

Tratamiento antirretroviral del adulto en el año 2000

En la actualidad el tratamiento antirretroviral (TARV) con combinaciones de al menos tres fármacos constituye el tratamiento de elección de la infección crónica por el VIH, ya que contribuye a retrasar la progresión clínica, a aumentar significativamente la supervivencia y a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados. La decisión de inicio de un TARV debe basarse en tres elementos: la presencia o ausencia de sintomatología, la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4⁺. Así, en casos asintomáticos, con una buena cifra de linfocitos CD4⁺ (> 500/μl) y carga viral baja (< 10.000 copias/ml por ADNab o < 20.000 copias/ml por RT-PCR/NASBA) se recomienda retrasar el TARV; en los pacientes sintomáticos se recomienda su inicio; y en los casos sin ningún síntoma, se debe «recomendar» o «considerar» el tratamiento en función del riesgo de progresión de la enfermedad, estableciéndose éste por la carga viral y el recuento de linfocitos CD4⁺. En este último escenario hay diferentes opciones según se sigan las recomendaciones españolas, británicas o americanas del TARV, aunque en la actualidad, debido a los efectos secundarios del tratamiento

(lipodistrofia), hay una tendencia a retrasar el TARV hasta que la cifra de linfocitos CD4 sea ≤ 350 células/μl o cuando la carga viral sea muy elevada. En cualquier caso, si se inicia un tratamiento, el objetivo debe ser lograr una carga viral indetectable (< 50 copias/ml). La adhesión al TARV ejerce un papel primordial en el inicio del TARV y en la durabilidad de la respuesta antiviral. El TARV puede conseguir restaurar la inmunidad celular en los pacientes avanzados. Existen pocas opciones terapéuticas en los fracasos del TARV debido a la aparición de resistencias cruzadas. Los estudios genotípicos en estos casos pueden ser de utilidad. La toxicidad a medio-largo plazo es un factor nuevo y limitante del TARV que obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas. En este capítulo también se discuten los criterios de TARV de la infección aguda por el VIH y

Las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral (TARV) en el adulto son actualizadas periódicamente en función de la aparición de nuevos conocimientos sobre la enfermedad, la prevención y su tratamiento. Estas continuas actualizaciones se basan en los avances producidos en el conocimiento de la cinética de replicación del virus, la utilidad de la medición de la carga viral en el cuidado de los pacientes infectados por el VIH, la disponibilidad de nuevos fármacos y el establecimiento de la superioridad de la terapia de combinación. Por otra parte, y de forma paralela, distintas instituciones y sociedades científicas internacionales han ido elaborando y actualizando sus propias recomendaciones sobre el empleo de los fármacos antirretrovirales.

En este capítulo pretendemos resumir las recomendaciones españolas de TARV en adultos infectados por el

J.M. Miró, J.L. Blanco, F. García, E. Martínez, J. Mallolas y J.M. Gatell

Servicio de Enfermedades Infecciosas-Institut Clínic d'Infeccions i d'Immunologia (ICII). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

VIH^{1,2}, elaboradas por un comité de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC) y la Secretaría del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo, comparando estas recomendaciones con las de otros comités de expertos americanos y europeos³⁻⁵. Todas ellas se han publicado en revistas biomédicas o en Internet a lo largo del año 2000.

Consideraciones generales

1. En el momento actual el TARV con combinaciones de al menos tres fármacos constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH, ya que contribuyen a retrasar la progresión clínica, a disminuir los ingresos hospitalarios y los costes asociados y a aumentar significativamente la supervivencia.

2. La adhesión al TARV ejerce un papel primordial en el inicio del TARV y en la durabilidad de la respuesta antirretroviral, siendo imprescindible un estricto control de la misma por cada uno de los centros que controlen y traten pacientes infectados por el VIH.

3. La situación clínica, la determinación de la carga viral plasmática (CVP) del ARN del VIH-1 y el recuento de linfocitos CD4 constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV. Tanto la CVP como el recuento de linfocitos CD4 son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de las decisiones terapéuticas; ambos con valores predictivos independientes de la progresión de la enfermedad, el segundo nos indica, además, el riesgo que pueden tener los pacientes de desarrollar episodios oportunistas y el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas. Existe una buena correlación entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia).

4. El objetivo del tratamiento en los pacientes que no han recibido TARV debe ser disminuir la carga viral plasmática del ARN del VIH-1 por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales actualmente disponibles. En los pacientes pretratados este objetivo es difícil de obtener y, si no se consigue, debería intentarse mantener la carga viral plasmática lo más baja posible.

5. La selección de resistencias es probablemente un fenómeno inevitable cuando el virus se expone a la presión selectiva de uno o más fármacos y no consiguen suprimir la replicación viral. La supresión absoluta de la replicación viral con el TARV (< 20 copias/ml) es el único modo de prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias. En la actualidad se están introduciendo métodos genotípicos y fenotípicos que nos pueden ayudar en

la detección de resistencias y para diseñar nuevos esquemas terapéuticos tras el fracaso de un tratamiento.

6. La capacidad de restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos CD4⁺) como cualitativamente (calidad de la función inmunitaria) en los pacientes con inmunodepresión avanzada es posible, aunque parcial, con las pautas actuales de TARV.

7. En el año 2000 se dispone de un número considerable de fármacos (15 fármacos en los Estados Unidos y 13 en el marco de la Unión Europea, ya que la delavirdina y el amprenavir no están aún autorizados por la Agencia Europea del Medicamento) que pertenecen a tres familias, y de métodos de monitorización más sensibles (carga viral), por lo que las estrategias terapéuticas deben ser mucho más dinámicas y más personalizadas para cada paciente y situación concretos.

8. La toxicidad a medio y largo plazo de los antirretrovirales, en general, y de los inhibidores de la proteasa, en particular, son un factor limitante del TARV y obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas que, manteniendo la potencia antirretroviral, limiten o eliminen esos efectos secundarios.

9. Es probable que haya diversas pautas de TARV similares desde el punto de vista de la potencia antirretroviral, y la elección entre ellas dependerá de las preferencias del médico y el paciente, los efectos secundarios, la tolerancia y la adhesión, los tratamientos previos y la posibilidad de resistencias cruzadas, las potenciales interacciones farmacológicas, los costes y la disponibilidad local de antirretrovirales.

10. El inicio del TARV en pacientes asintomáticos, el número limitado de opciones terapéuticas debido a la posible aparición de resistencias cruzadas, la imposibilidad de que con los TARV actuales se pueda erradicar el VIH o restaurar la respuesta inmuno específica frente al VIH y los problemas de tolerancia, adhesión y toxicidad crónica de estos fármacos ha motivado que en la actualidad exista una actitud más conservadora para iniciar el TARV y se hayan replanteado las estrategias terapéuticas a largo plazo.

11. La complejidad creciente del TARV implica que el cuidado de los pacientes con infección por el VIH sea llevado a cabo por el personal especializado que tenga los medios adecuados.

12. La prevención del VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse nunca en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estos pacientes y en las personas de su entorno.

Infección aguda por el VIH

La primoinfección por el VIH es una infección aguda sintomática en más de la mitad de los casos, aunque

puede pasar desapercibida dado que se puede confundir con otros procesos virales leves. Por ello, en todo paciente seronegativo con conductas de riesgo para adquirir la infección por VIH debe sospecharse esta entidad si presenta un síndrome similar al de la mononucleosis infecciosa. El diagnóstico temprano puede efectuarse solicitando la CVP del ARN del VIH (o la antigenemia p24 si no se dispone de CVP), que en estos casos será muy elevada ya que no se detectarán anticuerpos hasta transcurridos 1-2 meses (período ventana). No deben confundirse los casos con primoinfección sintomática por el VIH con los seroconvertidores recientes, que son aquellos pacientes con una seroconversión documentada en los 6 meses previos.

En la actualidad, existen numerosos grupos que han tratado a estos pacientes con dos análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa. Con otras combinaciones sin inhibidores de la proteasa existe poca experiencia. La elevadísima CVP de la infección aguda y la baja barrera genética de algunos de los inhibidores de la transcriptasa inversa hacen poco recomendables combinaciones que no incluyan inhibidores de la proteasa, por el riesgo de desarrollo de resistencias que podrían condicionar futuras opciones terapéuticas. La respuesta virológica e inmunológica a corto y medio plazo ha sido muy buena en todos los casos, sin haberse determinado el impacto clínico a medio o largo plazo de esta estrategia terapéutica (evidencias A con variables intermedias de medida, y evidencias B mediante cohortes), aunque algún estudio indica que la progresión clínica e inmunológica a corto-medio plazo es menor en los pacientes tratados. Por ello, el TARV de la primoinfección por el VIH es muy controvertido. Las ventajas teóricas de iniciar el TARV en la fase aguda son: acortar la sintomatología y reducir la gravedad de la infección aguda, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas, intentar erradicar la infección por el VIH y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH tanto proliferativa (mediada por los linfocitos CD4⁺) como citotóxica (mediada por los linfocitos CD8⁺), lo que podría permitir desde el punto de vista teórico el control inmunológico de la infección por el VIH sin necesidad de TARV y disminuir el riesgo potencial de transmisión viral. La limitación más importante de este enfoque es la demostración de que el TARV temprano no consigue la erradicación del VIH, ya que no evita la integración del ADN proviral y, por tanto, el TARV debe ser indefinido. La inmunidad específica frente al VIH sólo se ha restaurado cuando el TARV se ha administrado en los primeros días de la infección aguda, hecho infrecuente en la práctica clínica diaria. En este sentido, se han diseñado estudios de TARV con terapia inmu-

nomediada (QUEST) para restaurar la respuesta proliferativa específica del VIH. Además, al tratar precozmente a estos pacientes se desconoce el grado de viremia (*set point*) que tendrán a los 6 meses y, por tanto, se puede tratar a algún paciente no progresor a largo plazo. Finalmente, como el TARV es indefinido deben tenerse en cuenta los problemas de adhesión y toxicidad crónica, así como lo que implica en la calidad de vida del paciente el inicio de un tratamiento indefinido. En este sentido, estudios recientes han observado una prevalencia de lipodistrofia y dislipemia a los 12-24 meses similar a la de los pacientes con infección crónica por el VIH.

En la tabla 1 se resumen las distintas recomendaciones del tratamiento de la primoinfección por el VIH. En las recomendaciones elaboradas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS), publicadas en enero de 2000, se considera esta indicación como sólida y que debe ofrecerse en todas las situaciones al estar basada en ensayos clínicos con criterios de valoración de laboratorio, insistiendo en las ventajas e inconvenientes comentados anteriormente y especificando que es recomendación de muchos especialistas en la infección aguda, y como opcional cuando la seroconversión está documentada en los 6 meses previos. Tanto la International AIDS Society-USA (IAS-USA) como la Asociación Británica frente al VIH (BHIVA) recomiendan el tratamiento de pacientes con infección primaria dentro de ensayos clínicos, dadas las distintas cuestiones existentes en lo referente al tratamiento de estos pacientes que están aún sin resolver, debiéndose valorar el tratamiento de pacientes al margen de ensayos clínicos de forma individualizada, teniendo en cuenta distintos aspectos como la toxicidad derivada del tratamiento o la ausencia de datos en cuanto al beneficio clínico obtenido a largo plazo en el tratamiento de estos pacientes. Las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) consideran que no existen suficientes evidencias científicas en la bibliografía para recomendar en la práctica clínica el TARV a los pacientes con una infección aguda por el VIH, a no ser que existan manifestaciones clínicas graves durante la fase sintomática o que individualmente el paciente desee el TARV una vez se le hayan explicado las ventajas y los inconvenientes. En los pacientes no tratados, se recomienda reevaluar los criterios de TARV a partir de los 6 meses, cuando la infección es crónica. Por otra parte, dicho comité recomienda que estos pacientes se incluyan en ensayos clínicos o protocolos de estudio. Finalmente, en el caso de que un paciente inicie TARV, se recomienda al menos un tratamiento triple con inhibidores de la proteasa y considerar la determinación de resistencias genotípicas por la posibilidad de transmisión de cepas resistentes.

TABLA 1

Indicaciones de inicio del tratamiento antirretroviral (TARV) según las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS), las de la Asociación Británica frente al VIH (BHIVA), el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) o la International AIDS Society-USA (IAS-USA)

| INDICACIONES | | | DHHS | IAS | BHIVA | GESIDA-SPNS |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Infección aguda por el VIH | | | R | R ^a | R ^a | R ^a |
| Infección crónica por el VIH asintomática | Linfocitos CD4 ⁺ > 500/μl | CV ³ < 5.000 c/ml | NR | NR | NR | NR |
| | | CV 5.000-30.000 c/ml | C frente a R ^b | C | NR | C ⁵ |
| | | CV > 30.000 c/ml | R frente a R | R | C | R |
| | Linfocitos CD4 ⁺ 350-500/μl | CV < 5.000 c/ml | NR frente a R | C | NR | NR ⁶ |
| CV 5.000-30.000 c/ml | | C frente a R ^b | R | NR | C ⁵ | |
| CV > 30.000 c/ml | | R frente a R | R | C | R | |
| Linfocitos CD4 ⁺ < 350/μl | | | R | R | R | R |
| Infección crónica por el VIH sintomática (estadio C) | | | R | R | R | R |

R: recomendar; C: considerar; NR: no recomendar; cifras de carga viral plasmática (CVP) del VIH determinadas por ADNb. Los valores de carga viral en plasma mediante RT-PCR/NASBA son siempre 2-2,5 veces superiores a los obtenidos mediante ADNb.

^aRecomendar dentro de ensayos clínicos, fuera de éstos considerar individualmente.

^bLa DHHS plantea dos enfoques: uno agresivo y otro conservador (ver texto).

^cEl comité consideró el TARV si la CVP ≥ 10.000 copias/ml y recomendó el TARV si la CVP ≥ 30.000 copias/ml.

Infección crónica por el VIH

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (*naïve*)

Ésta es la situación clínica más frecuente. En todos estos casos se debe valorar cuándo debe iniciarse el TARV y qué combinación se va a administrar, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de todas las opciones y tomando decisiones individualizadas.

Cuándo iniciar el tratamiento

El TARV triple con o sin inhibidores de la proteasa ha reducido el riesgo de progresión y muerte de los pacientes infectados por el VIH al ser las distintas combinaciones lo suficientemente potentes para reducir a límites indetectables la CV en plasma y tejido linfático de forma duradera y permitir restaurar al menos parcialmente el sistema inmunológico. En estos pacientes existe primero un aumento de linfocitos CD4⁺ memoria y después *naïve*, una disminución de los linfocitos CD8⁺ y de los marcadores de activación, un aumento de la respuesta Th1/Th2 y del repertorio inmunológico y una recuperación de la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria (p.ej., citomegalovirus), lo cual permite suspender las profilaxis frente a diversas infecciones oportunistas, no llegándose sin embargo a recuperar la inmunidad específica frente al VIH. Los aspectos negativos derivados del TARV constituyen la toxicidad a medio-largo plazo, los problemas de adhesión, la aparición de resistencias con la consiguiente limitación de futuras opciones terapéuti-

cas, la posible transmisión de cepas resistentes, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida, entre otros. Estas razones llevan, en general y en el momento actual, a unas recomendaciones de TARV más conservadoras en espera de combinaciones más activas y seguras. Este comité recomienda valorar el riesgo a corto-medio plazo que tienen los pacientes de progresar a sida para decidir si debe iniciarse el TARV.

La decisión de inicio de un TARV debe basarse en tres elementos: la presencia o ausencia de sintomatología, la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4⁺. En los pacientes con una infección crónica por el VIH sintomática (episodios C de la clasificación de los CDC) no existe ninguna duda, y tanto las recomendaciones del DHHS como la IAS-USA, la BHIVA y la GESIDA-SPNS recomiendan iniciar el TARV en todos los casos (tabla 1). Si el paciente tiene una infección oportunista aguda, el TARV puede diferirse unas semanas una vez el proceso esté estabilizado, sobre todo si pueden existir interacciones farmacocinéticas con los antimicrobianos que está recibiendo (p.ej., rifampicina).

En los pacientes con una infección crónica por el VIH asintomática, aunque en términos generales coinciden las recomendaciones de los principales organismos, existen algunos matices que las diferencian con respecto a los puntos de cortes de la CVP y de la cifra de linfocitos CD4 (tabla 1). Las recomendaciones de los DHHS son las más agresivas, y las británicas (BHIVA) son las más conservadoras, basándose estas últimas fundamentalmente en el grado de inmunosupresión. La carga vital del VIH y la cifra de linfocitos CD4⁺ son

marcadores independientes de progresión de la infección por el VIH y en ellos se basan los datos del Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el Sida (MACS) que valora el riesgo de progresión a sida a los 3 años en función de los mismos. A este estudio hacen mención las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) (tabla 2), la DHHS y la IAS-USA a la hora de marcar los límites tanto inmunológicos como virológicos para el inicio del TARV.

El inicio del TARV debe valorarse individualmente en todos los casos teniendo en cuenta las consideraciones señaladas anteriormente. Un aspecto que, aunque obvio, hay que señalar por ser fundamental es la existencia del deseo de iniciar el TARV por parte del paciente y también la probabilidad de que el paciente cumpla el régimen terapéutico prescrito. En sus recomendaciones, la DHHS, en lo referente a la adhesión al tratamiento por el paciente, insiste en que ningún paciente debe ser excluido automáticamente de recibir tratamiento por el hecho de que presente algún tipo de conducta u otra característica que pudieran hacer pensar que conllevan un incumplimiento terapéutico. Antes de tomar esta decisión, por un lado, deben efectuarse como mínimo dos determinaciones separadas por un mes de la CVP y de las poblaciones celulares para asegurarse de los resultados y, por otro, debe prepararse al paciente, discutir con él las distintas opciones terapéuticas y conocer el grado de cumplimiento. El paciente debe estar preparado para iniciar el TARV, ya que el primer TARV es el más eficaz. Si éste fracasa, aunque puedan existir opciones de rescate válidas, pueden verse comprometidas sus opciones terapéuticas si no existen nuevos fármacos o familias antirretrovirales sin resistencia cruzada.

En las recomendaciones de la GESIDA-SPNS y la IAS-USA (tablas 1 y 2) se aconseja iniciar el TARV en los casos con una cifra de linfocitos CD4⁺ inferior a 350 células/μl o con una CVP superior a 30.000 copias/ml (ADNb) o superior a 55.000 copias/ml (RT-PCR o NASBA). Por el contrario, se recomienda retrasar el inicio del TARV en los pacientes con una cifra de linfocitos CD4 superior 500/μl y una CVP < 10.000 copias/ml por ADNb o inferior a 20.000 copias/ml por RT-PCR/NASBA. En los pacientes asintomáticos con una cifra de linfocitos CD4⁺ entre 350 y 500 células/μl y/o una CVP entre las cifras previas, puede considerarse el TARV, aunque estos pacientes deben valorarse individualmente teniendo en cuenta la evolución de la CVP y de los linfocitos CD4⁺ en los meses previos o en 2-3 visitas sucesivas.

La DHHS plantea dos enfoques, ambos válidos, respecto al inicio del TARV (tabla 1): uno agresivo por el que hay que iniciar tratamiento en una fase precoz de la infección crónica por el VIH antes del desarrollo de una inmunodepresión significativa y que llevaría a iniciar tratamiento en todos los pacientes con un recuento de

TABLA 2
Indicaciones españolas (GESIDA-SPNS) de tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes asintomáticos con una infección crónica por el VIH^a

| LINFOCITOS CD4/μl | CARGA VIRAL EN PLASMA (COPIAS/ml) | |
|-------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | < 10.000 (ADNb) < 20.000 RT-PCR/NASBA) | ≥ 10.000 (ADNb) ≥ 20.000 (RT-PCR/NASBA) |
| < 350 | Recomendar | Recomendar |
| 350-500 | Considerar | Considerar ^b |
| > 500 | Diferir | Considerar ^b |

^aLas indicaciones de TARV se realizaron en función del riesgo de progresión a sida a los 3 años según el Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el Sida (MACS). El comité valoró considerar o recomendar el inicio del TARV si el riesgo de progresión era mayor del 15% y 32% respectivamente. Los valores de carga viral en plasma mediante RT-PCR/NASBA son siempre 2-2,5 veces superiores a los obtenidos mediante ADNb.

^bEl comité recomendó iniciar el TARV si la CVP ≥ 30.000 copias/ml por ADNb o ≥ 55.000 copias/ml por RT-PCR o NASBA. Los puntos de corte elegidos para la CVP y los linfocitos CD4 no están basados en estudios comparativos con medicamentos.

CD4 inferior a 500 células/μl, y aquellos con más de 500 células/μl pero con CVP superior a 10.000 copias/ml por ADNb o superior a 20.000 copias/ml por RT-PCR/NASBA, y otro enfoque más conservador por el que se deberían dejar sin tratamiento los pacientes con valores de CD4 inferiores a 500 células/μl, valores bajos de viremia y riesgo bajo de progresión rápida de la enfermedad, así como aquellos con cifras de CD4 superiores a 500 células/μl, salvo los que tienen un riesgo alto de progresión rápida de la enfermedad por CVP alta (> 30.000 copias/ml [ADNb] o > 60.000 copias/ml [RT-PCR o NASBA]) (tabla 1).

Finalmente, la BHIVA es la más conservadora en su planteamiento, establece el punto de corte para el inicio de tratamiento únicamente en la situación inmunológica (en torno a las 350 células/μl), si bien sugiere monitorizar los pacientes con riesgo de rápida progresión (rápido descenso de los CD4, rápido aumento de la CVP o CVP > 30.000 copias/ml [ADNb], o > 55.000 copias/ml [RT-PCR o NASBA] (tabla 1).

En el año 2001, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS)⁷, ha modificado sus recomendaciones en el documento emitido en el mes de febrero y pone de manifiesto una actitud mucho más conservadora, dados los efectos secundarios del TARV a medio y largo plazo. El DHHS recomienda iniciar el TARV en los pacientes con menos de 350 linfocitos CD4/μl o con una CVP > 30.000 copias/ml (bDNA) o > 55.000 copias/ml (RT-PCR).

Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse

En el momento actual, el TARV con combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos análogos

de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI) y uno/dos inhibidores de la proteasa (IP) o un no análogo de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNITI), o bien tres ANITI, constituyen el tratamiento de elección de la infección por el VIH (tablas 3 y 4), no existiendo datos concluyentes para considerar que exista un régimen superior a los demás, ya que hay muy pocos estudios de equivalencia que hayan comparado entre sí los distintos regímenes bajo condiciones controladas en pacientes sin TARV previo. Con la mayoría de estas combinaciones se consiguen CVP inferiores a 50-20 copias/ml en el 50-60% de casos a las 48 semanas; por tanto, un 40-50% de pacientes no alcanzan este objetivo, siendo imprescindible la consecución en el futuro de fármacos antirretrovirales más potentes.

La elección de un régimen antirretroviral determinado debe individualizarse en cada paciente, basándose en sus potenciales ventajas e inconvenientes (tabla 5), que deben tener en cuenta aspectos relacionados con el grado de inmunosupresión y la CVP basal del paciente, la adhesión, la complejidad de la posología, las restricciones alimentarias que puede comportar, el tipo de efectos secundarios a corto, medio y largo plazo que puede originar, las potenciales interacciones farmacocinéticas y las futuras opciones de tratamiento que reservamos en caso de fracaso terapéutico.

Actualmente, es probable que aún existan en nuestro medio pacientes que están recibiendo tratamiento doble con dos ANITI, ya que tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales (< 500 -200 copias/ml). Esta terapia no debe mantenerse, salvo que se demuestre que la CVP es indetectable con técnicas ultrasensibles (< 50 -20 copias/ml), ya que diversos estudios en este subgrupo de pacientes han demostrado que en la mayoría de casos no existe una supresión completa de la CVP ni se suprime la replicación viral en el tejido

linfático, por lo que a la larga se generarán resistencias. Con respecto a las distintas combinaciones de TARV, se deben hacer varias puntualizaciones (tabla 3). En primer lugar, en los pacientes con inmunodepresión avanzada (linfocitos $CD4^+ < 50$ células/ μ l), las combinaciones con dos ANITI y un IP son aquellas con las que se tiene una mayor experiencia. El TARV que incluye IP ha reducido la mortalidad y la incidencia de las infecciones oportunistas en los pacientes con sida y ha demostrado que es posible la restauración del sistema inmunológico, pudiéndose retirar con seguridad las profilaxis de las infecciones oportunistas en esos pacientes. En los estudios con dos ANITI y un NNITI (ATLANTIC con NEV y el DMP006 con efavirenz) o tres ANITI (CNA-3005 con abacavir) se incluyeron pacientes menos inmunodeprimidos. De hecho, sólo el ensayo DMP-006 incluyó pacientes con linfocitos $CD4^+$ entre 50 y 100/ μ l, pero la mediana de linfocitos $CD4^+$ de los casos incluidos fue de 345 células/ μ l. En un subestudio de este ensayo clínico realizado en un número reducido de pacientes con una cifra de linfocitos $CD4^+$ entre 50 y 100 células/ μ l, se observó un aumento de la cifra absoluta de linfocitos $CD4^+$ a las 48 semanas, similar a la de los grupos con un IP. Es probable que la restauración inmunológica sea posible con combinaciones que no incluyan IP, pero aún existen pocos estudios publicados en este sentido. Por tanto, mientras no existan datos más sólidos con otras combinaciones, este comité recomienda el uso de IP en aquellos casos con menos de 100 linfocitos $CD4^+$ / μ l, cifra por debajo de la cual existe el mayor riesgo para desarrollar infecciones oportunistas. En segundo lugar, existe menos experiencia en la práctica clínica con las combinaciones con tres ANITI, y hay datos preliminares que indican que probablemente sean menos eficaces que los otros regímenes cuando los pacientes tienen CVP muy elevadas (p.ej., > 100.000 copias/ml). En ter-

TABLA 3
Combinaciones de tratamiento antirretroviral (TARV) recomendadas por la GESIDA-SPNS en pacientes *naive* con una infección crónica por el VIH

| COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES | SITUACIONES CLÍNICAS | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| | PACIENTES ASINTOMÁTICOS CON LINFOCITOS $CD4 > 100/\mu$ l | PACIENTES SINTOMÁTICOS (EPISODIOS C) O CON LINFOCITOS $CD4 < 100/\mu$ l |
| 2 ANITI + 1/2 IP | Primera elección | Primera elección |
| 2 ANITI + 1 NNITI | Primera elección ^a | Segunda elección |
| 3 ANITI | Segunda elección ^b | Tercera elección ^a |

ANITI; análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de la proteasa.

^aLa combinación es aceptada en pacientes con > 100.000 copias/ml cuando el NNITI es el efavirenz, no existiendo aún estudios controlados en pacientes con > 100.000 copias/ml con nevirapina o delavirdine.

^bEs la combinación con menos experiencia. En caso de utilizarla se recomienda la combinación de AZT, 3TC y abacavir ya que se ha demostrado equivalente a la combinación de AZT, 3TC e indinavir en pacientes con más de 100 linfocitos $CD4^+$ / μ l y < 100.000 copias/ml (CNA-3005) (ver texto).

El punto de corte de 100 linfocitos $CD4^+$ / μ l no está basado en estudios comparativos con medicamentos (ver texto).

TABLA 4
Fármacos antirretrovirales recomendados en las combinaciones de tratamiento indicadas en la tabla 3

| ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ANITI) | INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) | NO NUCLEÓSIDOS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NNITI) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| AZT + 3TC AZT + ddI d4T + 3TC d4T + ddI Abacavir* | Indinavir Nelfinavir Saquinavir-SGC Saquinavir-HGC + Ritonavir | Efavirenz Nevirapina |

El comité considera que las combinaciones de AZT + ddC o ddI + 3TC pueden ser una alternativa a las otras combinaciones de ANITI. También considera que el saquinavir-HGC debe ser siempre administrado con ritonavir y que este último fármaco, aunque puede ser utilizado como una alternativa en algunas situaciones, debe ser utilizado en *baby dosis* en combinaciones de 2 IP. Finalmente, el comité considera que no deben administrarse las siguientes combinaciones: AZT + d4T, ddC con ddI, d4T o 3TC.

*Ver nota sobre el abacavir de la tabla 5.

cer lugar, existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (ANITI, NNITI e IP); aunque este TARV puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y limitación de futuras opciones terapéuticas, en caso de fracaso, no lo hacen recomendable en este escenario. Lo mismo ocurre con las pautas de TARV que incluyen combinaciones de dos IP. Por último, aunque en algún ensayo clínico, la combinación de un NNITI y un IP ha demostrado una eficacia similar al TARV triple con IP, los estudios son escasos para recomendar este TARV doble.

En la tabla 3 se indican las combinaciones de TARV recomendadas en pacientes *naïve* con una infección crónica por el VIH. En los pacientes asintomáticos con

una cifra de linfocitos CD4⁺ superior a 100 células/μl se considera que es indistinto comenzar con dos ANITI y uno/dos IP o con dos ANITI y un NNITI. En las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) y de la IAS-USA se matiza respecto a los NNITI que en los pacientes con una CVP superior a 100.000 copias/ml consideran válido el empleo del efavirenz en este grupo de pacientes, especificando que con nevirapina y delavirdina no existen aún estudios que demuestren una eficacia similar a la alcanzada con los IP (que se considera el patrón de referencia). En las recomendaciones de la DHHS, así como en las de la BHIVA, se comenta de forma más específica la indicación del efavirenz en este grupo de pacientes en forma de «recomendación enérgica» en las de la DHHS y de la indicación del efavirenz en el grupo de pacientes con más de 100.000 copias/ml en las recomendaciones de la BHIVA, no especificando nada de la nevirapina y la delavirdina en este grupo de pacientes.

La elección final dependerá de los factores señalados en la tabla 5. En pacientes con una CVP inferior a 100.000 copias/ml también puede administrarse tres ANITI incluyendo abacavir. Por otro lado, si el paciente es sintomático (episodio C) o está gravemente inmunodeprimido (linfocitos CD4⁺ < 100 células/μl) este comité considera que debe ofrecerse, en primer lugar, una combinación de dos ANITI y uno/dos IP, siendo la alternativa la combinación de dos ANITI y un NNITI. Con la combinación de tres ANITI existe muy poca experiencia en este escenario, y sólo debe considerarse si no se pueden administrar IP o NNITI. Más adelante se describen los cambios de TARV en pacientes sin fracaso terapéutico si hay problemas de tolerancia o efectos secundarios.

Selección de los ANITI. Seis ANITI están comercializados en España: AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC y abacavir

TABLA 5
Ventajas e inconvenientes de las combinaciones de tratamiento antirretroviral (TARV) recomendadas en la tabla 3

| COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES | VENTAJAS | INCONVENIENTES |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ANITI + 1/2 IP | Combinación con mayor tiempo de experiencia Restauración inmunológica Beneficios clínicos | Posología compleja Interacciones farmacocinéticas Dificulta futuros tratamientos con IP Toxicidad limitante a medio-largo plazo Datos clínicos a largo plazo limitados |
| 2 ANITI + 1 NNITI | Permite diferir IP Posología sencilla | Interacciones farmacocinéticas Invalida futuros tratamientos con NNITI Datos clínicos a largo plazo limitados |
| 3 ANITI | Permite diferir IP y NNITI Posología sencilla | Invalida futuros tratamientos con ANITI Menor potencia que las otras combinaciones en pacientes con CV elevadas |

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de la proteasa.

(tabla 4). En general, deben administrarse 2 veces al día y alguno de ellos tienen restricciones dietéticas. La combinación de dos ANITI está incluida en la mayoría de terapias triples o cuádruples. Las combinaciones de elección son AZT + ddI, AZT + 3TC, d4T + ddI y d4T + 3TC, ya que han demostrado su eficacia desde hace años en muchos ensayos clínicos. Si se utiliza abacavir como uno de los dos ANITI que forman la base de la terapia triple, y no como tercer nucleósido, podría combinarse teóricamente de igual forma con AZT, ddI, 3TC o d4T, aunque existen más datos de su combinación con AZT y con 3TC. En general, no existe ninguna preferencia y la elección final dependerá de los factores farmacológicos individuales y de los señalados en la tabla 5. En este sentido, podría facilitar la adhesión la asociación de AZT y 3TC en una misma presentación comercial. Las combinaciones de AZT + ddC o ddI + 3TC pueden ser una alternativa en algunos casos, aunque en la primera debe tenerse en cuenta la potencial neurotoxicidad del ddC, y en la segunda la escasa información clínica que existe al respecto. El comité considera que no deben administrarse las combinaciones de AZT con d4T por antagonismo y de ddC con ddI, d4T o 3TC por su neurotoxicidad sinérgica en las dos primeras combinaciones y por falta de datos en la tercera. Con respecto al 3TC, tanto en las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) como en la de la DHHS se especifica que debe utilizarse en combinaciones potentes, ya que si no se consigue una supresión completa de la CVP puede aparecer la mutación M184V que origina una pérdida de actividad del 3TC. Por otra parte, el abacavir es muy potente, pero poco eficaz en pacientes que hayan fracasado a los ANITI y en especial al AZT y 3TC, ya que las mutaciones resultantes originan una pérdida de actividad del abacavir. Por tanto, se recomienda utilizarlo en pacientes sin TARV previo o como alternativa en casos de intolerancia o efectos secundarios de regímenes sin fracaso terapéutico.

Combinaciones de TARV con tres ANITI. Las combinaciones que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos de 48 semanas de duración, en las que como grupo control se utilizaba el tratamiento con dos ANITI y un IP o dos ANITI y un NNITI, son abacavir, AZT y 3TC (CNA 3005) y d4T, ddI y 3TC (estudio ATLANTIC). La combinación de AZT, 3TC y abacavir, en uno de los pocos ensayos clínicos de equivalencia, ha demostrado la misma eficacia que la de la combinación de AZT, 3TC e indinavir en pacientes con más de 100 linfocitos CD4⁺/μl y menos de 100.000 copias/ml, mientras que en los pacientes con más de 100.000 copias/ml, aunque las pautas fueron equivalentes a la hora de conseguir una CVP inferior a 400 copias/ml, el régimen con el IP (indinavir) demostró ser más eficaz a la hora de conseguir una mayor supresión de la CVP (< 50 copias/ml)

(CNA-3005). La combinación de d4T, ddI y 3TC en el estudio ATLANTIC, un ensayo clínico abierto, no demostró diferencias en la respuesta virológica (CV < 50 copias/ml) frente a las otras dos pautas cuando los pacientes tenían una CV basal inferior a 50.000 copias/ml. Sin embargo, en ambos estudios la actividad de los tres ANITI fue menor que las otras combinaciones cuando la CVP era elevada.

Selección de los NNITI. Sólo dos NNITI están comercializados en España: nevirapina y efavirenz (tabla 4). La delavirdina es un tercer NNITI que se puede obtener por vía compasiva. Ambos fármacos (efavirenz y nevirapina) son inductores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas, y pueden administrarse una vez al día, lo que simplifica el TARV; la delavirdina, por el contrario, es inductora del complejo enzimático citocromo P450 y debe ser administrada 3 veces al día (pudiéndose administrar, según recientes estudios, 2 veces al día si se combina con indinavir). Estos fármacos deben utilizarse en combinaciones potentes ya que, si no se consigue una supresión completa de la carga viral, pueden aparecer mutaciones que originan resistencia cruzada a todos los fármacos de esta familia.

La nevirapina, combinada con d4T y ddI ha demostrado su eficacia a largo plazo (estudios INCAS y VIRGO) y tiene unos resultados virológicos e inmunológicos similares a las 48 semanas que TARV estándar de dos ANITI (d4T, ddI) y un IP (indinavir) (estudio ATLANTIC). Sin embargo, llama la atención que en el estudio ATLANTIC hay un número preocupantemente bajo de pacientes con CVP elevadas. En nuestro país se está realizando un ensayo clínico que compara la combinación de AZT y 3TC con nevirapina o nelfinavir, cuyos resultados aún son preliminares (estudio COMBINE). Se recomienda administrar la nevirapina cada 12 h; sin embargo, hay estudios que demuestran que puede administrarse con seguridad y eficacia cada 24 h. El efavirenz, combinado con dos ANITI (AZT y 3TC), ha demostrado que a las 48 y 72 semanas es más eficaz desde el punto de vista virológico que el TARV estándar de dos ANITI (AZT, 3TC) y un IP (indinavir) (estudio DMP-006). Además, la actividad se mantiene en pacientes con CVP muy elevadas (> 100.000 copias/ml) o gravemente inmunodeprimidos (50-100 linfocitos CD4⁺/μl) y es capaz de suprimir la CV en tejido linfático de forma similar a los regímenes con IP. Las combinaciones de efavirenz con d4T y ddI o d4T y 3TC tienen una actividad similar. Este fármaco está contraindicado durante el embarazo.

Los resultados de estudios realizados con delavirdina administrada junto a AZT y 3TC en pacientes sin TARV previo son equiparables a las otras combinaciones.

Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos ANITI. No existen estudios publicados que hayan comparado los NNITI entre sí y, por tanto, la extrapolación de datos de diferentes ensayos clínicos no es adecuada para indicar si un fármaco es superior a otro.

Selección de los IP. Cuatro IP están comercializados en España: saquinavir (en dos formulaciones de gelatina dura y blanda), indinavir, ritonavir (en dos formulaciones, líquida y de gelatina blanda) y nelfinavir (tabla 4). Los IP son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacocinéticas, deben administrarse de 2 a 3 veces al día, en algunas ocasiones en ayunas, y el número de comprimidos es muy elevado (6-10/día), lo que dificulta la adhesión. Estos fármacos se incluyen en pautas triples con dos ANITI y son las combinaciones triples con las que se tiene mayor experiencia (3-4 años). En lo referente a la toma del indinavir, la GESIDA-SPNS insiste en sus directrices en no recomendar la administración de indinavir 2 veces al día en ayunas (1.200 mg/12 h) debido a la variabilidad de los valores plasmáticos valle que pueden estar por debajo de la DI_{50} del VIH y se pueden generar resistencias. Por el contrario, nelfinavir se puede administrar 2 veces al día con las comidas, ya que según estudios con una pauta de 1.250 mg 2 veces al día, ésta resulta equivalente a la administración de 750 mg 3 veces al día. La elección final del IP dependerá de los factores farmacológicos individuales y de los señalados en la tabla 5.

Las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) consideran que el indinavir, el nelfinavir y el ritonavir son los IP de elección; la DHHS incluye, sin embargo, sólo el indinavir y el ritonavir en lo que denominan regímenes terapéuticos «enérgicamente recomendados», considerando al ritonavir y al saquinavir en cápsulas de gelatina blanda como fármacos alternativos por problemas de tolerancia e interacciones en el caso del ritonavir administrado a dosis plena y la posología y la tolerancia en el caso del saquinavir en cápsulas de gelatina blanda. La IAS-USA coincide en que la toxicidad del ritonavir administrada a dosis plena condiciona su adhesión a largo plazo, y en lo referente al saquinavir en cápsulas de gelatina blanda, a pesar de comentar la ausencia de datos de su efectividad a largo plazo, su empleo debe ser considerado. El ritonavir en solución líquida es el IP que peor se tolera, aunque probablemente en su nueva presentación comercial en forma de cápsulas se tolere mejor. En la actualidad no se recomienda el saquinavir en su formulación de gelatina dura como único IP por su baja biodisponibilidad. Con respecto al saquinavir en gelatina blanda, datos preliminares del estudio CHEESE indican que este fármaco en combinación con AZT y 3TC tiene una actividad virológica e inmunológica a las 48 semanas similar al TARV con

AZT, 3TC e indinavir. Sin embargo, la actividad de esta pauta con saquinavir en gelatina blanda debería confirmarse en otros estudios para poder recomendar este IP. Además, el elevado número de cápsulas que hay que tomar (6 cada 8 h) puede contribuir negativamente en la adhesión del paciente.

Combinaciones de TARV que incluyan dos IP. Los TARV que incluyen dos IP se están utilizando cada vez con más frecuencia. Son combinaciones que no deben recomendarse aún de forma generalizada, ya que su eficacia clínica y su perfil de toxicidad están siendo estudiados.

El objetivo de administrar dos IP puede ser para tener una mayor potencia antiviral cuando se utilizan ambos a dosis plenas o bien para mejorar el perfil farmacocinético de uno de los dos IP cuando se utiliza con dosis bajas de ritonavir. La utilización de pequeñas dosis de ritonavir (100 o 200 mg), el IP que tiene mayor efecto inhibidor del citocromo P450, inhibe el metabolismo de los otros IP que se utilizan en la combinación y mejora su perfil farmacocinético. En este escenario, la combinación de dos IP permite reducir el número de comprimidos y utilizar una posología de una o 2 veces al día con las comidas, con lo que se puede favorecer la adhesión al TARV. Además, mejora el cociente C_{min}/DI_{50} del segundo IP, con lo que se podría evitar la aparición de resistencias. Por último, se reduce el coste del TARV. Estas combinaciones con dos IP tienen el inconveniente de que pueden potenciar la toxicidad.

La combinación de saquinavir en formulación de gelatina dura y ritonavir (400 mg de ambos IP cada 12 h) es con la que se tiene mayor experiencia clínica. También se comienza a tener experiencia con ritonavir (100 o 200 mg) y saquinavir en cápsulas de gelatina blanda (1.200 o 1.000 mg, respectivamente) o ritonavir (100 o 400 mg) e indinavir (800 o 400 mg, respectivamente), administrados cada 12 h. Estudios farmacocinéticos recientes han demostrado que ritonavir puede permitir administrar 2 IP una sola vez al día. Este perfil farmacocinético ideal se ha obtenido con la formulación blanda de saquinavir (1.200 mg) y con el indinavir (800-1.200 mg) administrados una vez al día con 100 o 200 mg de ritonavir. También existen estudios con combinaciones de nelfinavir con saquinavir o indinavir. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en general, existe poca experiencia clínica con un TARV que incluya estas combinaciones de 2 IP.

Lopinavir (ABT-378, 400 mg y ritonavir, 100 mg) es la primera asociación a dosis fijas de 2 IP que debe tenerse en cuenta en el futuro y que en la actualidad se puede obtener por vía compasiva como terapia de rescate y cuya posología es de tres comprimidos cada 12 h.

Como monitorizar la eficacia del tratamiento antirretroviral

La CVP, la cifra de linfocitos CD4⁺ y la evolución clínica son, por este orden, los parámetros para monitorizar la eficacia del TARV. Aunque a continuación vamos a tratarlos por separado, a la hora de valorar su eficacia deben considerarse conjuntamente. Las decisiones terapéuticas siempre hay que individualizarlas en cada paciente y valorarlas según sus circunstancias particulares.

Respuesta virológica (carga viral plasmática) del VIH.

El objetivo del TARV es conseguir una supresión lo más rápida posible y duradera de la replicación viral. Los valores de ARN del VIH en plasma descienden rápidamente (1-2 log₁₀/ml de plasma) tras iniciar el TARV y el nadir que se alcance a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta. Los valores indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (< 500-200 copias/ml) y ultrasensibles (< 50-20 copias/ml) se suelen alcanzar a los 3-4 meses y 4-6 meses respectivamente. Debe tenerse presente que los pacientes con CVP elevadas pueden tardar más tiempo en alcanzar este objetivo. El objetivo del TARV es obtener una CVP menor de 50/20 copias/ml, ya que se ha comprobado que sigue existiendo una replicación viral en el tejido linfático en pacientes cuya CVP se sitúa entre 50 y 500 copias/ml y que la duración de la respuesta a 18-24 meses es mucho mayor en los pacientes en los que se llega a una carga viral inferior a 20 copias/ml, frente a aquellos en los que se sitúa entre 20 y 500 copias/ml. Sin embargo, no queda claro desde el punto de vista clínico que siempre haya que cambiar el TARV en pacientes con una CVP baja. De hecho, en un estudio reciente, pequeñas elevaciones temporales (*blips*) de la CVP (50-200 copias/ml) en pacientes con una respuesta virológica completa al TARV no se asociaron a una mayor incidencia de fracaso virológico tras 84 semanas de seguimiento. En función de los datos de cinética viral en pacientes con TARV, los criterios de respuesta virológica son los siguientes:

1. Respuesta virológica completa. CVP inferior a 50/20 copias/ml a las 16-24 semanas. Todos estos pacientes tienen una respuesta virológica al mes (disminución superior a 1 log₁₀/ml) y a los 3-4 meses tienen una CVP indetectable por las técnicas convencionales.
2. Respuesta virológica parcial. Respuesta inicial con disminución superior 1 log₁₀/ml de plasma a las 4 semanas, sin alcanzar una CVP inferior a 50 copias/ml a las 16-24 semanas.
3. No respuesta virológica. Disminución inicial inferior a 1 log₁₀/ml de plasma a las 4-8 semanas tras el inicio del TARV o tras el cambio a un nuevo TARV, o incremento de la CVP mayor a tres veces o superior a 0,5

log₁₀/ml al valor mínimo si no se llegó a alcanzar una CVP indetectable (inferior a 50 copias/ml), o en los pacientes con una CVP indetectable (inferior a 50 copias/ml) que vuelva a ser detectable.

Periodicidad de los controles. Debe efectuarse una determinación de la CVP a las 4 semanas de haber iniciado el TARV para comprobar que existe una respuesta virológica y, posteriormente, debería realizarse esta determinación cada 3-4 meses. En las recomendaciones de la DHHS se recomienda la determinación de la CVP cada 4 semanas hasta que se haya alcanzado la indetectabilidad, pasando posteriormente los controles cada 3-4 meses. Es muy importante tener presente que si se lleva a cabo la determinación de CVP tras un proceso viral intercurrente o tras ser vacunado (p.ej., vacuna antigripal o frente a la hepatitis B) pueden existir rebrotes transitorios de la CV, por lo que si se dan estos hechos se recomienda que su determinación se realice tras unas semanas.

Recomendaciones. Utilizar para la monitorización de la eficacia del tratamiento, siempre que sea posible, técnicas ultrasensibles de determinación de CV, teniendo en cuenta sus limitaciones, y usar de forma habitual la misma técnica. Por ello, se recomienda repetir siempre la determinación de la CVP antes de tomar ninguna decisión.

Respuesta inmunológica (linfocitos CD4⁺). Otro de los objetivos del TARV es la restauración inmunológica. Existen numerosos estudios que han analizado la cinética de las distintas subpoblaciones celulares en los pacientes que reciben TARV. El incremento de los linfocitos CD4⁺ en las primeras semanas es consecuencia de una redistribución del fenotipo memoria del compartimiento linfático para que a partir de los 3-6 meses aumente el fenotipo *naive* de origen tímico. Asimismo, se restaura la respuesta proliferativa frente a mitógenos y antígenos memoria (p.ej., citomegalovirus), a excepción del VIH, lo que permite suspender las profilaxis de las infecciones oportunistas. Paralelamente al aumento de linfocitos CD4⁺, hay una disminución de los linfocitos CD8⁺ y de los marcadores de activación del sistema inmune que refleja la disminución de la CV del VIH en el plasma y el tejido linfático. El aumento de la cifra de linfocitos CD4⁺ es lento pero constante en el tiempo. Según estos datos de cinética celular en pacientes con TARV, los criterios de respuesta inmunológica son los siguientes:

– *Respuesta inmunológica completa.* Aumento constante de la cifra absoluta de linfocitos CD4⁺. Este criterio no está bien definido en la bibliografía, pero según los estudios de cinética celular durante el primer año existi-

ría un aumento de como mínimo 50-100 linfocitos CD4⁺/μl.

– *Respuesta inmunológica incompleta.* Si no se alcanzan las cifras indicadas en el anterior apartado pero no disminuye la cifra de linfocitos CD4⁺.

– *Sin respuesta inmunológica.* Descenso de la cifra de linfocitos CD4⁺ por debajo de la inicial o descenso mayor del 30% por debajo del valor máximo obtenido. Estas cifras se han tomado de forma arbitraria.

En ocasiones se observa en algunos pacientes una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica del TARV. Existen pacientes que mantienen la cifra de linfocitos CD4⁺ a pesar de tener una CVP detectable o en otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4⁺ disminuye a pesar de que la CVP es indetectable. En este segundo caso, puede existir una CV en tejido linfático detectable debido a que el TARV es subóptimo.

Periodicidad de los controles. En la práctica asistencial debe efectuarse una determinación de las poblaciones celulares (CD4⁺/CD8⁺) cada 3-4 meses en pacientes asintomáticos. Debido a la variabilidad de la técnica ($\pm 20\%$), debe repetirse siempre la determinación de las poblaciones linfocitarias antes de tomar cualquier decisión terapéutica.

Respuesta clínica del paciente. El objetivo último del TARV es evitar la progresión a sida en los enfermos asintomáticos y evitar la aparición de nuevos episodios C o la muerte de los pacientes con sida. Por tanto, la aparición de una infección oportunista, tanto nueva como una recidiva si el paciente tomaba correctamente la profilaxis, de síndrome consuntivo asociado al VIH o de una neoplasia relacionada con el sida debe considerarse como una fracaso terapéutico y, en general, se acompaña de una falta de respuestas inmunológica y virológica.

La única excepción es que no se puede considerar un fracaso clínico la aparición de episodios C durante los primeros 3-6 meses de TARV en los pacientes con inmunodepresión avanzada (linfocitos CD4⁺ < 200/μl), con una respuesta virológica adecuada. En este período de tiempo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos CD4⁺, desde el punto de vista cualitativo estos linfocitos no son funcionantes y, por tanto, no evitan que puedan aparecer nuevas infecciones oportunistas, si el paciente no toma profilaxis o, en caso de que los pacientes tengan infecciones virales o por micobacterias subclínicas, que la restauración del sistema inmune las ponga de manifiesto clínicamente mediante el denominado «síndrome de restauración inmune».

Periodicidad de los controles. En la práctica asistencial debe efectuarse un control clínico a las 2-4 semanas y

posteriormente cada 3-4 meses, salvo en los pacientes con inmunodepresión avanzada que deberían tener un seguimiento clínico más frecuente, al menos de forma inicial. Si la adhesión es correcta en las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) se considera que no sería necesario efectuar la CVP a las 4 semanas. Los controles biológicos (CVP, poblaciones celulares) se efectuarán al mismo tiempo que los controles clínicos (cada 2-3 meses). Es muy importante valorar la adhesión, la toxicidad y las potenciales interacciones farmacocinéticas del TARV en la primera visita clínica a las 2-4 semanas. Estos aspectos se deben valorar y reforzar en cada control, considerándose en las recomendaciones de la IAS-USA que interrogar acerca de cómo encajan las tomas de la medicación en los hábitos del paciente y qué dosis son las dificultosas en la toma en una forma de valorar la adhesión es mejor que interrogar al paciente únicamente acerca de las dosis olvidadas.

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo («pretratados»)

Los motivos clásicos de cambio de TARV son el fracaso del TARV previo, la intolerancia o la toxicidad aguda y la falta de adhesión. A éstos se han añadido otros motivos en los últimos meses: la posibilidad de iniciar un tratamiento con un régimen más intenso para pasar luego a otro menos potente y más tolerable (estrategia de inducción-mantenimiento); la intensificación de regímenes que no han alcanzado el objetivo de carga viral indetectable o de regímenes subóptimos (doble terapia), aun a pesar de haber llegado a una carga viral indetectable y, por último, la posibilidad de modificar un TARV eficaz en el que está incluido un IP por otro que no incluya este grupo de fármacos, en pacientes que han desarrollado efectos secundarios (dislipemia, lipodistrofia) o en los que el cumplimiento adecuado sea difícil de mantener y que se encuentran en situación de carga viral indetectable (estrategia de simplificación).

Fracaso terapéutico del tratamiento antirretroviral

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. Los criterios para cada uno de estos escenarios se describen más adelante. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los criterios pueden variar según la situación individual de cada paciente.

Factores que influyen en el fracaso terapéutico. Los factores determinantes del fracaso terapéutico dependen del paciente, del fármaco y del virus.

Factores dependientes del paciente. Es el factor más importante. Es de extrema importancia la correcta

cumplimentación del TARV para que se mantenga su eficacia. La adhesión terapéutica constituye un potente predictor de la respuesta tanto en el contexto de ensayos clínicos como en los estudios de cohortes. Por tanto, hemos de intentar facilitar el cumplimiento correcto del tratamiento evitando factores asociados a una mala adhesión como efectos secundarios, pautas inadecuadas (con muchas dosis diarias), fármacos que incluyan muchos comprimidos diarios, pautas que interfieran con la vida normal o que incorporen restricciones alimentarias.

Factores dependientes del fármaco. Dentro de los factores dependientes del fármaco existen dos problemas distintos: los farmacocinéticos y los farmacodinámicos. Desde el punto de vista farmacocinético, cabe destacar los problemas de absorción y de biodisponibilidad como factores que pueden provocar valores plasmáticos inadecuados de determinados fármacos y, eventualmente, ser la razón de su pérdida de eficacia.

Los factores farmacodinámicos se refieren a la alteración en la fosforilización y, por tanto, en la conversión en el fármaco activo de ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa tras la utilización previa de otros fármacos del mismo grupo, como parece ocurrir con la pérdida de eficacia de d4T en pacientes que han recibido previamente zidovudina, aunque esta aparente pérdida de eficacia ha sido puesta en entredicho recientemente.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que pueden concurrir factores de resistencia celular al describirse la existencia de bombas de expulsión de los fármacos antirretrovirales en la membrana celular de los linfocitos y otras células. Se han descrito el MDRP-1 (glucoproteína-P) para los IP y la MDRP-4 para los ANITI. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Factores dependientes del virus. La extraordinaria tasa de replicación viral (10^{10} viriones nuevos al día) explica que en un momento determinado existan en cada paciente multitud de variantes virales, encontrándose en cada sujeto infectado todas las mutaciones posibles del genoma de las enzimas que actúan como dianas de los fármacos antirretrovirales que confieren resistencia a los mismos. Cuando se administra un fármaco antirretroviral se seleccionan aquellos virus que tienen una menor sensibilidad al mismo, llegando éstos a ser con el tiempo la población viral predominante. Esta población se denomina resistente y el fármaco termina perdiendo su eficacia.

Otro factor de fracaso del tratamiento que depende del virus es el difícil acceso de los fármacos a determinados lugares considerados «santuarios» o reservorios, tales como el sistema nervioso central o el tejido linfático,

co, donde el virus conserva su capacidad replicativa a pesar de conseguirse una aparente supresión completa de la replicación viral expresada por una carga viral plasmática indetectable.

Criterios de cambio de tratamiento antirretroviral por fracaso terapéutico. En la mayoría de pacientes se utilizan los criterios virológicos para tomar decisiones de cambio de TARV. En general, en pacientes con fracaso virológico es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible; sin embargo, tanto en las directrices de la BHIVA como en los de la DHHS se hace mención a la actitud de algunos clínicos de mantener el tratamiento si el paciente se mantiene con CVP bajas (< 10.000 copias/ml) y $CD4 > 300$ células/ μ l (BHIVA) o si pasan de una CVP indetectable a CVP entre 50 y 5.000 copias/ml a las 16 semanas (DHHS), debiéndose en estos casos realizar un seguimiento minucioso del paciente. Sin embargo, en la práctica clínica no está clara la actitud a tomar en aquellos enfermos que tienen una CVP baja (20 y 1.000 copias/ml), aunque parece ser que pequeñas elevaciones de la CVP (50-200 copias/ml) no tienen trascendencia. El manejo de estos enfermos debe individualizarse en función de la situación clínica inmunológica de los mismos, del tipo de TARV que estaba recibiendo (fármacos con baja barrera genética), el número de fracasos previos y la disponibilidad de nuevos regímenes terapéuticos. Una consideración añadida es la dificultad técnica con los métodos actuales de realizar tests de resistencia en estos pacientes.

En pacientes con varios fracasos virológicos, con opciones terapéuticas limitadas, el objetivo de alcanzar una CVP indetectable es prácticamente imposible. En estos casos, tanto en las directrices españolas (GESIDA-SPNS) como en las de la DHHS, se considera que puede ser correcto mantener el tratamiento si existe una respuesta virológica parcial, hay una disminución de la CVP mayor de 0,5 logs y si se mantiene una CVP baja aunque el punto de corte elegido por este comité es arbitrario (5.000 copias/ml). Evidentemente, estos criterios de fracaso terapéutico deben ser considerados de forma individual en cada paciente y en estos casos los tests de resistencia pueden ayudar a optimizar al máximo las nuevas opciones terapéuticas. La conjunción de todos estos datos junto con la situación del paciente y las opciones terapéuticas posibles son los elementos en los que se debe basar, finalmente, la decisión de cambio terapéutico.

Con respecto a los criterios inmunológicos, en general, el fracaso inmunológico viene precedido de un fracaso virológico. Ocasionalmente, existen pacientes con CVP indetectable que presentan un descenso de la cifra de los linfocitos $CD4^+$. Como se indica en las guías españolas (GESIDA-SPNS) y de la IAS-USA no se considera el cambio de tratamiento en función únicamente

de la respuesta inmunológica, debiéndose tomar las decisiones de forma individualizada. Está por definir el papel de los inmunomoduladores (p.ej., interleucina-2) en esta situación.

Finalmente, con respecto a los criterios clínicos, en general no está indicado el cambio de TARV si existe una progresión clínica y si ésta no está acompañada de fracaso virológico, lo cual es infrecuente. De cualquier modo, la experiencia en este caso es escasa y este comité no puede dar ninguna recomendación fundada.

Recomendaciones generales de cambio de tratamiento antirretroviral. En este apartado se dan una serie de recomendaciones generales que deben ser aplicadas siempre que un cambio de tratamiento sea necesario (tabla 6).

En primer lugar, si el cambio es por episodios adversos o intolerancia, se puede realizar la sustitución selectiva del fármaco en cuestión, como se indica en las recomendaciones de la IAS-USA; el cambio en estos casos es razonable, aunque son escasos los datos que avalan esta actitud; habría que tener especial precaución y monitorizar al paciente de forma especial en los casos en los que se sustituye un NNITI por otro fármaco de la misma familia cuando se ha producido un exantema.

En segundo lugar, si el cambio obedece a un fracaso terapéutico, debe valorarse la adhesión al TARV, ya que es la principal causa de fracaso y, por tanto, debe conocerse el grado de cumplimiento del paciente antes de ofrecerle nuevas opciones terapéuticas. Debe incluso considerarse –como indican las recomendaciones de la BHIVA– fracaso terapéutico sólo después de haberse

descartado problemas tanto de adhesión como de grados farmacocinéticos subterapéuticos.

En tercer lugar, la realización de un test de resistencia puede ser muy útil para orientar el cambio de TARV ya que permitirá identificar los fármacos a los que el virus es resistente.

En cuarto lugar, si no se puede realizar un test de resistencia se debe usar el mayor número posible de fármacos antirretrovirales y familias nuevas (tabla 6). Esto es posible en el primer o segundo fracaso terapéutico. Sin embargo, a partir del segundo fracaso las opciones son muy limitadas. En estos pacientes, se deben valorar opciones poco conocidas pero que pueden ser útiles conociendo los fármacos usados y las interacciones entre ellos. En estos casos también merece la pena reciclar fármacos ya usados hace tiempo, que pueden ser de nuevo eficaces, aunque lógicamente durante menos tiempo que en el pasado, por la selección rápida de poblaciones virales resistentes ya preexistentes. Aunque el tiempo de eficacia puede ser corto, es posible que sea suficiente para permitir al paciente llegar a otras opciones terapéuticas más novedosas. Estudios recientes han demostrado que en los pacientes avanzados es mejor mantener el TARV que interrumpirlo.

Finalmente, en cualquier caso merece la pena recordar que los fármacos antirretrovirales son limitados en número y en mecanismo de acción, por lo que cada cambio puede comprometer las opciones posteriores. Por esta razón, todos los cambios deben ser llevados a cabo de forma muy sopesada y por personas que tengan experiencia en el manejo del TARV y en la interpretación de los tests de resistencia.

TABLA 6
Posibles regímenes terapéuticos en pacientes con fracaso del régimen antirretroviral previo

| RÉGIMEN PREVIO | RÉGIMEN NUEVO |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ANITI + NFV | 2 ANITI nuevos + IDV; RTV; RTV + SQV; RTV + IDV, 1 NNITI + RTV; 1 NNITI + IDV |
| RTV | 1 NNITI + NFV; NFV + SQV; RTV + SQV |
| IDV | 1 NNITI + NFV; NFV + SQV; RTV + SQV; RTV + IDV |
| SQV | 1 NNITI + IDV; RTV + SQV; RTV + IDV |
| 2 ANITI + 1 NNITI | 1 ANITI nuevo + 1 NNITI + 2 IP nuevos |
| 2 ANITI | 2 ANITI nuevos + 1 IP |
| | 2 ANITI nuevos + 1 NNITI |
| | 2 ANITI nuevos + 1 IP |
| | 2 ANITI nuevos + 2 IP |
| | 1 ANITI nuevo + 1 NNITI + 1 IP |

ANITI: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; NNITI: no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de la proteasa; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; IDV: indinavir; SQV: saquinavir.

Cambio de tratamiento antirretroviral tras primer fracaso con ITI. En este caso existen dos posibilidades: el paciente que está recibiendo doble terapia con ANITI, y aquel que recibe una triple terapia con dos ANITI y un NNITI.

En los pocos pacientes que aún estén recibiendo doble terapia con análogos de nucleósidos y fracasen, la mejor opción es cambiar los dos ANITI y añadir un tercer fármaco. Este tercer fármaco puede ser un NNITI o un IP siguiendo las recomendaciones de la tabla 3. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones: a) recientemente se ha observado que los pacientes que reciben una terapia inicial que incluye estavudina y fracasan pueden haber desarrollado mutaciones que confieren resistencia a la zidovudina, que sería uno de los ANITI alternativos; b) por otra parte, el ensayo ACTG-364 comparó el cambio a dos ANITI nuevos y efavirenz o nelfinavir y objetivó que la eficacia de la rama con efavirenz era superior a la de nelfinavir.

Desde hace unos meses, puede haber pacientes que hayan comenzado un TARV con una triple terapia a base

de dos ANITI y un NNITI, y que ya hayan fracasado. En este caso, el rescate se podría realizar con dos ANITI nuevos y uno/dos IP (tabla 6).

Cambio de tratamiento antirretroviral tras primer fracaso de un régimen que contiene IP. Esto es lo que ocurre con la pauta más habitual de inicio en los últimos años: dos ANITI y un IP. En este caso, el rescate es mucho más problemático ya que estudios recientes indican que las resistencias cruzadas entre los IP aparecen en un porcentaje muy elevado, lo que compromete la eficacia de regímenes posteriores.

Se han desarrollado varias estrategias terapéuticas de rescate tras el fracaso de un régimen en el que se incluye un IP. Por un lado, se pueden cambiar los dos ANITI por dos nuevos ANITI que no tengan resistencia cruzada (p.ej., AZT + ddI por d4T + 3TC o AZT + 3TC por d4T + ddI). Por otro, se ha valorado: *a)* el uso secuencial de IP; *b)* la combinación de dos IP con perfiles farmacocinéticos favorables que produzcan un incremento de sus valores plasmáticos; *c)* la adición de nuevas familias de antirretrovirales (NNITI, nucleótidos) o abacavir, o *d)* el «mega-TARV». Las posibilidades de cambio se resumen en la tabla 6.

Asumiendo que debemos incrementar la potencia del nuevo régimen, con respecto al anterior, para obtener un beneficio similar o superior, la pauta más razonable parece que es introducir dos nuevos ANITI y un no NNITI, aunque en este caso la posibilidad de resistencia cruzada a los ANITI puede comprometer la eficacia inicial y provocar la aparición de resistencias de aparición precoz al NNITI. Un régimen alternativo utilizado en esta situación sería el constituido por dos nuevos ANITI y dos nuevos IP, preferentemente ritonavir/saquinavir o ritonavir/indinavir, teniendo en cuenta el IP usado en el primer TARV y la posible existencia de resistencias cruzadas (p.ej., utilizar de forma secuencial indinavir y ritonavir). Finalmente, otra opción teórica sería la introducción de un nuevo ANITI, un NNITI y dos IP, pero existe poca evidencia científica al respecto. En cualquier caso de fracaso terapéutico, tan importante como la pauta de rescate elegida es el momento en que se realiza el cambio de TARV, y los datos actuales indican que la supresión de la replicación viral será mucho más posible y duradera si el cambio se hace en un momento precoz del fracaso del TARV anterior, con una carga viral baja. En cualquier caso, debe considerarse la realización de un test de resistencias que puede poner de manifiesto los fármacos a los que el virus es resistente, ya que no todo fracaso virológico se asocia al desarrollo de resistencias, especialmente tras el rebote inicial después de un perfecto control virológico, si el virus permanece detectable a bajos valores de CVP tras 12 a 16 semanas de tratamiento, si no detecta resistencias, la posible falta de adhesión al TARV o proble-

mas farmacocinéticos que condicionan valores subterapéuticos de uno o varios de los fármacos administrados.

Cambio de tratamiento antirretroviral tras más de un fracaso terapéutico. El tratamiento tras el fracaso de al menos dos pautas distintas se ha denominado terapia de rescate, aunque probablemente no deba considerarse de la misma forma el rescate tras los dos primeros fracasos que ante fracasos sucesivos. Lógicamente, cuantos más fármacos y familias de fármacos hayan sido usados, más posibilidades de resistencias cruzadas habrá y menores serán las posibilidades de éxito de la nueva terapia. De la misma forma, las expectativas y las exigencias para considerar la eficacia del nuevo régimen deben ser menores. Una nueva familia de fármacos activos frente al VIH que deben tenerse en cuenta en un futuro inmediato en este escenario son los nucleótidos, siendo el tenofovir (BisPOC PMPA) su representante. Este fármaco es un análogo de nucleótidos acídicos monofosfato que al no requerir la fosforilización inicial dependiente de la nucleósido-cinasa celular para ejercer su acción, a diferencia de los ANITI que sí la requieren, puede ampliar su acción sobre distintos grupos celulares como monocitos, macrófagos y células T tanto en reposo como activados y frente a aislados del VIH resistentes a los ANITI. Tenofovir es activo *in vitro* frente a aislados del VIH que presentan mutaciones que confieren resistencia o multiresistencia (Q151M) a los ANITI, a excepción de aislados con la mutación T69S. La posología de tenofovir es de 300 mg/día, en dosis única diaria sin restricción dietética.

Existen múltiples ejemplos recientes de terapias de rescate, que son difíciles de comparar entre sí por la enorme heterogeneidad de la población incluida en cada uno de ellos, los fármacos usados previamente, los parámetros de eficacia utilizados y el tiempo de seguimiento. En general, podemos decir que una terapia de rescate debe incluir al menos dos fármacos nuevos de forma simultánea para poder tener un mínimo éxito y que la elección de la pauta de rescate debe hacerse tras una evaluación completa y sistemática. Una opción utilizada en estos casos es reciclar 6 o más fármacos de las tres familias de antirretrovirales, régimen que tiene una actividad variable a corto plazo, puede tener problemas de interacciones farmacocinéticas, toxicidad y adhesión y un coste elevado. La utilización de un test de resistencias puede simplificar estas opciones terapéuticas. Otra opción de rescate es el uso de la hidroxiurea, fármaco que actúa a través de al menos cuatro mecanismos en la infección por el VIH: inhibe la ribonucleótido-reductasa, con lo que los análogos de nucleósidos (p.ej., ddI) se incorporan con mayor facilidad a la cadena de ADN, estimula la apoptosis, con lo que reduce la cantidad de células infectadas por el VIH, es un inmunomodulador y contribuye a incrementar la fosfo-

rilización. Existen datos que indican que la hidroxiurea puede incrementar la eficacia de regímenes de rescate. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la hidroxiurea produce linfopenia y, en general, no aumenta la cifra de linfocitos CD4⁺, por lo que si se utiliza debería hacerse en pacientes con más de 100 linfocitos CD4⁺/μl.

Como norma general, debemos intentar administrar un régimen con una adecuada eficacia y que su realización sea a la vez asumible por el paciente a largo plazo. Asimismo, debemos recordar que antes de iniciar un régimen de rescate muy complejo es recomendable realizar una evaluación de la adhesión del paciente a anteriores tratamientos y está indicado realizar un test de resistencias para intentar conservar algún fármaco al que el virus permanezca sensible, aunque haya sido utilizado en regímenes que hayan fracasado, e idealmente realizar también estudios de valores terapéuticos de fármacos. Un aspecto importante se refiere al momento en que debemos aplicar una terapia de rescate. En este sentido, los factores que influyen más en el éxito del rescate parecen ser la CVP y el número de mutaciones que se han acumulado en el momento del rescate. Dado que las opciones terapéuticas son limitadas tras el segundo fracaso, la CVP para ser indicativa de fracaso debe ser superior a 5.000 copias/ml en esta situación. Aquellos pacientes con una carga viral detectable pero inferior a 5.000 copias/ml, con un recuento aceptable de linfocitos CD4⁺, no han demostrado progresión clínica a corto plazo y pueden obtener beneficio a largo plazo manteniéndose en el mismo tratamiento. Estos pacientes se beneficiarán más de un cambio a un tratamiento más supresivo cuando puedan acceder a un mayor número de fármacos nuevos. Finalmente, existen datos que sugieren que las cepas virales que acumulan numerosas resistencias a IP y aquellas que oponen resistencia a la lamivudina (en especial la mutación M184V) confieren una menor capacidad replicativa al virus, por lo el empleo de pautas simplificadas que contengan lamivudina e IP podría teóricamente producir una presión selectiva que mantuviese una población viral con una menor capacidad replicativa.

¿Debe suspenderse el tratamiento antirretroviral en los pacientes con múltiples fracasos terapéuticos? En los pacientes con una CVP elevada (> 5.000 copias/ml) y sin opciones válidas de cambio, o aquellos que no quieren realizar una terapia de rescate compleja o que ya han fracasado con ella, se puede plantear la duda de mantenerlos en el TARV que ha fracasado o suspender el tratamiento. Los estudios de interrupción del TARV demuestran que la reaparición de la CVP es muy rápida (2-3 semanas) tanto si el tratamiento es eficaz como si no lo es. En el primer caso, la población viral emergente no tiene resistencias y la reintroducción del TARV es eficaz, volviendo a tener el paciente

una CVP indetectable a las pocas semanas. En el segundo caso, la población viral con resistencias y capacidad replicativa pobre (*fitness*) del paciente con fracaso terapéutico es sustituida por una población viral predominantemente sensible a la mayoría de fármacos y con una mayor capacidad replicativa, que revierte el fenotipo del paciente de resistente a sensible al constituir a las pocas semanas la población mayoritaria). La reintroducción del TARV en estos pacientes origina una reducción transitoria de la CVP hasta que se selecciona de nuevo la población resistente. El problema que existe es que, simultáneamente a la reaparición de la CVP, se produce una disminución importante de la cifra de linfocitos CD4⁺ (aproximadamente 100 células/μl), con lo que estos pacientes que tienen una situación clínica avanzada con una cifra baja de linfocitos CD4⁺ se ponen en riesgo de desarrollar infecciones oportunistas. Por tanto, con estos datos parece mejor mantener el TARV con el fin de evitar un mayor deterioro inmunológico mientras éste no produzca intolerancia o toxicidad.

Modificación del tratamiento antirretroviral sin desarrollo de fracaso o toxicidad previos

Existen al menos cinco situaciones que pueden propiciar cambios terapéuticos sin necesidad de que haya fracaso o toxicidad con el anterior tratamiento: *a)* estrategias de inducción-mantenimiento; *b)* intensificación de un tratamiento parcialmente eficaz; *c)* intensificación de regímenes subóptimos en situación de carga viral plasmática indetectable; *d)* sustitución de regímenes eficaces debida a efectos secundarios, y *e)* simplificación del TARV.

Estrategias de tratamiento antirretroviral de inducción-mantenimiento. Ya se han publicado los datos de al menos tres ensayos que exploran la posibilidad de comenzar el tratamiento con una pauta más intensa para pasar, una vez alcanzado el objetivo de una carga viral indetectable de forma duradera, a otro régimen menos potente y más tolerable. Estos tres ensayos son el TRILEGE, el ACTG 343 y el ADAM. En los tres ensayos se comenzó tratamiento con 3 o 4 fármacos para pasar a una fase de mantenimiento en la que se comparaba la continuación de la pauta de inducción frente a la simplificación de dicha pauta pasando a doble terapia o a monoterapia. En todos los casos, continuar con la terapia de inducción fue significativamente más eficaz.

El hecho de que estos tres ensayos no hayan tenido éxito no significa que tengamos que abandonar esta estrategia de inducción-mantenimiento. Probablemente, los tres ensayos mencionados presenten un diseño poco adecuado: la fase de inducción es corta y con pautas poco intensas, y varios de los grupos de mantenimiento

representan claramente tratamientos subóptimos. Datos recientes indican que la duración de la remisión de la replicación viral se relaciona con la duración de la fase de inducción y con la potencia del régimen terapéutico. Esta misma estrategia debe ser nuevamente explorada con regímenes más intensos y prolongados de inducción, y con tratamientos de mantenimiento más adecuados. Seguramente, en el futuro tendremos otros ejemplos de esta estrategia que aportarán mejores resultados.

Intensificación de un tratamiento parcialmente eficaz. Esta estrategia se refiere a añadir un fármaco a un régimen que ha conseguido una reducción sustancial en la CVP pero que no llega a situarla por debajo del límite de 50 copias/ml. Esta adición permitiría maximizar el beneficio a largo plazo del régimen utilizado. Esta estrategia se basa en datos que sugieren que el valor más bajo de carga viral alcanzado con un tratamiento («nadir») es predictivo de la duración de la respuesta. No obstante, el nuevo fármaco ha de ser añadido antes de que se produzca el rebote de la CVP, ya que de lo contrario la adición de un único fármaco equivaldría a una monoterapia secuencial, contribuyendo a la aparición de resistencias y comprometiendo la eficacia de la pauta. En este caso la monitorización de valores de los fármacos antirretrovirales y la determinación de resistencias ejercen un papel primordial para el correcto manejo de estos pacientes. Si no se detectan resistencias y los valores plasmáticos de alguno de los fármacos es bajo en un paciente con buena adhesión, se debe intensificar el TARV.

Intensificación de un tratamiento antirretroviral subóptimo (dos ANITI) en situación de carga viral plasmática indetectable. Un dilema al que nos enfrentamos hoy día muchos clínicos surge cuando nos encontramos con un paciente que está recibiendo una doble terapia con ANITI y presenta una CVP indetectable. Si el nivel de indetectabilidad se sitúa en 500/200 copias/ml, se debe realizar una determinación con técnicas ultrasensibles. En el caso de que la CV se sitúe entre 50/20 y 500/200 copias/ml, y dado que con este valor de CVP no se pueden efectuar estudios de resistencias, se recomienda sustituir el régimen por una triple terapia, a poder ser con un régimen cuyos componentes sean todos fármacos nuevos. Si la CVP está por debajo de 50/20 copias/ml, parece razonable mantener el tratamiento y monitorizar estrechamente la CVP del paciente. No obstante, existen datos preliminares de estudios recientes que parecen indicar la superioridad de una triple terapia en el tejido linfático, aun en el caso de CVP inferior a 50/20 copias/ml. Estos datos cuestionarían mantener una doble terapia incluso en una situación tan favorable como la descrita.

Sustitución del tratamiento antirretroviral triple eficaz debido a efectos secundarios o a la dificultad en el cumplimiento correcto. Si se conoce el fármaco que causa el efecto secundario y/o dificulta el cumplimiento del TARV, se puede sustituir por otro miembro de la misma familia que no presente antagonismo virológico ni sinergia toxicológica. En la actualidad, existe cada vez más preocupación acerca de los efectos secundarios a medio-largo plazo de los antirretrovirales. Ocupa un lugar preeminente en estos efectos secundarios el síndrome de lipodistrofia (ya se manifiesta como lipoatrofia o lipoacumulación), que puede afectar hasta al 50% de los pacientes que reciben TARV triple con IP a los 10 meses de tratamiento. La toxicidad mitocondrial de los ANITI es otra causa de diversos efectos adversos que posiblemente están aumentando su incidencia por efecto acumulativo. En su mayoría, estos efectos secundarios no obligan a cambiar el régimen terapéutico en pacientes que, por otro lado, están en situación estable. No obstante, es creciente el número de enfermos en los que la alteración de su imagen corporal les reduce de forma significativa su calidad de vida y su capacidad de relación o desarrollan hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia importantes que requieren tratamiento hipolipemiente. La estrategia terapéutica en estos casos no se conoce bien. Este comité considera que se puede contemplar la posibilidad de sustituir el IP por un NNITI (efavirenz o nevirapina) y, en menor medida, un ANITI (abacavir) en el contexto de una triple terapia suficientemente potente para mantener una situación de carga viral indetectable. La eficacia de este cambio en restablecer los cambios físicos o la dislipemia es parcial.

Simplificación del tratamiento antirretroviral eficaz. Existe cada vez una mayor demanda de simplificar el TARV (menos dosis, menos tomas) para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Entre los ANITI, en la actualidad se puede cambiar el AZT y el 3TC por la presentación farmacéutica que asocia ambos fármacos. Sin embargo, el mayor lastre lo tienen los IP por el gran número de pastillas y tomas que se necesitan, en ocasiones en ayunas. Con esta familia de antirretrovirales, se puede cambiar el IP por un NNITI (nevirapina/efavirenz) o un tercer ANITI (abacavir) siguiendo las recomendaciones anteriores. En estos casos, los estudios en pacientes con CVP indetectable han comprobado el mantenimiento de la supresión viral durante al menos 24-48 semanas. Por el contrario, si se quiere mantener el IP, se puede pasar a una terapia de dos IP que incluya ritonavir a dosis bajas, con el fin de mejorar el perfil farmacocinético del segundo IP (indinavir/saquinavir) y poder dar la combinación de IP cada 12 o 24 h sin necesidad de tomarlo en ayunas. Estas combinaciones no se pueden recomendar de forma generalizada ya que su eficacia clínica y su perfil de toxicidad están en estudio.

Profilaxis postexposición

Exposición ocupacional

Estudios prospectivos realizados en personal sanitario han estimado que el riesgo medio de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada es del 0,3%, y tras una exposición de membranas mucosas del 0,09%. Recientemente, los CDC han clasificado los accidentes laborales en función del riesgo de adquisición de la infección (tabla 7). El embarazo no supone ninguna contraindicación de profilaxis si está indicada, teniendo en cuenta las consideraciones previas, y la decisión ha de ser compartida entre el facultativo y la sanitaria afectada.

La utilización de AZT ha demostrado mediante un estudio de casos y controles la reducción del riesgo de infección hasta en un 81%, por lo que se ha aconsejado la utilización de TARV tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan establecer recomendaciones firmes en la pauta, dosis o duración de la administración de fármacos tras una exposición accidental. Sin embargo, sí se sabe que es fundamental para que sea eficaz administrar la profilaxis antes de que hayan transcurrido 6 h desde el accidente. Basándose en los conocimientos actuales de la patogenia de la infección, se recomienda un TARV agresivo que incluya al menos dos ITI que no se hayan administrado al paciente fuente, considerando añadir un IP en caso de riesgo elevado. La duración no ha quedado establecida, pero en principio se considera que puede administrarse durante

un período limitado de tiempo (4 semanas). En un primer documento provisional de recomendaciones sobre la profilaxis antirretroviral en exposiciones accidentales, los CDC recomiendan la administración de AZT/3TC en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de AZT/3TC/indinavir en el caso de accidentes de riesgo elevado; de forma similar, la cuarta edición de recomendaciones del CAC del PNS revisó este tema, estableciendo el empleo de doble o triple terapia en estas circunstancias. Una actualización reciente del documento del CDC mantiene la misma recomendación, incluyendo también al nelfinavir como posible IP a usar en accidentes de alto riesgo. En este sentido, la administración de antirretrovirales de acción directa como los IP o los NNITI probablemente tiene ventajas sobre los ANITI, que requieren ser fosforilizados para ejercer su acción y presumiblemente tendrán una demora en la misma. Por lo que respecta a los NNITI (nevirapina, efavirenz), existe poca experiencia clínica en este caso, aunque teóricamente deberían considerarse en esta situación ya que han prevenido la infección por el VIH en modelos animales (nevirapina en simios), por su rapidez de acción y su potencia. Aunque algunos autores no los consideran en este caso debido a los posibles efectos secundarios inmediatos y la existencia de fármacos alternativos, podrían ser utilizados bajo la supervisión de un experto. Si se sabe o se sospecha que el paciente índice pueda tener una población viral predominante con resistencia a uno o varios de los fármacos a utilizar en la pauta empírica, se deben seleccionar antirretrovirales que no tengan resistencia cruzada con aquellos a los que el paciente índice sea resistente. Esta

TABLA 7
Recomendaciones del CDC de tratamiento antirretroviral (TARV) en accidentes laborales que implican contacto con el VIH

| TIPO DE EXPOSICIÓN | MATERIAL ^a | PROFILAXIS | PAUTA ^b |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|
| Percutánea | Sangre ^c | | |
| | Riesgo muy alto | Recomendar | AZT + 3TC + IDV/NFV |
| | Riesgo alto | Recomendar | AZT + 3TC ± IDV/NFV |
| | Riesgo no alto | Considerar | AZT + 3TC |
| | Líquido que contiene sangre, otros líquidos infecciosos ^d o tejidos | Considerar | AZT + 3TC |
| Membranas mucosas | Otros líquidos corporales | No recomendar | |
| | Sangre | Considerar | AZT + 3TC + IDV/NFV |
| | Líquido que contiene sangre, otros líquidos infecciosos ^e o tejidos | Considerar | AZT + 3TC |
| | Otros líquidos corporales | No recomendar | |
| Piel, alto riesgo ^e | Sangre | Considerar | AZT + 3TC ± IDV/NFV |
| | Líquido que contiene sangre, otros líquidos infecciosos ^e o tejidos | Ofrecer | AZT + 3TC |
| | Otros líquidos corporales | No recomendar | |
| | | | |

^aCualquier exposición a un concentrado de VIH (p. ej., en laboratorios de investigación) debe considerarse una exposición percutánea a sangre de alto riesgo.

^bPauta de tratamiento: AZT 200 mg/8 h; 3TC 150 mg/12 h; IDV 800 mg/8 h; NFV 750 mg/8 h.

^cRiesgo muy alto: accidente con gran volumen de sangre y que contenga altos títulos de VIH. Riesgo alto: accidente con alto volumen de sangre o accidente con sangre que contiene alto título de VIH. Riesgo no alto: ni exposición a alto volumen de sangre ni a sangre con altos títulos de VIH.

^dIncluye semen, secreciones vaginales, LCR, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico.

^eSe consideran exposiciones de riesgo en los cutáneos cuando se trata de líquidos con títulos altos de VIH, contacto prolongado, área extensa, zonas de la piel con integridad alterada.

situación representa otra indicación de la realización de estudios de resistencias en el caso índice sin que se demore la instauración de la profilaxis en el paciente expuesto. Se debe recordar que la intolerancia entre el personal sanitario es relativamente frecuente y que en algunos estudios el indinavir es el fármaco que peor se tolera.

Como norma general, se recomienda la administración precoz de TARV (< 6 h) tras una exposición accidental a sangre u otro fluido que contenga VIH. No existen en la actualidad datos que permitan recomendar una determinada pauta de TARV. Los CDC recomiendan la administración de AZT/3TC en el caso de accidentes de riesgo bajo-moderado o de AZT/3TC/indinavir o nelfinavir en el caso de accidentes de riesgo elevado. Si se sospecha que el caso índice puede tener resistencias a uno o varios de los fármacos a utilizar en la pauta empírica, se debe adecuar el TARV para optimizar la profilaxis.

Dado que es muy importante iniciar el TARV de forma precoz, se recomienda administrar la primera dosis de TARV de forma inmediata y valorar posteriormente con el sanitario expuesto los pros y los contras de este tipo de profilaxis. Por esta misma razón, no debe demorarse el TARV hasta la obtención de los resultados del test de resistencias en los casos en que se realice.

Exposición no ocupacional

El riesgo de transmisión del VIH por un episodio de exposición a una aguja por vía intravenosa se estima en un 0,67%, por exposición percutánea en un 0,4%, por un episodio de exposición sexual insertivo peneano o receptivo anal en un 0,1-0,3%, y por un episodio de exposición sexual receptivo vaginal en un 0,1-0,2%. Basándose en la patogenia de la infección por el VIH y el posible beneficio que pueden tener los fármacos antirretrovirales para prevenir su transmisión, algunos autores defienden el uso de TARV en personas expuestas a través de relaciones sexuales, uso de agujas por vía intravenosa u otras exposiciones no ocupacionales. Sin embargo, en las recomendaciones españolas (GESIDA-SPNS) no se recomienda, en general, el uso de profilaxis en la exposición accidental no ocupacional dada la

ausencia de evidencia de un claro beneficio. Sin embargo, en casos individuales se podría considerar, siempre y cuando se conociera el caso índice (paciente con infección por el VIH conocida), se instaurara en las primeras 6 h, no existiera ninguna contraindicación farmacológica ni evidencia de riesgo continuado de infección por el VIH y se asegurara el seguimiento clínico y analítico del paciente.

Bibliografía recomendada

- Actualizaciones de TARV en Internet: <http://gesidaseimc.com>.
 Actualizaciones de TARV en Internet: <http://www.prous.com/ttmsida>.
 Carpenter C, Cooper D, Fischl M, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the IAS-USA Panel. JAMA 2000; 283: 381-390.
 Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Guidelines for the Management of Health-Care Worker Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: RR-7.
 DHHS Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington, enero de 2000. En: <http://www.hivatis.org>
 DHHS Panel on Clinical Practices for the treatment of HIV infection: guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington, febrero de 2001. En: <http://www.hivatis.org>.
 Gatell JM, Clotet B, Podzamcer D, Miró JM, Mallolas J, editores. Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento (6.ª ed.). Barcelona: Masson-Salvat, 2000.
 Guardiola JM, Soriano V, editores. Tratamiento de la infección por el VIH-sida. Fármacos y combinaciones (3.ª ed.). Barcelona: Ediciones Permanyer, 2000.
 Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L et al, por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y por Consejo Asesor Clínico (CAC) de la Secretaría Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (primera parte). Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 329-351.
 Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J, Clotet B, Gatell JM, Guerra L et al, por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y por Consejo Asesor Clínico (CAC) de la Secretaría Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH en el año 2000 (segunda parte). Enferm Infecc Microbiol Clin 2000; 18: 396-412.
 Pozniak A, Gazzard B, Churchill D, on behalf of the BHIVA Executive Committee. British HIV association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. Londres, enero de 2000. En: <http://www.aidsmap.com>

la profilaxis postexposición accidental.