP)<sup>5</sup>. Esta revisión se centra básicamente en la primera estrategia, llamada STI.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión será triple. En un primer lugar, revisar las bases patogénicas y objetivos para la realización de la STI. En segundo lugar, comentar qué resultados se tienen hasta la actualidad de los estudios publicados. Y, por último, partiendo de lo que se ha aprendido de la experiencia acumulada en estos ensayos, plantear qué perspectivas de futuro e interrogantes se abren con esta nueva estrategia en relación con la práctica clínica diaria.

## Bases patogénicas y objetivos para la realización de la STI

Las dificultades de un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de por vida ha llevado a que se considere necesario ensayar nuevas estrategias terapéuticas<sup>6</sup>. En concreto, dado que hay evidencias respaldando la hipótesis de que una respuesta antiviral de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (anti-VIH-1) a los linfocitos T *helper* (Th1) y reacción citotóxica de los linfocitos (CTL) sostenida puede conseguir un control de la replicación viral<sup>7-12</sup>, actualmente se considera una opción combinar el TARGA con inmunoterapias activas (vacuna terapéutica) capaces de restaurar/potenciar estas respuestas, para investigar si ello puede ayudar a controlar la replicación viral en ausencia de TARGA<sup>13</sup>.

Correspondencia: Dr. F. García.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: fgarcia@medicina.ub.es

A diferencia de lo que ocurre con la respuesta inmunitaria frente a las infecciones oportunistas que se recupera tras unos meses de instauración de TARGA<sup>14,15</sup>, se observó que la respuesta Th anti-VIH-1, medida como respuesta proliferativa, decrece de manera progresiva si se instaura TARGA y tampoco se recupera después de un año de supresión viral efectiva por el TARGA<sup>16</sup>. El TARV continuo durante 1-3 años también hace disminuir la respuesta CTL en la infección crónica, lo que es consistente con la necesidad de un cierto umbral de persistencia del antígeno para sostener una respuesta T memoria<sup>8,17</sup>. Estos hallazgos hicieron plantear la estrategia de interrupciones transitorias del TARGA cuando la viremia está muy suprimida, para reintroducirlo de nuevo cuando la CVP rebota o bien tras un período de tiempo determinado. Hay que destacar que la capacidad de la STI para inducir respuesta inmunitaria de células Th y CTL asociada con control de la viremia se ha demostrado recientemente en el modelo de infección en macacos<sup>18</sup>.

El objetivo principal planteado en los primeros estudios sería que se recuperara la respuesta Th y CTL con las STI. Las STI en las fases iniciales de la infección crónica, con más de un año de supresión de la replicación viral por el TARGA, en cierto modo pueden equipararse a una nueva reinfección en la que se instaura el TARGA inmediatamente. Estos datos también sugieren que probablemente las células Th anti-VIH-1 son las que primero se infectan durante la infección primaria por el VIH-1, ya que forzosamente deben reconocer al VIH-1 en las células presentadoras del antígeno infectadas, lo que comporta su rápida eliminación clonal por apoptosis o su inactivación clonal. La excepción a esta regla se daría sólo en los individuos que reciben TARGA desde el inicio de la infección aguda, o en aquellos con ventajas "indiosincrásicas" para desarrollar una óptima respuesta Th y CTL y convertirse en no progresores a largo plazo (LTNP). Es pues muy verosímil la hipótesis apuntada por otros, de que para obtener una respuesta protectora y sostenida de CTL anti-VIH-1 se requiera también la presencia de respuesta Th anti-VIH-1<sup>7,19</sup>. Este papel esencial de una respuesta Th para lograr una óptima respuesta CTL frente al mismo antígeno, es consistente con datos experimentales recientes en el sistema murino<sup>20</sup>. Por lo tanto, la parada de tratamiento se vería acompañada de una nueva presentación del antígeno promoviendo una respuesta Th, que si fuera lo suficientemente eficaz ayudaría a mantener una respuesta CTL. La iniciación precoz del tratamiento evitaría la eliminación clonal por apoptosis o su inactivación clonal, como ocurre en el comienzo del tratamiento durante la primoinfección.

## Estudios de interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral comenzados durante la primoinfección

Todas estas hipótesis se vieron refrendadas en la primoinfección con un estudio retrospectivo de Ortiz et al<sup>2</sup>. Ellos estudiaron algunos pacientes con varias paradas de tratamiento tras haberlo comenzado en la

primoinfección y observaron una fuerte respuesta específica CTL frente al VIH-1 y, tras la retirada de la terapia por diversos motivos, la CVP no rebotaba. En contraposición, otros pacientes que habían comenzado el tratamiento durante la primoinfección y que al cesar el tratamiento la CVP rebotaba, mostraban una respuesta CTL mucho más débil.

Todos estos trabajos sugerían que, al menos en la primoinfección, parecía que las paradas de tratamiento podían inducir una respuesta CTL específica frente a VIH-1 efectiva para controlar la replicación viral. Estos datos, junto a los trabajos de Franco Lori con el famoso "paciente Berlín"<sup>21</sup>, un paciente que mostraba unas características similares a los pacientes descritos anteriormente por Ortiz et al<sup>2</sup>, llevó al grupo de la Universidad de Harvard liderado por Bruce Walker a plantear un estudio prospectivo de 8 pacientes en los que se realizaron varias paradas del TARV. En estos pacientes el tratamiento se reintroducía siempre que la CVP fuera superior a 5.000 copias/ml en tres ocasiones consecutivas o por encima de 50.000 copias/ml en una ocasión. Ellos observaron que todos los pacientes consiguieron presentar una CVP inferior a 5.000 copias/ml tras parar el tratamiento tras una o dos interrupciones del tratamiento y que esto se correlacionaba con una respuesta específica CTL y Th muy potente y que iba creciendo y ampliándose tras cada parada<sup>22</sup>.

Estos datos pueden hacer reflexionar sobre varios hechos. Parece que es posible la recuperación de la respuesta inmunitaria específica frente al VIH tras varias paradas de tratamiento en aquellos pacientes que han comenzado el tratamiento durante la primoinfección. Estos datos también sugieren que es mejor comenzar tratamiento en los primeros días, soportando la hipótesis de que el tratamiento evitaría la eliminación clonal por apoptosis o la inactivación clonal de la respuesta Th, el mantenimiento de esta respuesta Th permitiría que se mantuviera un nivel suficiente de CTL memoria que permitiera un control de la replicación viral sin tratamiento. Como han sugerido algunos autores, la clave estaría en que si se mantiene la respuesta Th específica, no es necesaria la presencia continua de antígeno para mantener una respuesta CTL memoria eficaz<sup>23,24</sup>.

## Estudios de interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral comenzados durante la fase crónica de la infección

Por los anteriores estudios en primoinfectados pueden obtenerse muchas claves patogénicas en la infección por VIH y la respuesta inmunitaria. Sin embargo, su trascendencia clínica es muy limitada, ya que es difícil detectar pacientes en estadios tan tempranos de la infección, sobre todo si se considera que el mayor beneficio ocurre comenzando el TARV en los primeros días tras el contagio.

La siguiente pregunta que se plantea es si estos datos son aplicables a enfermos con infección crónica. Se han publicado una serie de estudios retrospectivos, en los que se observaba que aquellos pacientes con infección crónica que habían tenido varios rebotes de CVP por diversas

causas tenían respuestas CTL específicas más potentes<sup>25-27</sup>, lo que sugería que es posible recuperar la respuesta inmunitaria específica también cuando el TARV se había comenzado durante la infección crónica.

Posteriormente, se han publicado o se han presentado a diversos congresos varios estudios prospectivos de STI en enfermos crónicos. Estos estudios son difícilmente comparables entre sí, debido a que los pacientes se encontraban en diversos estadios de su infección, algunos habían realizado previamente terapia doble antes del TARGA, los períodos de tratamiento y las paradas de los ciclos son diferentes, en algunos estudios se para con límite de tiempo, mientras que en otros se para con criterios virológicos, y los criterios de valoración de los estudios son diferentes. A pesar de estas discrepancias pueden obtenerse una serie de conclusiones de éstos.

El grupo de Autran publicó recientemente un estudio en 3 pacientes que habían realizado muchas paradas (al menos siete) con períodos de parada muy cortos (mediana, 7 días)<sup>28</sup>. Observaron que aunque existía una movilización de la respuesta Th, ésta es transitoria y es incapaz de modificar la replicación viral. Posteriormente se han presentado 2 estudios prospectivos por Ruiz et al<sup>29</sup> y García et al<sup>30</sup> de terapia intermitente en pacientes en estadios tempranos de la infección. Ruiz et al estudian 26 pacientes con una mediana de CVP indetectable de 2 años y un cociente CD4/CD8 por encima de 1. Estos pacientes fueron aleatorizados a continuar tratamiento con TARGA (n = 14) frente a realizar paradas intermitentes (n = 12) de máximo un mes o reinicio del tratamiento antes si la CVP se incrementa por encima de 3.000 copias/ml. En 11 de los 12 casos la CVP se hizo detectable en alguna de las paradas, observaron que el tiempo de duplicación viral aumentaba con cada parada y que todos los pacientes volvían a estar indetectables tras reiniciarles el mismo tratamiento. Recientemente, han publicado estos resultados virológicos, llegando a la conclusión de que existe un enlentecimiento en la dinámica de rebote viral<sup>31</sup>. En cuanto a las respuestas inmunológicas, las respuestas Th fueron intermitentes y débiles, mientras que las respuestas CTL se presentaron de forma más clara, aumentando en cada parada, aunque de forma potente sólo en el 30% de los pacientes. Llegaron a la conclusión de que la capacidad de incrementar la respuesta inmunológica específica frente al VIH existe incluso en pacientes crónicos, lo que debe abrir oportunidades a las terapias inmunomediadas también en este tipo de pacientes. Por otro lado, creen que el beneficio de las STI en pacientes crónicos es limitado (aproximadamente el 30%) y que al ser un virus autólogo, probablemente sólo sea capaz de reclutar una respuesta CTL memoria que ya existía previamente, sin ser capaz de reconocimiento de nuevos antígenos<sup>29</sup>.

García et al<sup>30</sup> también han estudiado una cohorte de 10 pacientes pertenecientes a los estudios EARTH-1 y EARTH-2<sup>32,33</sup>, que eran pacientes con una CVP basal por encima de 5.000 copias/ml y linfocitos CD4+ basales superiores a 500 copias/ml. Tras un año de TARGA y al menos 8 meses de CVP indetectable se comenzaron 3 ciclos de terapia intermitente. Tras el tercer ciclo, 4 pacientes presentaban una CVP inferior a 5.000 copias/ml y al menos 0,5 log<sub>10</sub> menor que la CVP basal tras un año sin tratamiento después de la última

interrupción y se consideró que tenían una buena respuesta, 2 pacientes presentaron una CVP mayor de 5.000 copias/ml, pero al menos 0,5 log<sub>10</sub> menor que la CVP basal tras un año sin tratamiento después de la última interrupción y se consideró que tenían una respuesta parcial y 3 pacientes presentaban una CVP mayor de 5.000 copias/ml y similar a la CVP basal tras un año sin tratamiento después de la última interrupción y se consideró que tenían una mala respuesta. Las respuestas Th fueron débiles y en picos, mientras que las respuestas CTL fueron muy potentes, sobre todo en aquellos pacientes que controlaban la replicación viral. Las conclusiones de este estudio fueron que el 30% de los pacientes presentan tras 3 paradas de tratamiento la capacidad de cambiar el *set-point* viral, que esto se correlaciona con una respuesta Th y CTL nueva, y que es mantenida al menos durante un año sin tratamiento antirretroviral<sup>30</sup>. Por lo tanto, es posible cambiar el nivel de estabilización viral (*set-point*) también en enfermos crónicos y esto se correlaciona con una respuesta inmunológica específica, esto abre el campo de la utilización de nuevas terapias inmunomediadas más eficaces en enfermos crónicos, que sean capaces de cambiarles el *set-point* viral y, por lo tanto, retrasar el reloj de la evolución de la enfermedad y cambiar el pronóstico de ésta<sup>34</sup>.

Recientemente se ha publicado un trabajo de Ortiz et al<sup>35</sup> de 10 pacientes que han realizado STI sin observarse un cambio en el *set-point* viral de los pacientes, pero con un aumento claro de las respuestas CTL.

Junto a estos trabajos ya publicados, se han comunicado en diversos congresos algunos estudios prospectivos más. Entre ellos destaca el estudio suizo-español de terapia intermitente (SSITT) y un estudio presentado recientemente por el grupo de Franco Lori. El estudio SSITT es un estudio no aleatorizado de terapia intermitente en 128 pacientes con unas pautas fijas de 2 semanas sin TARV y 2 meses con tratamiento. Los resultados tras 12 semanas después del último ciclo sin tratamiento mostraban que el 21% de los pacientes (intervalo de confianza (IC) del 95%, 14-30%) se mantenían por debajo de 5.000 copias/ml<sup>36</sup>, existía un aumento claro y progresivo de la respuesta CTL desde el momento basal hasta la última parada de tratamiento sin correlacionarse con la respuesta virológica. Asimismo, el grupo de Franco Lori ha presentado recientemente un estudio aleatorizado de STI frente a continuación de tratamiento en 60 pacientes con infección crónica *naive* que fueron distribuidos aleatoriamente a recibir didanosina (ddI), estavudina (d4T) más indinavir (IDV) frente a ddI, d4T e hidroxiurea (HU). Tras 12 semanas de terapia, los pacientes fueron aleatorizados de nuevo a continuar 24 semanas de tratamiento o realizar STI con una pauta fija (3 semanas en tratamiento y 3 semanas sin tratamiento). La CVP rebotó en todos los pacientes en cada interrupción, no ocurriendo cambios en la dinámica viral tras cada interrupción y sí un descenso de CD4 a su nivel basal; sin embargo, tras reiniciar tratamiento todos los pacientes volvieron a estar indetectables y la eficacia de ambas ramas (continuo tratamiento frente a STI) fueron similares en cuanto a ganancia de CD4 y disminución de CVP<sup>37</sup>.

Como resumen puede observarse que tras la STI en enfermos crónicos, aunque los estudios no son comparables por su diseño, en aproximadamente el 20-30% de los pacientes hay cierto beneficio en cuanto a disminución del *set-point* viral e incremento de las respuestas Th (débil e intermitente) y CTL (más potente). Algunos estudios no encuentran beneficios claros (como el estudio comunicado por Franco Lori), pero llegan a la conclusión de que la STI no es dañina para el paciente y puede ahorrarle un tiempo de medicación. Este último objetivo es el que muchos investigadores juzgan ahora más interesante en el futuro de esta opción terapéutica. De hecho, el grupo de Fauci ha publicado recientemente un artículo sobre terapia intermitente con el objetivo exclusivo de ahorro de medicación y, por lo tanto, de efectos secundarios<sup>38</sup>. Ellos observaron que un TARV administrado de forma intermitente a semanas alternas no produce descenso de los linfocitos CD4, ni aumento de la CVP ni de los virus en los reservorios y producía una mejoría clara en los efectos secundarios.

## Perspectivas de futuro e interrogantes que se abren con esta nueva estrategia en relación con la práctica clínica diaria

Tras todos estos datos debe pensarse en la situación actual en la clínica diaria. ¿Qué debe aconsejarse a los pacientes que comenzaron el TARGA en una situación mejor que lo que las actuales recomendaciones preconizan? ¿Y a aquellos pacientes que están con carga viral indetectable y CD4+ por encima de 400 células/μl por una buena recuperación de la inmunidad? ¿El personal sanitario se siente cómodo dejando de tratar o buscar alternativas a pacientes mientras su sistema inmunitario se deteriora por una importante replicación viral? ¿Y los problemas de salud pública? ¿Es correcto despreocuparnos de tener miles de pacientes con cargas virales muy altas con el riesgo aumentado de transmisión de la enfermedad?

Tras todos los datos anteriores puede observarse que todas estas dudas quedan sin resolver, pero que la STI puede ayudar a despejar alguna de estas incógnitas. Sin embargo, por ahora, la STI debe quedar dentro del terreno del ensayo clínico, ya que hay muchas cuestiones que dilucidar. Desde el punto de vista práctico nadie tiene muy claro ni hay consenso aceptado sobre cuánto tiempo tienen que ser los períodos con tratamiento y sin tratamiento. Tampoco se sabe si es mejor diseñar los estudios simplemente guiados por tiempo (como los trabajos de Lori<sup>37</sup> y SSITT<sup>36</sup>) o que los intervalos sean regidos por la CVP (Walker<sup>22,30</sup>) o simplemente esperar a que la cifra de linfocitos CD4+ descienda por debajo de un determinado nivel<sup>39</sup>.

Si el objetivo sigue siendo estimular el sistema inmunitario, tampoco se sabe qué CVP es necesaria como para estimular la respuesta inmunitaria. El grupo de Douglas Nixon, de la Universidad de San Francisco, piensa que en pacientes en primoinfección bastaría una CVP de entre 50-500 copias/ml, mientras que en enfermos crónicos el pico debería estar por encima de las 500 copias/ml<sup>40</sup>. Sin embargo, si el pico de CVP es muy alto también puede provocarse el efecto contrario al que se

desea, es decir, provocar una eliminación clonal por apoptosis o la inactivación clonal de la respuesta Th, con lo que la respuesta CTL tampoco se mantendría. Por último, hay una pregunta puramente patogénica, sobre qué tipo de inmunidad estimulamos con las paradas. Podría ser como sugieren Ruiz et al<sup>29</sup> que al ser un virus autólogo, probablemente, sólo sea capaz de reclutar una respuesta CTL memoria que ya existía previamente, sin ser capaz de reconocimiento de nuevos antígenos, lo que llevaría a plantear nuevas estrategias como podrían ser la combinación de vacunas terapéuticas con TARGA<sup>41</sup>.

Por otro lado, existen problemas importantes con la STI, que pueden manifestarse a corto y largo plazo. Varios estudios han observado descensos de CD4 a concentraciones basales en poco tiempo<sup>30,37</sup>. Otros autores han expresado su preocupación de que tras cada parada pueda haber un relleno de los reservorios o el desarrollo de resistencias. De hecho, recientemente, en el 5.º Congreso de Resistencias, Tremblay et al<sup>42</sup> y Martínez-Picado et al<sup>43</sup> mostraron sus estudios sobre estos aspectos. Tremblay et al<sup>42</sup> no encontraron evidencias de relleno del reservorio ni de evolución viral dentro del reservorio. Sin embargo, las secuencias del virus en plasma eran diferentes de las del reservorio, como otros autores habían mostrado previamente<sup>44</sup>, y unas de otras en cada interrupción sugiriendo que el virus venía en cada interrupción de un reservorio distinto. En un paciente apareció la mutación M184V durante el tiempo en que la lamivudina (3TC) fue interrumpido<sup>42</sup>. Martínez-Picado et al<sup>43</sup> también observaron la aparición de esta mutación en 2 de 12 pacientes con STI, aunque parece que estos pacientes habían realizado previamente terapia doble. No queda claro por qué aparece esta mutación que lleva a reducción del *fitness* viral cuando desaparece la presión selectiva del fármaco.

Tras todas estas interrogantes, parece que los ensayos de STI no ha servido para nada; sin embargo, nos han enseñado aspectos importantes del virus como la atenuación del aumento de la carga viral tras cada parada, el no desarrollo de resistencias (al menos a corto plazo), la dificultad que se tiene de buscar una interacción entre las respuestas inmunitarias específicas contra el VIH y la respuesta virológica, la importancia de los reservorios y los cambios de secuencia viral con cada parada, la posibilidad de inmunomodular el sistema inmunitario incluso en períodos crónicos de la enfermedad. Como conclusión práctica queda, sin embargo, claro que las dudas y problemas son tan importantes que obliga a no realizar esta estrategia terapéutica fuera de ensayos bien diseñados y controlados por especialistas.

## Direcciones futuras

Las direcciones futuras en la investigación sobre STI van en dos direcciones. En primer lugar, en un cambio de los objetivos, y en segundo lugar, en diseñar estrategias que permitan un incremento de la respuesta inmunitaria y una mayor eficacia virológica (en cuanto a número de pacientes que se benefician de esta estrategia).

En el último año se ha planteado por parte de muchos autores ciertos beneficios que, con independencia de la

consecución de un beneficio inmunológico, podría tener la realización de STI. Entre otros se encuentran el abaratamiento de las terapias (lo que podría permitir su utilización en países en vías de desarrollo) y el ahorro de efectos secundarios. De esta forma, se han diseñado las llamadas *pulsed therapies* como la que propone el grupo de Fauci et al<sup>38</sup> que tratan a los pacientes que tienen CVP indetectable con TARV a semanas alternas. Otro de los problemas que resolvería la realización de STI es para aquellos pacientes con efectos secundarios o sin efectos secundarios, pero que se encuentran actualmente en una situación inmunológica y virológica mucho mejor que lo que implican las nuevas recomendaciones para comienzo de TARV. Es decir, si en la actualidad se recomienda empezar tratamiento cuando los CD4 sea inferior a 350, independientemente de la carga viral, ¿pueden mantenerse los tratamientos indefinidamente a pacientes que tienen más de 500 linfocitos CD4 con carga viral indetectable desde hace años?

### Mejora de la eficacia

En cuanto a la mejora de la eficacia se están realizando diversos ensayos clínicos en los que se asocian inmunosupresores como HU<sup>45</sup>, ácido micofenólico<sup>46,47</sup> o ciclosporina A<sup>48</sup> a la terapia intermitente. El objetivo sería comprobar si al reducir el número de células que se dividen y que están activadas podría reducirse de forma artificial la "capacidad de invasión celular" del virus, lo que permitiría al sistema inmunitario montar una mejor respuesta.

### Agradecimientos

Algunos de los estudios y datos ha recibido el soporte de: FIS 01/1595, Ministerio de Sanidad, Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme and Roche (FIPSE 3118/00), SAF 98/0021, and FIS 99/0289.

### Bibliografía

- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy [carta]. *N Engl J Med* 1999;340:1683-84.
- Ortiz GM, Nixon DF, Trkola A, Binley J, Jin X, Bonhoeffer S, et al. HIV-1 specific immune response in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of HAART. *J Clin Invest* 1999;104:R13-R18.
- Montaner L. Structured treatment interruptions to control HIV-1 and limit drug exposure. *Trends Immunol* 2001;22:92-6.
- Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo M, Perez-Cuevas J, Blanco J, Mallolas J, et al. A prospective cohort study on the risk for lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitor-containing regimens. *Lancet* 2001;357:592-8.
- Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour J, et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-Drug Therapy in HIV-Infected Patients with Detectable Viremia. *N Engl J Med* 2001;344:472-80.
- Pantaleo G. How immune-based interventions can change HIV therapy. *Nat Med* 1997;3:483-6.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia [see comments]. *Science* 1997;278:1447-50.
- Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Dunbar PR, Nowak MA, Monard S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 1998;279(5359):2103-6.
- Lyles R, Muñoz A, Yamashita T, Bazmi H, Detels R, Rinaldo CR, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Infect Dis* 2000;181:872-80.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857-60.
- Metzner K, Jin X, Lee FV, Gettie A, Bauer DE, Di Mascio M, et al. Effects of in vivo CD8(+) T cell depletion on virus replication in rhesus macaques immunized with a live, attenuated simian immunodeficiency virus vaccine. *J Exp Med* 2000;191:1921-31.
- Brodie SJ, Lewinsohn DA, Patterson BK, Jiyamapa D, Krieger J, Corey L, et al. In vivo migration and function of transferred HIV-1-specific cytotoxic T cells [see comments]. *Nat Med* 1999;5:34-41.
- Aufran B, Carcelain G. AIDS. Boosting immunity to HIV—can the virus help? *Science* 2000;290:946-49.
- Plana M, Garcia F, Gallart MT, Tortajada C, Soriano A, Palou E, et al. Immunological benefits of antiretroviral therapy in very early stages of asymptomatic chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:1921-33.
- Aufran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease [see comments]. *Science* 1997;277:112-6.
- Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study [letter] [In Process Citation]. *Lancet* 1998;352:1194-5.
- Jin X, Ogg GS, Bonhoeffer S, Safritz J, Vesanen M, Bauer D, et al. An antigenic threshold for maintaining human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocytes. *Mol Med* 2000;6:803-9.
- Lori F, Lewis M, Xu J, Varga G, Zinn D, Crabbs C, et al. Control of SIV rebound through structured treatment interruptions during early infection. *Science* 2000;290:1591-3.
- Kalams SA, Buchbinder SP, Rosenberg ES, Billingsley JM, Colbert DS, Jones NG, et al. Association between virus-specific cytotoxic T-lymphocyte and helper responses in human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1999;73:6715-20.
- Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F, Miller JF, Heath WR. Induction of a CD8+ cytotoxic T lymphocyte response by cross-priming requires cognate CD4+ T cell help. *J Exp Med* 1997;186:65-70.
- Liszewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, Jessen H, Lopalco L, Siliciano R, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy [carta]. *N Engl J Med* 1999;340:1683-4.
- Rosenberg ES, Altfeld M, Poon S, Phillips M, Wilkes B, Eldridge R, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000;407:523-6.
- Wodarz D, May RM, Nowak MA. The role of antigen-independent persistence of memory cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 2000;12:467-77.
- Wodarz D, Nowak MA. CD8 memory, immunodominance and antigenic escape. *Eur J Immunol* 2000;30:2704-12.
- Binley J, Schiller D, Ortiz GM, Nixon DF, Markowitz M, Moore JP. The relationship between T cell proliferative responses and plasma viremia during treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection with combination antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2000;181:1249-63.
- Papasavvas E, Ortiz GM, Gross R, Sun J, Moore E, Heymann J, et al. Enhancement of HIV-1-specific cellular immune responses in chronically infected persons following treatment interruption. *J Infect Dis* 2000;182:766-75.
- Haslett PA, Nixon DF, Shen Z, Larsson M, Cox W, Manandhar R, et al. Strong human immunodeficiency virus-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.
- Carcelain G, Tubiana R, Samri A, Calvez V, Delaugerre C, Agut M, et al. Transient mobilization of human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4 T-helper cells fails to control virus rebounds during intermittent antiretroviral therapy in chronic HIV type 1 infection. *J Virol* 2001;75:234-41.
- Ruiz L, Carcelain G, Martinez-Picado J, Frost SD, Marcia S, Paredes R, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:19-27.
- García F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15:F29-F40.
- Frost SDW, Martinez-Picado J, Ruiz L, Clotet B, Brown AJ. Viral dynamics during structured treatment interruptions of chronic human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2002;76:968-79.
- García F, Alonso M, Romeu J, Knobel H, Arrizabalaga J, Podzamczar D, et al. Comparison of immunological restoration and virological response in plasma, tonsillar tissue and cerebrospinal fluid in HIV-1 infected patients

- treated with double versus triple antiretroviral therapy in very early stages. The Spanish Earth-2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25:26-35.
33. García F, Romeu J, Grau I, Sambate MA, Dalmau D, Knobel H, et al. A randomized study comparing triple versus double antiretroviral therapy or no treatment in HIV-1-infected patients in very early stage disease: the Spanish Earth-1 study. *AIDS* 1999;13:2377-88.
  34. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White M, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996;272:1167-9.
  35. Ortiz GM, Wellons M, Brancato J, Vo H, Zinn R, Clarkson D, et al. Structured antiretroviral treatment interruptions in chronically HIV-1-infected subjects. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:13288-93.
  36. Fagard C, Lebraz M, Gunthard H, Tortajada C, García F, Battegay M, et al. SSITT: A Prospective Trial of Strategic Treatment Interruptions in 128 Patients. Abstract 357. Chicago, 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001.
  37. Lori F, et al. STI vs. continuous HAART during chronic HIV infection. Oral Abstract 56. Buenos Aires, 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001.
  38. Dybul M, Chun TW, Yoder C, Hidalgo B, Belson M, Hertogs K, et al. Short-cycle structured treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral therapy: effects on virologic, immunologic and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:15161-66.
  39. Havlir D. Structured intermittent treatment for HIV disease. Necessary concession or premature compromise? *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:4-6.
  40. Ortiz GM, Hu J, Goldwiz J, Chandwani R, Larsson M, Bhardwaj N, et al. Residual Viral Replication during Antiretroviral Therapy Boosts Human Immunodeficiency Virus Type 1-Specific CD8 T-Cell Responses in Subjects Treated Early after Infection. *J Virol* 2002;76:411-5.
  41. Lejeune M, García F, Gil C, Alcamí J, Joseph J, Miro JM, et al. Generation of Monocyte-derived Dendritic Cells (MD-DC) in Clinical GMP Conditions And Their Ability To Activate CD4 and CD8 T cells to HIV antigens in early HIV+ individuals receiving HAART. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002.
  42. Tremblay C, Hicks J, Sutton L, et al. HIV evolution during repeated supervised treatment interruptions following early antiretroviral treatment of acute infection. Scottsdale, 5<sup>th</sup> International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies, 2001 (Abstract 19).
  43. Martínez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, et al. Selection of the M184V mutation during repetitive cycles of structured antiretroviral treatment interruptions. Scottsdale, 5<sup>th</sup> International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies; 2001 Abstract 36.
  44. Chun TW, Davey RTJ, Ostrowski MA, Justement SJ, Engel D, Mullins JI, et al. Relationship between pre-existing viral reservoirs and the re-emergence of plasma viremia after discontinuation of highly active anti-retroviral therapy. *Nat Med* 2000;6:757-61.
  45. Plana M, García F, Ortiz GM. Influence of hydroxyurea (HU) associated with HAART and maintained during periods off antiretroviral therapy in STI on the HIV-1-specific immune responses. Chicago, 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 356).
  46. García F, Plana M, Brunet M, Arnedo M, Alcamí J, López Galindez C, et al. Effect of associating an immunosuppressive therapy (mycophenolate mofetil: MMF) + HAART during STI and holding the MMF drug after definitive interruption of HAART on viral replication. Seattle, 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002.
  47. Chapuis A, Rizzardi P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000;6:762-8.
  48. Rizzardi GP, Vaccarezza M, Capiluppi B, Tambussi G, Lazzarin A, Pantaleo G. Cyclosporin A in combination with HAART in primary HIV-1 infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2000;14:79-81.