

Penetración en reservorios

Juan Pasquau Liaño

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

La monoterapia de mantenimiento con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) es una estrategia segura y efectiva a corto y medio plazo. Para afrontar su efectividad a largo plazo, necesitamos despejar la incógnita de si una teórica disminución de la potencia del tratamiento puede reducir la capacidad de suprimir la actividad replicativa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los reservorios o compartimentos biológicos, donde LPV/r tiene más dificultades de difundirse.

Hemos aprendido que el LPV/r penetra bastante bien en el peor de los reservorios, el sistema nervioso central. Pero, sobre todo, hemos aprendido que la capacidad de difundirse en los reservorios no es una condición crítica para conseguir la eficacia. Y es que el principal escenario de la batalla frente al VIH es el compartimento plasmático. Lo que allí conseguimos con el tratamiento antirretroviral puede extrapolarse fielmente al líquido cefalorraquídeo y casi siempre al líquido seminal. Lo que ocurre en el tejido linfoide y en la mucosa intestinal, cuya fisiopatología se inicia con intensidad desde el comienzo de la enfermedad, es más oscuro y más difícil de interpretar.

En cualquier caso, los problemas marginales que unos reservorios repletos del VIH y relativamente impermeables a LPV/r pudieran generar serían poco relevantes en el escenario del tratamiento de simplificación, en el que sólo se ofrece monoterapia de mantenimiento con LPV/r a pacientes estables y con buen control inmunoviroológico de la enfermedad.

Palabras clave: VIH. Monoterapia. Lopinavir potenciado con ritonavir. Reservorios.

Penetration in reservoirs

Maintenance monotherapy with lopinavir/ritonavir (LPV/r) is a safe and effective strategy in the short and medium term. To evaluate its effectiveness in the long term, the question of whether a theoretical decrease in the potency of treatment could reduce suppression of viral replication in reservoirs or in biological compartments where LPV/r

penetration is lower must be answered. LPV/r penetrates fairly well in the most impenetrable reservoir, the central nervous system. However, the ability to penetrate reservoirs is not essential to achieve efficacy, since the main battlefield in the fight against HIV is the plasma compartment. What can be achieved in this compartment with antiretroviral therapy can be faithfully extrapolated to cerebrospinal fluid and almost always to seminal fluid. What occurs in lymphoid tissue and in intestinal mucosa, whose physiopathology is intensely initiated at the beginning of the disease, is more obscure and difficult to interpret. The marginal problems that might be generated by some reservoirs that harbor HIV and are relatively impermeable to LPV/r would be of little importance in simplification therapy, which is only offered as maintenance monotherapy with LPV/r to clinically stable patients with good immunological and virological control.

Key words: HIV. Monotherapy. Lopinavir/ritonavir. Reservoirs.

Introducción

Está suficientemente demostrado que la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que siguen bien un tratamiento, no tienen antecedentes de fracasos virológicos a inhibidores de la proteasa (IP) y mantienen una viremia indetectable estable, es una estrategia de simplificación segura y efectiva a corto y medio plazo.

Esto supone un cambio paradigmático en el tratamiento de la infección por el VIH, que, para consolidarse y permitir su asunción universal, requeriría despejar las incógnitas que plantean algunas cuestiones acerca de su eficacia y seguridad a largo plazo.

Una limitación clásica de cualquier tratamiento antimicrobiano es la existencia de compartimentos biológicos en el hospedador, que el fármaco antimicrobiano alcanza con dificultad y en los que el agente microbiano goza de ventajas para mantenerse y perpetuarse. Son los llamados «reservorios», que habitualmente plantean la exigencia de estrategias diversas de intensificación terapéutica.

Sabemos que en el modelo de la infección por el VIH hay reservorios. Los hay en el ámbito anatómico, como son el sistema nervioso central (SNC), la mucosa intestinal, el tracto genital o los ganglios linfáticos, y en el ámbito celular, como los linfocitos CD4+ quiescentes y otras estirpes celulares del sistema monocito-macrofágico. La cinética vi-

Correspondencia: Dr. J. Pasquau Liaño.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves.
Avenida Fuerzas Armadas 2. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: jpasquau@saludalia.com

ral espontánea y de respuesta al tratamiento antiviral en los reservorios se ha estudiado de forma insuficiente. Pero en todo momento, la permanencia y la actividad del VIH en estos reservorios se ha considerado uno de los motivos principales que explican la imposibilidad de erradicar la infección por el VIH con los tratamientos actuales.

Y si los actuales tratamientos, basados siempre en la sinergia del tratamiento triple, son incapaces de acabar con la infección en los reservorios, ¿no será la monoterapia con LPV/r una estrategia peligrosa, menos eficaz para controlar la infección en los reservorios? ¿No habrá más replicación viral en estos compartimentos? ¿No habrá un riesgo mayor de emergencia de resistencias del VIH? Y, consiguientemente, ¿no habrá un riesgo mayor de progresión de la enfermedad a largo plazo?

Para aceptar la monoterapia con LPV/r en el tratamiento de la infección por el VIH como estrategia universal de simplificación, debemos antes contestar a estas preguntas.

Los reservorios en el modelo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Sabemos bien que en la infección por el VIH hay en el hospedador diversos compartimentos biológicos que se comportan como reservorios del VIH. Allí, desde fases muy tempranas de la infección, el VIH se mantiene y perpetúa de forma parcialmente independiente de lo que ocurre en el compartimento plasmático.

Hay reservorios en el ámbito celular y en el ámbito anatómico.

En el ámbito celular, tienen el comportamiento de un reservorio las células CD4+ quiescentes y de muy larga vida media, los macrófagos, los monocitos, las células dentriticas foliculares, etc. Se trata de células cuya dinámica biológica las convierte en malas dianas para el tratamiento antirretroviral (TAR), de manera que, aún bajo el efecto del mejor TAR disponible, el VIH es capaz allí de mantener un cierto grado de replicación residual, que garantiza la reinfección continua «de grado bajo» de otras células y el aprovisionamiento también continuado de ácido desoxirribonucleico (ADN) proviral, que garantiza el ciclo de mantenimiento y de perpetuación del VIH^{1,2}.

En el ámbito anatómico, tenemos varios reservorios de gran importancia, como el SNC, la mucosa intestinal, los ganglios linfáticos y el tracto genital.

El SNC dispone de una barrera biológica eficaz, las meninges, que dificultan selectivamente el paso de los fármacos y hasta del sistema inmunitario periférico. La cuestión crítica en el tratamiento de las infecciones del SNC estriba en la elección correcta de un tratamiento que sea capaz de alcanzar las concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el tejido cerebral y medular³. Aunque la infección subclínica del SNC es bastante más prevalente, la afectación neurológica clínicamente relevante, que se asocia a la replicación activa del VIH en los macrófagos y microglia del cerebro, es, afortunadamente, un fenómeno tardío en la infección por el VIH. Parece que el sistema inmunitario periférico es capaz de controlar la infección activa en el cerebro durante la fase asintomática de la infección por el VIH, y que sólo en las fases avanzadas (< 200 linfocitos CD4/ μ l) aparece la enfermedad neurológica⁴. Además, la demencia asociada al VIH se pre-

senta en menos del 20% de los pacientes con enfermedad avanzada⁵, lo que indica que deben contribuir importantes factores del hospedador (genéticos e inmunológicos)³.

El reservorio que supone la *mucosa intestinal*, más concretamente en la lámina propia de todo el intestino⁶, es más complejo y menos conocido, pero su relevancia parece enorme, porque allí se acumula la mayor masa de tejido inmunitario del organismo. Ya en la fase aguda de la infección por el VIH, se producen importantes alteraciones inmunológicas (con una depleción linfocitaria enorme) y estructurales (que facilitan la traslocación bacteriana y la subsiguiente activación inmunitaria sistémica que sustenta la progresión de la infección por el VIH)^{7,8}.

El *tracto genital* masculino es otro reservorio conocido donde no hay un paralelismo absoluto entre la carga viral del compartimento plasmático y la del semen, donde la evolución genotípica del VIH puede ser distinta, y donde hay un acusado gradiente negativo de las concentraciones de los fármacos antirretrovirales.

También los *ganglios linfáticos* albergan una gran porción del sistema inmunitario. La enorme densidad celular de tipo inmunitario que contienen, el micromedio ambiente y la existencia también de determinadas barreras anatómicas, condicionan allí una población viral mayor, una carga viral más alta, que lógicamente incrementa la dificultad para su erradicación y control.

El comportamiento del tratamiento antirretroviral en los reservorios del virus de la inmunodeficiencia humana

El *reservorio celular* del VIH es inaccesible al TAR por una cuestión farmacodinámica. El ADN proviral, que es el elemento básico de este reservorio, está integrado en el ADN de la célula hospedadora, y no hay fármacos que puedan atacarlo de forma selectiva. A pesar de esta limitación, hace años se defendió la hipótesis de la erradicación de la infección por el VIH a partir de un tratamiento que fuese capaz de suprimir completamente la replicación del VIH. En ausencia de replicación, la curación llegaría cuando los reservorios celulares del VIH se agotasen; algo que, como en todos los ciclos biológicos, era cuestión de tiempo. La primera limitación importante para esta hipótesis se obtuvo cuando se supo que esas células CD4 quiescentes podían tener una vida media enorme, que impedía la eliminación del ADN proviral durante el período de la vida de una persona. La segunda limitación la proporcionó la evidencia de que nuestras estrategias terapéuticas actuales frente al VIH son incapaces de conseguir la supresión completa de la replicación del VIH. Es decir, que siempre hay, fundamentalmente dentro de estos reservorios celulares, una replicación residual que garantiza la continua infección de nuevas células, la renovación del ADN proviral y, por tanto, la perpetuación de la infección.

Así, hay 2 retos para el TAR en el control de la infección en el ámbito del reservorio celular. Uno sigue siendo químico, y es la eliminación o anulación del ADN proviral. El otro es el control absoluto de la replicación, que, en última instancia, sobre todo si se combina con alguna actuación en el ADN proviral (desde la «purgación» de las células que lo contienen hasta su bloqueo funcional con

tratamientos genéticos) podría sustentar la hipótesis de la erradicación de la infección por el VIH. Se trataría de evitar la reinfección silente de nuevas células y permitir que la infección se erradicase con la muerte paulatina de las células que contienen el ADN proviral.

Para conseguir la supresión absoluta de la replicación del VIH probablemente necesitaríamos fármacos que fuesen capaces de adentrarse en los reservorios como lo hacen en el compartimento plasmático. Además, si para la supresión y el control de la infección en el compartimento plasmático se requieren estrategias de combinación de fármacos, la necesidad de la combinación de fármacos podría resultar crítica en el control de la infección en estos reservorios celulares.

Aunque puede haber determinadas barreras farmacocinéticas, anatómicas, en la mucosa intestinal y en los ganglios linfáticos, el problema aquí no es tanto la penetración de los fármacos como su eficacia en un micromedio ambiente especialmente favorable para la replicación del VIH. En última instancia, es un problema de potencia del tratamiento, más que de capacidad de penetración. Se trata de reservorios anatómicos, pero sobre todo lo son en el ámbito celular.

Respecto a la *mucosa intestinal*, sabemos que allí la reconstitución de linfocitos CD4 nunca se produce de manera completa, como sí llega a ocurrir en muchos pacientes en el compartimento plasmático. Se ha planteado que los antirretrovirales alcanzan peores concentraciones en la mucosa intestinal, y que como consecuencia de ello la replicación residual del VIH sería allí más acusada y mantenida, como se ha observado en linfocitos CD4 de biopsias intestinales de pacientes que llevaban años recibiendo TAR^{9,10}. Además, los intensos fenómenos inflamatorios locales que se producen desde los primeros momentos de la infección pueden ocasionar daños estructurales que fibrosan el tejido linfoide local. Y la fibrosis de la arquitectura linfoidea, tanto en los ganglios linfáticos como en la mucosa intestinal, disminuye la capacidad de recuperación del sistema inmunitario después del tratamiento^{11,12}. Estos datos suponen un inconveniente para plantear la monoterapia como tratamiento inicial, sobre todo en las fases de alta replicación viral.

Donde sí hay una barrera anatómica para el paso de fármacos es en el SNC, que es un auténtico «santuario» para el VIH, protegido incluso del sistema inmunitario periférico. La barrera meníngea ofrece una dificultad para el paso de prácticamente todos los fármacos, de tal manera que puede hablarse de que la infección por el VIH del SNC tiene siempre un cierto grado de autonomía respecto al resto de la infección sistémica, como expresa, por ejemplo, el hecho de que el VIH del SNC puede tener mutaciones distintas de las del VIH periférico de un mismo paciente¹³. Esta condición de reservorio plantea retos difíciles para la erradicación de la infección por el VIH, la prevención y el control de las enfermedades neurológicas asociadas al VIH, e incluso para el control inmunoviroológico de la infección sistémica —en la medida en que un reservorio descontrolado podría retroalimentar el resto de los compartimentos—. Retos que obligan a considerar la necesidad de utilizar fármacos que difundan bien en el SNC³.

Pero frente a estos indudables problemas disponemos también de algunas buenas noticias. Aunque hay estudios que muestran anomalías metabólicas cerebrales durante toda la evolución de la infección por el VIH¹⁴, y se sabe que aun en los pacientes tratados hay replicación re-

sidual del VIH en los astrocitos, macrófagos, monocitos y microglia cerebrales¹⁵, es también cierto que la infección del SNC no es un problema clínico real hasta que la enfermedad por el VIH está muy avanzada, y sólo para menos de un 20% de los pacientes^{3,4}. En los pacientes con infección por el VIH no muy avanzada (> 200 CD4) el sistema inmunitario desarrolla un papel importante en el control de la infección en el SNC, de manera que la actividad replicativa se suprime de modo más fácil, y la necesidad de que el tratamiento difunda muy bien en el cerebro es bastante menor¹⁶. Además, aún no sabemos bien la importancia relativa que en estas fases avanzadas tiene la replicación intrínseca del VIH en el SNC, la inmunodeficiencia o la reinfección a partir del compartimento plasmático. Por tanto, la importancia de la penetración del TAR en el SNC sólo sería crítica para un porcentaje relativamente pequeño de pacientes cuando llegan a las fases más avanzadas de la enfermedad (< 200 CD4) y siempre en el caso de que la encefalopatía por el VIH estuviese más relacionada con la replicación intrínseca del VIH en el SNC que con la inmunodeficiencia o la reinfección continua a partir del compartimento plasmático³. Conviene recordar aquí que, aunque sabemos que el TAR puede revertir las alteraciones neurológicas de la infección por el VIH, hay un umbral por debajo del cual es imposible la recuperación completa, y que es probable que, dado el carácter de santuario del SNC, ese umbral pueda ser bastante elevado¹⁷.

Para el resto de los pacientes, el objetivo sería exclusivamente el control de la infección en los compartimentos periféricos, en la idea de que con ello se protege suficientemente al cerebro. En esa línea, un importante estudio, que analizaba la actividad replicativa del VIH en diversos reservorios en pacientes con TAR prolongado y viremia indetectable, descubría que todos los pacientes estudiados tenían también suprimida la replicación en el LCR¹⁸. Algo que también se ha comprobado en otros estudios¹⁹.

Por tanto, parece que sólo los pacientes con infección avanzada por el VIH y los que tienen alteraciones neurológicas secundarias requieren un control específico de la infección en el SNC. En ellos, la capacidad de penetración de los fármacos antirretrovirales en el SNC podría ser una cuestión relevante.

Como siempre, hay también hipótesis contrarias, que sugieren que durante el TAR, posiblemente por la reducción de la activación de los linfocitos T y otros fenómenos inmunológicos, el SNC pierde su condición de santuario, lo que permite una eficacia mayor del TAR en el SNC que en los compartimentos periféricos, con menores cargas virales relativas en LCR que en plasma en los pacientes con viremia detectable, aún en presencia de resistencia²⁰.

Mientras estos aspectos se aclaran, tendremos que seguir atentos a la información que se obtiene sobre la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica de los diversos fármacos antirretrovirales y considerar que el TAR, al menos en los pacientes con infección avanzada, debe incluir fármacos que consigan concentraciones aceptables en el SNC.

En este sentido, sabemos que los fármacos que mejor se difunden en el SNC son: zidovudina, abacavir, nevirapina, indinavir y LPV/r. Tienen una capacidad intermedia: lamivudina, emtricitabina, estavudina, efavirenz, atazanavir (con o sin ritonavir), amprenavir potenciado con ritonavir y darunavir potenciado con ritonavir. Y difunden mal: didano-

sina, tenofovir, amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (potenciado con o sin ritonavir), tipranavir potenciado con ritonavir y enfuvirtida. Se trata de una clasificación (tabla 1) semicuantitativa, que otorga una puntuación a cada fármaco en función de los datos publicados sobre sus características, concentraciones alcanzadas en el LCR y efectividad en las alteraciones neurológicas. Permite incluso clasificar cada estrategia de TAR sumando los puntos de cada uno de sus componentes, y está validada (como variable continua y como variable categórica) por su buena correlación inversa con las concentraciones del VIH en el LCR²¹.

El *tracto genital* masculino también es un reservorio para el VIH, donde puede evolucionar con cierta autonomía, y el principal problema que plantea es la dificultad que los inhibidores de la proteasa (IP) tienen para difundir en el semen. Sin embargo, en el estudio de Günthard et al¹⁸, sólo en 3 de los 23 pacientes con supresión estable de la viremia plasmática se apreció actividad replicativa en semen. De nuevo, se refuerza la idea de que el control del reservorio se consigue con el control del compartimento plasmático. Y es que algún autor considera que éste no es un reservorio auténtico para el VIH, desmitifica la barrera hematotesticular y nos enseña que la mayoría de los estudios muestran casi siempre un paralelismo estrecho en los acontecimientos inmunovirológicos entre el compartimento plasmático y el líquido seminal. Si los IP no aparecen en el semen es, más que porque haya una auténtica barrera, porque se unen mucho a proteínas y queda muy poca fracción libre que pueda difundirse en el semen²².

Respecto a los *ganglios linfáticos*, los estudios muestran que, en general y en cualquier situación, la carga viral es allí más elevada que en el plasma y que suele haber un gradiente de concentración de los fármacos entre ambos compartimentos, que es desfavorable para los IP. Sin embargo, se ha comunicado²³ que los tratamientos que incluyen IP, a pesar de que se concentran peor allí, tienen una significativa mayor capacidad de conseguir carga viral indetectable en los ganglios linfáticos (95% en un estudio en el que el 100% de los que tomaban IP tenían carga viral

plasmática indetectable) que los que no lo contienen. Así, se ha impuesto más la idea de que el control virológico en el tejido linfóide es mucho más difícil que en el plasma y que en el resto de los reservorios, y que, con pruebas sensibles, casi siempre se detecta replicación, aun cuando la viremia plasmática esté bien controlada^{18,24}. No está claro que esta replicación residual comprometa el pronóstico de la infección, ni su control inmunovirológico general.

Monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir y los reservorios del virus de la inmunodeficiencia humana

Aunque se han publicado experiencias de monoterapia con otros fármacos (indinavir, atazanavir potenciado con ritonavir), actualmente es el LPV/r el único que se ha consolidado en esta propuesta.

Tras la amplia y prolongada experiencia de los estudios de monoterapia de mantenimiento con LPV/r²⁵⁻²⁸, en los que la estrategia se mostraba segura y efectiva a medio plazo, quedan sólo por resolver determinadas cuestiones relacionadas con el control de la infección por el VIH a largo plazo en estos pacientes. Y sin duda, uno de los aspectos cruciales de este dilema sería el comportamiento de la monoterapia con LPV/r en los reservorios.

En la interpretación del término "a largo plazo" puede haber alguna confusión. Determinados matices clínicos y evolutivos pueden a veces requerir períodos prolongados de observación en el seno de estudios clínicos para poder obtener información clarificadora. Por ejemplo, la obtención de la curación casi seguro que será, cuando se consiga, un fenómeno observable a largo plazo. Como también lo es la respuesta a la pregunta de si los pacientes que han alcanzado una buena recuperación del recuento de linfocitos CD4 con el TAR tienen realmente, desde una perspectiva poblacional, un riesgo incrementado de complicaciones clínicas. Sin embargo, no está tan claro que, por ejemplo, se

TABLA 1. Penetración y efectividad de los antirretrovirales en el sistema nervioso central (SNC)²¹

Capacidad de penetración en SNC	Puntuación	ITIAN	ITINAN	IP	IF
Buena	1	Abacavir	Nevirapina	Indinavir	
		Zidovudina	Delavirdina	Indinavir/ritonavir	
				Lopinavir/ritonavir	
Suficiente	0,5	Lamivudina	Efavirenz	Amprenavir/ritonavir	
		Emtricitabina	Atazanavir		
		Estavudina	Atazanavir/ritonavir		
				Darunavir/ritonavir	
Insuficiente	0	Didanosina		Amprenavir	Enfuvirtida
		Tenofovir		Nelfinavir	
		Zalcitabina		Ritonavir	
				Saquinavir	
				Saquinavir/ritonavir	
				Tipranavir/ritonavir	

IF: inhibidores de la fusión; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

requieran más de 2 o 3 años de observación para saber si una determinada estrategia terapéutica, como la monoterapia con LPV/r en pacientes previamente controlados y estabilizados con un TAR clásico (que podría condicionar un teórico descenso de la potencia del tratamiento y, por tanto, una mayor permisividad teórica para con la replicación del VIH en los reservorios), entraña un riesgo mayor de fracaso inmunoviroológico general o un riesgo mayor de complicaciones clínicas secundarias relacionadas (como el deterioro cognitivo asociado a la encefalopatía por el VIH). Y es que, afortunadamente, disponemos de unos marcadores de la infección por el VIH (viremia plasmática y recuento de linfocitos CD4), que midiendo aspectos esenciales de la cinética viral e inmunológica, que se movilizan siempre en un escenario a corto plazo (el ciclo vital y la cinética del VIH son muy cortos, igual que la dinámica del recambio de los linfocitos CD4), se correlacionan muy bien con las consecuencias de la infección a largo plazo. Dicho de otro modo, actualmente sabemos bien que un paciente con viremia indetectable estable y con un recuento de linfocitos CD4 > 350 tiene un potencial de desarrollar complicaciones clínicas parecido al de la población general. Y que si se mantiene en esta situación, no aparecen sorpresas a largo plazo, ni siquiera en relación con el mantenimiento de una replicación viral residual en los reservorios, como se comentaba en el apartado anterior.

Por tanto, la primera idea es que sabemos que si logramos mantener la viremia de nuestros pacientes indetectable y el recuento linfocitario por encima de un determinado umbral, no es esperable que emerja un fracaso virológico en el futuro, si no concurren problemas de cumplimiento terapéutico, ni tampoco que surjan complicaciones clínicas relacionadas con la persistencia de una replicación residual del VIH en los reservorios. Esta prueba ya la ha pasado con éxito la monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación.

Es verdad que en esta revisión es obligado llegar más lejos y considerar algunos matices que, si bien sólo tendrían relevancia en un grupo reducido de pacientes seleccionados, se mantienen como dudas teóricas que dificultan la asunción general de la monoterapia de mantenimiento. En forma de preguntas, y referidas siempre a LPV/r, estas dudas podrían ser las siguientes:

a) ¿Alcanza adecuadas concentraciones en el LCR?

La mala difusión en el SNC ha sido un problema clásico de los IP del que sólo escapaba indinavir. De hecho, y aunque sólo se trata de una anécdota, en un estudio de monoterapia de mantenimiento con atazanavir se describió que algunos pacientes que tenían viremia indetectable mantenían, sin embargo, actividad replicativa en el LCR²⁹. Sin embargo, LPV/r parece alcanzar concentraciones adecuadas en LCR y controlar allí la replicación del VIH. En el estudio IMANI, que planteaba la monoterapia con LPV/r como tratamiento inicial, en un subestudio se muestra que las concentraciones de LPV/r en el LCR superan en todos los casos la IC₅₀ de la cepa *wild type* del VIH y consiguen el control de la replicación³⁰, lo que también han demostrado otros estudios con LPV/r en monoterapia³¹, incluso teniendo en cuenta las concentraciones valle³². Por ello, en la reciente categorización de los antirretrovirales según su capacidad de penetrar en el LCR, publicada por Letendre et al²¹ y que se ha validado con datos virológicos y clínicos, se ha asignado la mejor puntuación a LPV/r (tabla 1).

Lógicamente, en pacientes pretratados con VIH resistentes, las concentraciones de LPV/r alcanzables en LCR podrían ser insuficientes para inhibir la replicación, pero hay datos escasos al respecto³³.

b) ¿Suprime de forma eficaz la replicación del VIH en el LCR?

En varios estudios se ha comprobado que si se consigue viremia indetectable, la carga viral del LCR también es indetectable³⁰⁻³², aun en el caso de que no se alcancen concentraciones adecuadas de LPV/r en el LCR^{24,33}. Sabemos que la eficacia de los IP depende de la mínima fracción libre que tienen en plasma (del 1% en el caso de LPV/r), y que ésta es la fracción que puede atravesar la barrera hematoencefálica. Esas concentraciones mínimas de la fracción libre de LPV/r podrían ser suficientemente eficaces. Se ha demostrado que esta supresión del VIH en el LCR puede conseguirse con monoterapia, aun en pacientes con enfermedad avanzada, y mantenerse por tiempo prolongado³⁴.

c) ¿Cómo se comporta en otros reservorios?

Disponemos también de información sobre el comportamiento de LPV/r en otros reservorios, como el semen y el tejido linfóide.

Aproximadamente, un 80% de los varones no tratados tiene carga viral detectable en el semen. Los IP, básicamente por su amplia unión a las proteínas plasmáticas, difunden poco en el semen y es difícil que alcancen concentraciones medibles allí. Aun así, un estudio mostró que los pacientes tratados con LPV/r en monoterapia tenían todos, en ausencia de concentraciones medibles del fármaco, carga viral indetectable en semen³⁵. En otro estudio, las concentraciones de LPV/r obtenidas en muestras de semen eran siempre inferiores al 5% de las concentraciones plasmáticas, pero, de nuevo, en la muestra había más pacientes con carga viral detectable en sangre que en semen³⁶. Sin embargo, se han descrito algunos casos (uno con LPV/r) en los que se ha detectado carga viral detectable en el semen (incluso con nuevas mutaciones) en ausencia de viremia²⁴.

Acerca de la eficacia de LPV/r en monoterapia para controlar la replicación viral en el tracto genital femenino, disponemos de los resultados de un pequeño estudio que confirma la utilidad en este posible reservorio³⁷. Pese a que las concentraciones de lopinavir medidas en la secreción cervicovaginal son menores que las concentraciones plasmáticas, los valores alcanzados fueron superiores a la concentración inhibitoria (IC₅₀ > 1,9 ng/ml) requerida para controlar el virus salvaje en 6 de las 7 mujeres estudiadas. Teniendo en cuenta que el proceso de obtención de estas secreciones conlleva cierto grado de dilución de la muestra, y que además estas secreciones tienen una baja concentración de proteínas a las que se fija el fármaco, la fracción activa (fracción libre o no ligada a proteínas) del fármaco puede ser muy superior a la necesaria para el control de la replicación viral. En este estudio, las 7 mujeres analizadas presentaron carga viral indetectable en secreciones genitales mientras recibían tratamiento con LPV/r en monoterapia.

Respecto a los ganglios linfáticos, no disponemos de datos sobre la monoterapia con LPV/r y la cinética viral en el tejido linfóide, pero sabemos que LPV/r tiene allí un gradiente de concentración desfavorable. En un estudio, la

concentración de LPV/r en el tejido linfóide fue del 21% respecto a la del plasma²⁴.

En definitiva, podemos concluir que, en los pacientes con infección por el VIH controlada de forma inmunoviológica y sin antecedentes de fracasos virológicos o mutaciones a IP, un tratamiento de simplificación con LPV/r en monoterapia mantiene la viremia indetectable, continúa mejorando el recuento linfocitario y controla de forma sistemática la replicación detectable del VIH en el SNC y en el tracto genital. Desconocemos si los valores de replicación residual del intestino y de los ganglios linfáticos suponen una amenaza para el control de la enfermedad a largo plazo. En cualquier caso, el riesgo parece pequeño y, con los datos disponibles, no parece que, en este escenario, la monoterapia entrañe más riesgos que el tratamiento triple.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Ann Rev Med*. 2002;53:557-93.
- Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A, Bernstein B, Hanna GJ, Brun SC, et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci*. 2008;105:3879-84.
- Marra CM, Booss J. Does brain penetration of anti-HIV drugs matter? *Sex Transm Inf*. 2000;78:1-5.
- An SF, Giometto B, Scaravilli F. HIV-1 DNA in brains in AIDS and pre-AIDS: correlation with the stage of disease. *Ann Neurol*. 1996;40:611-7.
- McArthur JC, Hoover DR, Bacellar H, Miller EN, Cohen BA, Becker JT, et al. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology*. 2002;58:1764-8.
- Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med*. 1984;101:421-8.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365-71.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004;200:749-59.
- Mehandru S, Poles MS, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, et al. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Med*. 2006;3:e484.
- Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, Prindiville T, Flamm J, McNeil A, et al. Severe CD4+ T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency virus type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. *J Virol*. 2003;77:11708-17.
- Schacker TW, Reilly C, Beilman GJ, Taylor J, Skarda D, Krason D, et al. Amount of lymphatic tissue fibrosis in HIV infection predicts magnitude of HAART-associated change in peripheral CD4 cell count. *AIDS*. 2005;19:2169-71.
- Estes JD, Brenchley J, Bathold J, Khoruts A, Beilman G, Baker J. CD4 Reconstitution of lymphoid tissues is dependent on earlier initiation of HAART. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; February 25-28, 2007; Los Angeles, USA [Abstract 67].
- Wong JK, Ignacio CC, Torriani F, Havlir D, Fitch NJ, Richman DD. In vivo compartmentalization of human immunodeficiency virus: evidence from the examination of pol sequences from autopsy tissues. *J Virol*. 1997;71:2059-71.
- Chang L, Lee PL, Yiannoutsos CT, Ernst T, Marra C, Schifitto G, et al. A Multicenter in vivo proton MRS study of HIV-associated dementia and its relationship to age. *Neuroimage*. 2004;23:1336-47.
- McArthur JC, McDermott MP, McClernon D, St Hilaire C, Conant K, Marder K, et al. Attenuated central nervous system infection in advanced HIV/AIDS with combination antiretroviral therapy. *Arch Neurol*. 2004;61:1687-96.
- Giancola ML, Lorenzini P, Balestra P, Larussa D, Baldini F, Corpolongo A, et al. Neuroactive antiretrovirals drugs do not influence neurocognitive performance in less advanced HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *J Acq Immune Defic Syndr*. 2006;41:332-7.
- Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007;21:1915-21.
- Gunthard HF, Havlir DV, Fiscus S, Zhang ZQ, Eron J, Mellors J, et al. Residual human immunodeficiency (HIV) type 1 RNA and DNA in lymph nodes and HIV RNA in genital secretions and in cerebrospinal fluid after suppression of viremia for 2 years. *J Infect Dis*. 2001;183:1318-27.
- Marra C, Sinha S, Clifford D, Evans S, Letendre S, Ellis R, et al. Suppression of HIV replication in plasma requires suppression of HIV replication in cerebrospinal fluid. 14th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections, 2007. Los Angeles (USA) [Abstract 382b].
- Spudich S, Lollo N, Liegler T, Deeks SG, Price RW. Treatment benefit on cerebrospinal fluid HIV-1 levels in the setting of systemic virological suppression and failure. *J Infect Dis*. 2006;194:1686-96.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, Best B, Clifford D, Collier I, et al. Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol*. 2008;65:65-70.
- Lowe SH, Sankatsinga SU, Repping S, Van der Veen F, Reiss P, Lange JM, et al. Is the male genital tract really a sanctuary site for HIV? Arguments that it is not. *AIDS*. 2004;18:1353-62.
- Navarrete P, Morente V, García F, Alós L, Arnedo M, Plana M, et al. Predictors of tonsillar tissue HIV-1 viral burden at baseline and after 1 year of antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy*. 2003;8:635-7.
- Solas C, Lafeuillade A, Halfon P, Chadapaud S, Hittinger G, Lacarelle B. Discrepancies between Protease Inhibitor Concentrations and Viral Load in Reservoirs and Sanctuary Sites in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:238-43.
- Pulido F, Delgado R, Pérez-Valero I, González-García J, Miralles P, Arranz A, et al. Long-term (4 years) efficacy of lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *J Antimicrob. Chemother*. 2008;61: 1359-61.
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, et al. Lopinavir-ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir-ritonavir and Two Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-F9.
- Cameron W, Da Silva B, Arribas JR, Myers R, Bellos NC, Gilmore N, et al. A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naïve subjects using lopinavir/ritonavir monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz 3-drug regimen (Study M03-613). 16th International AIDS Conference 2006. Toronto (Canada). [Abstract THLB0201].
- Nunes EP, Oliveira MS, Almeida MMTB, Pilotto JH, Ribeiro JE, Faulhaber JC, et al. 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on KAART. The Kalmo Study. 16th International AIDS Conference 2006. Toronto (Canada). [Abstract TUAB0103].
- Vernazza P, Daneel S, Schiffer V. Risk of CNS-compartment failure on PI monotherapy (ATARITMO Study). 16th International AIDS Conference 2006. Toronto (Canada). Abstract WEPE0073.
- Yeh RF, Letendre S, Novak I, Lipman B, Hermes A, Mayberry C, et al. Single-agent therapy with lopinavir/ritonavir controls HIV-1 viral replication in the central nervous system. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2007; Los Angeles (USA). [Abstract 381].
- Letendre SL, Van den Brande G, Hermes A, Woods SP, Durelle J, Beck JM, et al. Lopinavir with Ritonavir Reduces the HIV RNA Level in Cerebrospinal Fluid. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1511-7.
- Di Cenzo R, Di Francesco R, Cruttenden K, Sommer J, Schifitto G. Lopinavir Cerebrospinal Fluid Through Concentrations in HIV-Infected Adults. 47th Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemother 2007. Chicago (USA). [Abstract A-1419].
- Martin TM, Morse GD, Kurpewski J, DiFrancesco R, Caliendo AM, Flanagan TP, et al. Plasma and cerebrospinal pharmacokinetics and pharmacodynamics in subjects taking lopinavir/ritonavir. *AIDS*. 2006;20:1085-7.
- Van den Brande G, Marquie-Beck JM, Capparelli E, Ellis R, McCutchen A. Kaletra independently reduces HIV replication in cerebrospinal fluid. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2005. Boston (USA). [Abstract 403].
- Ghosh J, Chaix ML, Peytavin G, Bresson JL, Galimand J, Girard PM, et al. Absence of HIV-1 shedding in male genital tract after 1 year of first-line lopinavir/ritonavir alone or in combination with zidovudine/lamivudine. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1344-7.
- Vergara TRC, Estrela RCE, Suarez-Kurtz E, Schechter M, Cerbino-Neto J, Barroso PF. Limited Penetration of Lopinavir and Ritonavir in the Genital Tract of Men Infected with HIV-1 in Brazil. *Ther Drug Monit*. 2006;28:175-9.
- Yeh RF, Hammill HA, Fiscus SA, Rezk NL, Miguel B, Kashuba ADM, et al. Single agent therapy (SAT) with Lopinavir/ritonavir (LPV/r) controls HIV-1 viral replication in the female genital tract. 11th European AIDS Conference (EACS) - Madrid, Spain - October 24-27, 2007. [Abstract 7.7/02].