

## Editorial técnico

### **¿ES LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO EL TRATAMIENTO FRENTE AL VIH?**

*El manejo del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se centra en la supresión viral máxima durante el mayor periodo de tiempo posible, el restablecimiento o conservación de la función inmunológica, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de la morbi-mortalidad relacionados con el VIH (1).*

*Desde los años 80, cuando se describió el primer caso de SIDA en el Morbidity and Mortality Weekly Report (2) hasta la actualidad, ha existido una búsqueda constante de estrategias para mejorar el manejo del paciente con infección VIH (3). La aparición en los años 90 de la terapia antirretroviral de gran eficacia (TARGA, también denominada Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART), junto con la posibilidad de cuantificar de forma rutinaria el RNA viral en plasma con métodos cada vez más sensibles y fiables (determinación de carga viral por técnicas de PCR) y de disponer de test de resistencia farmacológica, han representado un importante avance en el control de la infección por VIH, consiguiendo una reducción significativa de la mortalidad y morbilidad asociada (4,5). Sin embargo, hoy sabemos que no es posible la erradicación del VIH del organismo, que permanece en reservorios en los que continúa su replicación viral y a los que es difícil acceder (6-8), que la TARGA se asocia con una elevada incidencia de efectos adversos afectando incluso hasta el 47% de los pacientes tal como se describe en la cohorte Suiza (9), y que durante la TARGA, la restauración del sistema inmunológico es incompleta, ya que aunque sí existe respuesta inmune frente a determinadas infecciones oportunistas (CMV, Pneumocystis carinii) y el sistema inmunitario es capaz de controlarlas por sí solo sin necesidad de tratamiento, no se ha observado una respuesta específica frente al VIH (6,10).*

*Todas las anteriores limitaciones, junto con la dificultad de conseguir un nivel de adherencia adecuado, el fallo del tratamiento, al elevado coste, o la propia imposibilidad de acceso al TARGA en algunos países, tal como se puso de manifiesto en la 13ª International AIDS Conference en Durban, hacen necesaria la búsqueda de nuevas estrategias.*

*Una de estas estrategias ensayadas es la denominada interrupción estructurada del tratamiento (IET), también llamada interrupción programada o supervisada. La IET consiste básicamente en interrumpir, durante un periodo más o menos prolongado de tiempo, el tratamiento antirretroviral. El punto de partida de las teorías sobre IET fue el paciente Berlín (11); se trataba de un paciente en primoinfección, con viremia elevada, en el que se observó que tras repetidas interrupciones del tratamiento antirretroviral por problemas de infección aguda concomitante (epididimitis, hepatitis A), la viremia no aumentaba. Se planteó entonces la hipótesis de que en fases tempranas, la inmunidad conservada era capaz de controlar la replicación viral, una vez que el tratamiento frente al HIV se interrumpía.*

*Desde aquel momento, la IET se ha evaluado en 3 escenarios diferentes: pacientes con viremias controladas (por debajo de los límites de detección): a) infección aguda; b) infección crónica; y c) pacientes con fallo de tratamiento, viremias no controladas, y virus multirresistentes. La razón de instaurar la IET es diferente según el escenario en el que se aplique: como método de autoinmunización y mejor control inmunológico del VIH, como método para permitir un menor tiempo total de tratamiento antirretroviral, y como método de terapia de rescate.*

*El objetivo de la IET como autoinmunización es conseguir, permitiendo un rebrote de la viremia, estimular o preservar la respuesta inmunológica específica mediada por linfocitos T CD4 helper y linfocitos T CD8 citotóxicos frente al HIV. Esta estrategia se ha estudiado en pacientes en los que el TARGA se ha instaurado en la infección aguda y en la infección crónica (12-18).*

*En los estudios llevados a cabo hasta el momento, se ha observado una mayor respuesta inmunológica en pacientes con infección aguda a los que se ha sometido a IET que en pacientes con infección crónica, debido probablemente a que en la infección crónica los linfocitos CD4 no están tan conservados, y existe una mayor diversidad viral (19) (de cepas o quasiespecies), que obliga a respuestas inmunológicas específicas para cada una de ellas.*

*La IET para reducir el tiempo de exposición al TARGA, se ha evaluado en todos los escenarios. El objetivo de esta estrategia es reducir la toxicidad que se produce a largo plazo, permitir a los pacientes un descanso terapéutico y una disminución de la fatiga propia del tratamiento. Incluso con periodos de interrupción breves, se han observado mejoría en los niveles de colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos (20).*

*Como terapia de rescate la IET se ha evaluado en pacientes que han desarrollado resistencia farmacológica y que presentan fallo virológico. La hipótesis en este escenario es que al interrumpir el tratamiento antirretroviral se permite el desarrollo de las cepas de virus sensible al tratamiento antirretroviral (cepa salvaje), para que al reinstaurar el TARGA, éste sea eficaz. Algunos estudios han demostrado la desaparición de cepas de virus resistentes, aunque no se ha observado en todos los pacientes, ni de forma completa, ya que persiste la resistencia a algunos fármacos (21,22). Parece ser que la reversión del genotipo viral se produce sobre todo en las mutaciones asociadas a inhibidores de proteasa y a inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleosídicos (23).*

*En cuanto a los riesgos potenciales derivados de la IET se han descrito aumento de la viremia y disminución del recuento de linfocitos CD4, además de un posible aumento en la transmisión del VIH, emergencia de resistencias farmacológicas, (24) sin olvidar el impacto psicológico que la IET podría producir en los pacientes (25).*

*Aunque los estudios sobre IET han permitido un mejor entendimiento de la patogenia del VIH, así como plantear nuevas hipótesis sobre la inmunidad específica frente al VIH, esta estrategia no puede recomendarse en todos los pacientes en la*

*práctica clínica habitual debido a sus limitaciones: son estudios en su mayoría diseñados sin grupo control, no aleatorizados, con un número reducido de pacientes; los pacientes estudiados presentaban una gran variabilidad en cuanto a carga viral inicial, tiempo de viremia controlada, TARGA utilizada, tiempo de TARGA, duración de los periodos de interrupción, número de interrupciones, criterio para reiniciar el TARGA, endpoints planteados,...*

*En el momento actual, esta estrategia sólo debería llevarse a cabo en pacientes en el marco de ensayos clínicos con un diseño adecuado que nos permitieran responder a preguntas como: ¿qué pacientes se beneficiarán de esta estrategia?, ¿cuándo instaurarla?, ¿habrá que reiniciar el TARGA, y cuándo?, ¿qué TARGA reiniciar?, ¿cuál será la actitud del paciente ante este nuevo concepto?, ¿hablaremos de control virológico, tal como lo hemos entendido hasta ahora?, ¿qué beneficios aportará esta intervención con respecto a la no intervención en resultados de salud?, ¿hasta qué punto se facilita la repoblación viral en los santuarios?, ¿se favorece la aparición de cepas resistentes?, y ¿qué factores predecirán el control de la viremia tras la IET?*

*Cuando haya respuesta a todas estas preguntas, sería interesante el establecimiento de programas para identificar pacientes en fases tempranas de la infección, con la esperanza de conseguir los mejores resultados en salud posibles.*

*Nos encontramos en el inicio de una nueva y esperanzadora década...*

B. Martínez Sánchez, E. Pascual Jiménez\*

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona. \*Hospital Comarcal de Palamós. Girona

## Bibliografía

1. US Department of Health and Human services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Washington, DC. DHHS; August 13, 2001. Publicado en: <http://hivatis.org/trtgdlins.html>.
2. Pneumocystis Pneumonia- Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250-2.
3. Kent A, Sepkowitz. AIDS. The first 20 years. N Engl J Med 2001; 344: 1764-72.
4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1998; 338: 853-60.
5. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. Lancet 2000; 356: 291-6.
6. D'Aquila R, Walker B. Exploring the benefits and limits of highly active antiretroviral Therapy. JAMA 1999; 282: 1668-9.
7. Dornadula G, Zhang H, VanUitert B, et al. Residual HIV-1 RNA in blood plasma of patients taking suppressive highly active antiretroviral Therapy. JAMA 1999; 282: 1627-32.

8. Siliciano R. Viral reservoirs and ongoing virus replication in patients on HAART: implications for clinical management. Abstract L5 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 2001.
9. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. Prevalence of adverse events associate with potent antiretroviral treatment. Swiss HIV cohort study *Lancet* 2001; 358: 1322-7.
10. Deayton J, Mocroft A, Wilson P, et al. Loss of cytomegalovirus (CMV) viraemia following highly active anti-retroviral therapy in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS* 1999; 13: 1203-6.
11. Lisziewicz J, Rosenberg E, Lieberman J, et al. Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1683-4.
12. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, et al. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407: 523-6.
13. Walker B. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Session 37. Chicago, 2001.
14. Girard PM, Schneider V, Dehé A, et al. Treatment interruption after one year of triple nucleoside analogue therapy for primary HIV infection. *AIDS* 2001; 15: 275-87.
15. Ruiz L, Carcelain G, Martínez-Picado J, et al. HIV dynamics and T-cell immunity after three structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: F19-F27.
16. Fagard C, Lebraz M, Gunthard H, et al. SSITT: a prospective trial of strategic treatment interruptions in 128 patients. 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 357. Chicago, 2001.
17. García F, Plana M, Ortiz GM, et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: F29-F40.
18. Ruiz L, Martínez-Picado J, Romeu J, et al. Structured treatment interruption in chronically HIV-1 infected patients after long-term viral suppression. *AIDS* 2000; 14: 397-403.
19. Altfeld M, Rosenberg ES, Shankarappa R, et al. Cellular immune responses and viral diversity in individuals treated during acute and early HIV-1 infection. *J Exp Med* 2001; 193: 169-80.
20. Hatano H, Miller K, Yoder Ch, et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 1935-42.
21. Miller V, Sabin C, Hertogs K, et al. Antiretroviral treatment interruptions in patients with treatment failure: analysis from de Frankfurt HIV cohort. 3rd International workshop on salvage therapy for HIV infection. Abstract 25. Chicago, 2000.
22. Deeks SG, Wrin T, Hoh R, et al. Virologic and immunologic evaluation of structured treatment interruptions in patients experiencing long-term virologic failure. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract LB10. San Francisco, 2000.
23. Celaugerre C, Valantin MA, Mouroux M, et al. Re-occurrence of HIV-1 drug mutations after re-initiation following interruption in patients with multiple treatment failure. *AIDS* 2001; 15: 2189-98.
24. Bonhoeffer S, Remiszewski M, Ortiz G, et al. Risk and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2313-22.
25. Tuldrà A, Fumaz C, Ferrer MJ, et al. Psychological impact of structured treatment interruptions in patients with prolonged undetectable HIV-1 viral loads. *AIDS* 2001; 15: 1904-6.