

Interrupciones estructuradas del tratamiento antirretroviral: ¿una nueva estrategia terapéutica?

Felipe García

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. IDIBAPS. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Cuando los editores me encargaron este artículo, me dieron el siguiente título: ¿cuál es el futuro del tratamiento antirretroviral (TARV) intermitente? La verdad es que ni siquiera sé si tiene presente, por lo que, más que plantearme el futuro de esta estrategia, me gustaría plantear la interrupción estructurada del tratamiento (STI) dentro del contexto donde nos encontramos en el TARV. La STI se ha probado en primoinfectados, enfermos crónicos con virus indetectable y enfermos crónicos con fallo terapéutico. En este último caso parece que tiene poco futuro¹, en el caso de primoinfectados poca importancia en la práctica clínica diaria, por lo que en este editorial nos centraremos en aquellos pacientes crónicos con buena respuesta terapéutica.

En el año 1995 hubo dos noticias trascendentales que hicieron cambiar la concepción de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En primer lugar, frente a la "latencia clínica y virológica" previamente preconizada durante la fase asintomática de la infección, modelos matemáticos basados en la disminución de la viremia plasmática tras TARV con gran potencia antiviral proponían que la semivida de los viriones libres era muy corta (aproximadamente 6 h) y cada día, en la situación de equilibrio, se producían/destruían más de 10^9 viriones. Por la misma razón, cada día se producían/destruían más de 10^9 linfocitos CD4 con infección productiva. En situación de equilibrio, aproximadamente cada 15 días se debe renovar la totalidad de linfocitos CD4 circulantes. En segundo lugar, se pronosticó que si se perseveraba en los tratamientos de alta eficacia (HAART) era posible la erradicación de la infección por VIH en 3-5 años^{2,3}. Estos dos supuestos (esta tremenda replicación viral y la posibilidad de una erradicación) llevaron a plantear un tratamiento casi generalizado de los pacientes.

Actualmente, y de forma bastante brusca (¿como el péndulo de un reloj?), se ha pasado a unas directrices terapéuticas, que algunos autores etiquetan de nihilistas⁴, donde se permite la evolución libre de la enfermedad hasta períodos mucho más avanzados de

inmunodepresión^{5,6}. Esta nueva tendencia se basa en los problemas de adherencia observados con estos tratamientos complejos⁷, la imposibilidad de erradicación con HAART⁸ y los numerosos efectos secundarios descritos (osteonecrosis, acidosis láctica, lipodistrofia, etc.)⁹. Además, no se ha podido demostrar que una iniciación temprana del HAART (p. ej., por encima de 350-500/ μ l) ofrezca ventajas sobre comienzos en períodos más tardíos respecto a la mejoría inmunológica, desarrollo de resistencias, control virológico de la infección, reducción de eventos clínicos o muerte^{10,11}.

Estos cambios bruscos de tendencias de tratamiento basados en estudios pequeños, retrospectivos o, incluso, modelos matemáticos, provocan intranquilidad, tanto en los pacientes como en los médicos que se encargan de su control. Esta circunstancia debe evitarse con nuevas estrategias como podría ser la terapia intermitente. No debería salir del terreno del ensayo clínico mientras no exista (que no existe) un estudio a largo plazo, bien diseñado y con suficiente número de enfermos que demuestre alguna ventaja. Por lo tanto, el planteamiento no es si el STI tiene futuro, sino si merece la pena seguir investigando en este campo. Este problema es lo que se tratará de plantear en este editorial.

Una nueva estrategia terapéutica merece ser estudiada si responde a tres condiciones: a) plantea soluciones a un problema existente con una mejoría clara respecto a la estrategia actual; b) ofrece información suficiente y abre nuevos campos de investigación, y c) no es perjudicial para el paciente. ¿El STI reúne estas condiciones?

Primero, el objetivo del STI es ahorrar medicación, bien, como proponen algunos autores actuando como una "autovacunación" con un virus atenuado (en el que la atenuación sería el HAART)^{12,13}, o bien, simplemente, como un ahorro de medicación para evitar efectos secundarios¹⁴. Si se intenta probar la hipótesis de la "autovacunación" ha habido algunos estudios pilotos con resultados discordantes^{12,13,15-17}. En resumen, parece que estos estudios demuestran un aumento de la respuesta CTL específica frente al VIH, mientras que la respuesta *helper* específica frente al VIH se recupera de forma más breve y débil que en los pacientes primoinfectados que realizan STI. Algunos autores han observado asimismo un cambio en el *set-point* viral y en la dinámica de rebote viral a medida que se van sucediendo ciclos de STI^{12,13,16,18}, mientras que otros, a pesar de encontrar unos cambios inmunológicos parecidos no encuentran cambios en el *set-point* viral¹⁷. Por lo tanto, existe actualmente una discordancia entre la presencia de respuesta inmunitaria específica y el control de la carga viral. Es posible, como proponen algunos autores, que el STI signifique una expansión únicamente de la respuesta específica que existía antes de la realización de STI^{12,19}.

Algunos de los estudios y datos han recibido el soporte de: FIS 01/1595, FIPSE (Ministerio de Sanidad, Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck Sharp and Dohme and Roche) 3118/00, SAF 01/2591, SAF 98/0021, y FIS 99/0289.

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

Manuscrito recibido el 25-04-2002; aceptado el 29-04-2002.

Parece que STI por sí mismo es difícil que sirva como autovacunación para aplicación en la práctica clínica diaria. Otros autores fueron más allá y plantearon un ensayo exclusivamente de ahorro de medicación. En un estudio piloto, a pacientes con carga viral les dieron una semana de tratamiento y una semana de descanso sin tratamiento. Observaron una mejoría del perfil lipídico y de los efectos secundarios respecto a otro grupo que siguió con tratamiento, sin desarrollo de problemas de resistencias ni aumento de virus en reservorios¹⁴. ¿Plantea el STI soluciones a un problema existente con una mejoría clara respecto a la estrategia actual? Parece que tras lo expuesto anteriormente la respuesta es que no. Sin embargo, cabe pensar en la situación actual. ¿Qué se debe aconsejar a los pacientes que comenzaron HAART 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/ μ l 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 despreocuparse de tener miles de pacientes con cargas virales muy altas con el riesgo aumentado de transmisión de la enfermedad? Creo que en la actualidad no se tienen respuestas a estas preguntas y que situando al STI en este entorno es donde podemos responder que merece la pena seguir estudiando esta alternativa terapéutica, ya que podría dar respuesta (aunque sólo fuera parcialmente) a estas cuestiones de la práctica clínica diaria.

La segunda premisa que se planteaba era si el STI ofrece información suficiente y abre nuevos campos de investigación. Creo que los estudios que se han llevado a cabo hasta la actualidad están permitiendo conocer mejor el VIH, la respuesta inmunitaria frente al VIH, y ha abierto el campo a la utilización de otros tipos de medicamentos. Primero, respecto al VIH, con la realización del STI se ha observado que cuando el HAART se para, el VIH rebota siempre. Esto, que puede parecer una perogrullada, no estaba claro hace 3 años^{20,21}. Además, se han observado efectos del STI sobre la dinámica de rebote de la carga viral que no queda claro por qué se producen¹⁸, pero cuyo estudio con detalle puede ayudar a entender mejor problemas como el significado de la capacidad replicativa viral y la relación entre el sistema inmunitario y el VIH. En segundo lugar, respecto al sistema inmunitario, asistimos ilusionados a un aumento de los CTL específicos frente al VIH tras la parada del HAART. Sin embargo, parece que no cumplen su función de contener la replicación viral. La explicación ya ofrecida previamente de que el STI sería capaz únicamente de aumentar la respuesta preexistente^{12,19}, tendría otras explicaciones alternativas, como la posibilidad de escape viral al CTL, la falta de presencia de una respuesta *helper* potente como ocurre en primoinfectados²² o, puestos a especular, incluso la presencia de linfocitos T CD8+ con expresión de *killer cell Ig-like receptor* (KIR) que les impiden su acción citolítica sobre las células infectadas²³ y/o que haya presencia de células CD4+ CD25+ que induzcan anergia en CD8²⁴. En tercer lugar, respecto a otro tipo de medicamentos, el STI ha abierto la posibilidad de utilizar otras terapias inmunomoduladoras que, como coadyuvantes del HAART,

puedan colaborar en disminuir la replicación viral y reducir el reservorio²⁵⁻²⁸.

Por último, pero probablemente lo más importante, es la seguridad del STI. Se ha observado que la retirada del HAART es relativamente segura¹³. Se han observado resistencias al 3TC en 2 pacientes únicamente^{29,30}, y algunos investigadores han observado resistencias a efavirenz. El relleno de reservorios es una posibilidad que preocupa relativamente dada la imposibilidad de erradicación del VIH^{14,31}. Problemas más importantes son el descenso de linfocitos CD4+ observado y la presencia en algunos casos de síntomas compatibles con una primoinfección clínica acompañando al rebote de la carga viral. Esto obliga a realizar los estudios en pacientes con un sistema inmunitario preservado y bajo estricta vigilancia de un equipo médico.

En resumen, el STI es una estrategia terapéutica que merece ser investigada, que no debe ser utilizada fuera de ensayos clínicos y que ha enseñado que deben ofrecerse alternativas a los pacientes frente a la actual situación de "HAART de por vida" en que nos encontramos. Es desconcertante que mientras el HAART produce una recuperación del sistema inmunitario frente a las infecciones oportunistas, permitiendo la retirada de profilaxis³², no lleva a una recuperación de la respuesta inmunitaria frente al VIH³³. Otras alternativas, como las vacunas terapéuticas^{34,35}, deben ser investigadas para intentar mejorar la situación actual de los pacientes.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- 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.
- Havlin D. Structured intermittent treatment for HIV disease. Necessary concession or premature compromise? *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:4-6.
- British HIV Association (BHIVA) Guidelines for the Treatment of HIV-Infected Adults with Antiretroviral Therapy. July 2001. Disponible en: <http://www.aidsmap.com/about/bhiva/guidelines.pdf> 2001.
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents (NIH). February 2002. Disponible en: <http://hivatis.org/trtgdlns.html#Adult> 2002.
- Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
- Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, 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.
- 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.
- Hogg RS, Yip B, Chan K, Wood E, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
- Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA* 2001;286:2560-7.
- 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:F19-F27.

13. 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.
14. 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;98:15161-6.
15. Carcelain G, Tubiana R, Samri A, Calvez V, Delaugerre C, Agut H, 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.
16. Fagard C, Lebraz M, Gunthard H, Tortajada C, García F, et al. SSITT: A prospective trial of strategic treatment interruptions in 128 patients. Abstract 357. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 4th-8th, 2001.
17. 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.
18. 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.
19. García F, Plana M, Mestre G, et al. Immunologic and virologic factors at baseline may predict response to structured therapy interruption in early stage chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2002. En prensa.
20. García F, Plana M, Vidal C, Cruceta A, O'Brien WA, Pantaleo G, et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:F79-F86.
21. Neumann AU, Tubiana R, Calvez V, Robert C, Li TS, Agut H, et al. HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiation of treatment. *AIDS* 1999;13:677-83.
22. 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.
23. Moser J, Gibbs J, Jensen P, Lukacher A. CD94-NKG2A receptors regulate antiviral CD8+ T cell responses. *Nat Immunol* 2002; Published online: 22 January 2002, DOI:10.1038/ni757.
24. Gavin M, Clarke S, Negrou E, Gallegos A, Rudensky A. Homeostasis and anergy of CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells *in vivo*. *Nat Immunol* 2002;3:33-41.
25. García F, Plana M, Brunet M, 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. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, USA, February 24-28, 2002.
26. 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. Abstract 356. Chicago, 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4th-8th February, 2001.
27. 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.
28. 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.
29. Tremblay C, Hicks J, Sutton L. HIV evolution during repeated supervised treatment interruptions following early antiretroviral treatment of acute infection. Abstract 19. 5th International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies; June 4-8, 2001; Scottsdale, Arizona.
30. Martinez-Picado J, Morales-Lopez K, Wrin T, et al. Selection of the M184V mutation during repetitive cycles of structured antiretroviral treatment interruptions. Abstract 36. 5th International Workshop on HIV Drug Resistance & Treatment Strategies; June 4-8, 2001; Scottsdale, Arizona.
31. Ramratnam B, Mittler J, Zhang L, Boden D, Hurley A, Fang F, et al. The decay of the latent reservoir of replication-competent HIV-1 is inversely correlated with the extent of residual viral replication during prolonged antiretroviral therapy. *Nat Med* 2000;6:82-5.
32. Lopez JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczar D, Alberdi JC, Martinez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001;344:159-67.
33. Plana M, García 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. *Lancet* 1998;352:1194-5.
34. Lejeune M, Plana M, Martínez C, García F, Maleno MJ, Miró JM, et al. Células dendríticas derivadas de monocitos como posible adyuvante celular para una vacuna terapéutica en pacientes infectados por el VIH. Estudios preliminares in vitro. XVI Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Sevilla 23-26, mayo 2000.
35. Lejeune M, Plana M, Martínez C, García F, Maleno MJ, Miró 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. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 24-28, 2002.