

# **Utilización de los nuevos fármacos en el tratamiento antirretroviral**

**Informe elaborado por Antonio Rivero Román  
Jefe Sección de Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Avda Menéndez Pidal s/n  
14004 Córdoba  
Email: [ariveror@gmail.com](mailto:ariveror@gmail.com)**

**APROBADO POR LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA  
DEL HOSPITAL REINA SOFIA  
Fecha : 27 Noviembre 2008 (Acta 263/08)**

## **1.- INTRODUCCION**

El pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH han mejorado de forma espectacular en la última década merced al gran avance experimentado en tratamiento antirretroviral. Por ello, en la actualidad una gran proporción de pacientes infectados por el VIH en países desarrollados, permanece asintomáticos, con buena situación inmunológica y con replicación viral suprimida (1). Sin embargo otros pacientes infectados por el VIH se encuentran en situación de fracaso al tratamiento y con viremia detectable producida por cepas de VIH multiresistentes a los fármacos antirretrovirales. Hasta hace poco tiempo el tratamiento de rescate de estos pacientes tenía escasa perspectiva de éxito (2,3). Esta situación se complicaba además porque el mantenimiento de un régimen de TAR no supresor favorecía el desarrollo de nuevas mutaciones de resistencia, lo que comprometía, aun más, las futuras opciones de rescate (4-6). Dadas estas dificultades los objetivos terapéuticos en estos pacientes no podían ser mas que mantener el tratamiento antirretroviral pese a no ser supresor, para disminuir la capacidad replicativa del VIH, evitar el rápido deterioro de la situación inmunológica y disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad. Afortunadamente este panorama ha cambiado en los últimos años, por la aparición de nuevos fármacos pertenecientes a nuevas familias de antirretrovirales como enfuvirtida, maraviroc y raltegravir, o pertenecientes a una nueva generación de fármacos de familias ya existentes, como etravirina, tipranavir y darunavir. La disponibilidad de estos nuevos fármacos ha permitido construir regímenes con altas posibilidades de éxito para el tratamiento de pacientes con cepas de VIH multiresistentes. Ello ha permitido que el objetivo terapéutico en estos pacientes haya cambiado de ser tan conservador como anteriormente describimos, a ser tan ambicioso como lo es en terapia antirretroviral de inicio, es decir, lograr la supresión completa de la replicación viral (7,8).

En este documento analizaremos el tratamiento de rescate de la infección por el VIH desde esta nueva perspectiva y el papel de los nuevos fármacos antirretrovirales en terapia de rescate.

## **2.- DEFINICIÓN DE FRACASO TERAPÉUTICO**

Se entiende por tratamiento antirretroviral (TAR) de rescate a aquel TAR que viene a sustituir a un TAR previo que ha fracasado. Por ello resulta obligado definir previamente el concepto de fracaso terapéutico. Podemos asumir que un TAR es eficaz si mantiene al paciente infectado por el VIH asintomático y libre de eventos oportunistas, si logra revertir o evitar el deterioro inmunitario y si consigue suprimir la replicación del VIH. Por tanto todo tratamiento antirretroviral que no consiga alcanzar estos tres objetivos se considera que ha fracasado (7,8). Por ello el fracaso terapéutico va a estar definido por criterios clínicos,

inmunológicos y/o virológicos. Así se pueden distinguir 3 formas diferentes de fracaso terapéutico (Tabla 1):

**Fracaso Clínico.** El fracaso clínico viene definido por la aparición o recidiva de eventos oportunistas tres meses después de iniciado el TAR, a pesar de una correcta realización del mismo y con exclusión del síndrome de reconstitución inmune.

**Fracaso inmunológico.** El fracaso inmunológico viene definido por la ausencia de respuesta inmunológica (aumento de más 25-50 células/mm<sup>3</sup> el primer año) al TAR o por la pérdida de la respuesta (disminución de las cifras de linfocitos CD4+ por debajo de las cifras basales). En la mayoría de las ocasiones el fracaso inmunológico suele ir precedido de un fracaso virológico. Sin embargo algunos pacientes con supresión completa de la replicación viral presentan permanentemente un número bajo de linfocitos CD4+. Estos pacientes con cifras persistentemente bajas de linfocitos CD4+ presentan un mayor riesgo de desarrollar eventos relacionados o no con el VIH.

**Fracaso virológico.** El objetivo del TAR es conseguir la supresión de la replicación del VIH y conseguir una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL. El dintel de 50 copias/mL de carga viral para definir el fracaso virológico ha sido elegido porque se ha comprobado que es una cifra con la que no se seleccionan mutaciones de resistencia y con la que la duración de la respuesta virológica es mayor, respecto a aquellos pacientes que mantienen cargas virales plasmáticas entre 20 y 500 copias/mL. Por ello el fracaso virológico se define por la ausencia de supresión completa de la replicación viral a las 24 semanas de tratamiento o por la aparición de una carga viral detectable repetida después de una supresión inicial (7,8).

### **3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL FRACASO TERAPÉUTICO**

Los factores que influyen en el fracaso del TARV pueden depender del propio paciente, de los fármacos usados y del propio virus (7,8).

Entre los factores que dependen del paciente, el más importante y el que mayor influencia tiene en el desarrollo de un fracaso terapéutico es la adherencia al tratamiento (9). Si se detecta un fracaso virológico en el que el estudio de resistencias genotípicas no muestre la presencia de mutaciones de resistencia, debe valorarse la falta de adherencia como causa más probable del fracaso. En este sentido, siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de que las mutaciones de resistencias en poblaciones virales minoritarias puedan no detectarse en las pruebas convencionales.

Entre los factores que dependen de los fármacos utilizados hay que tener en cuenta la potencia del régimen empleado, la dosis del mismo y la existencia de interacciones farmacológicas o problemas de malabsorción que puedan tener como consecuencia la existencia de niveles plasmáticos inadecuados del fármaco.

Entre los factores que dependen del propio VIH, el más importante es el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales utilizados. La resistencia a los fármacos antirretrovirales puede ser transmitida entre personas, de modo que un paciente sin tratamiento antirretroviral previo puede haber sido infectado por virus resistente a uno o varios fármacos antirretrovirales (10). En estos casos iniciar un TAR sin la realización previa de estudios genotípicos de resistencia, asumiendo que el paciente se encuentra infectado por una cepa *wild-type* del VIH, puede suponer el fracaso del TAR iniciado (7,8,11).

#### **4.- MANEJO DEL FRACASO TERAPEUTICO (Tabla 2)**

##### **4.1.- FRACASO CLÍNICO E INMUNOLÓGICO**

En la práctica clínica, los fracasos inmunológico y clínico son menos importantes que el fracaso virológico, aunque resultan muy relevantes en aquellos pacientes en los que no es posible alcanzar la supresión viral completa. El fracaso inmunológico con viremia suprimida se asocia con frecuencia a recuentos bajos de de CD4+ ( $< 200 /\text{mm}^3$ ) al inicio del TAR, a edad avanzada, a coinfección por virus hepatotropos no tratada, y a otras comorbilidades graves como las neoplasias, determinados fármacos como el interferón, la prednisona, el AZT, la combinación tenofovir mas didanosina, la activación inmune persistente y la pérdida de potencial regenerativo del sistema inmune (12). No hay consenso sobre cómo tratar el fracaso inmunológico. Aunque haya respuesta discordante, un paciente que experimenta una supresión máxima de la replicación viral no necesariamente está fracasando a la terapia porque tenga un recuento bajo de células CD4+ o aparezcan nuevos eventos clínicos asociados al VIH. El fracaso clínico con viremia suprimida y adecuada respuesta inmunológica no precisa un cambio en el TAR, pues es improbable que un régimen diferente hubiese provocado un resultado distinto. Una excepción sería el caso de pacientes tratados con zidovudina con supresión medular debida al fármaco y el consiguiente bajo recuento de células CD4+. Parece razonable centrar los esfuerzos en pacientes con recuentos de CD4+  $< 200$  células/ $\text{mm}^3$  y, si es posible, modificar los factores asociados descritos previamente. En caso de fracaso inmunológico no se recomienda intensificar el tratamiento con un cuarto fármaco antirretroviral adicional o mediante el uso de terapias inmunológicas como la interleucina-2 ya que ambas estrategias no han demostrado ser eficaces en mejorar la respuesta inmunológica. Tampoco, en estos casos, se puede recomendar cambiar un régimen basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) por otro basado en inhibidores de la proteasa (IP), pues los beneficios de este cambio tampoco han sido probados (8,9).

## **4.2.- FRACASO VIROLÓGICO**

### **4.2.1.- Incidencia, causas y características**

Como hemos comentado con anterioridad el fracaso virológico viene definido por la ausencia de supresión completa de la replicación viral a las 24 semanas de tratamiento o en los casos en los que tras haber conseguido suprimir la carga viral del VIH ésta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas (7,8).

La incidencia de fracaso virológico, sus causas y el perfil de mutaciones de resistencia asociado al mismo han ido cambiando desde el inicio de TAR. En sus primeros años el TAR se basaba en el uso de combinaciones de Inhibidores de la transcriptasa análogos de los nucleosidos (ITIAN) e IP no potenciados. Estas combinaciones incluían fármacos como indinavir, ritonavir a dosis plenas, saquinavir, nelfinavir, estavudina y zidovudina, que hacía muy complejas y tóxicas las pautas de tratamiento. Además en muchas ocasiones estos pacientes que iniciaban TAR habían sido tratados previamente con monoterapia ó biterapia basadas en ITIAN, lo que incrementaba las posibilidades de fracaso. Por todas estas razones en estos años el fracaso virológico del primer tratamiento a las 48 semanas de iniciado el mismo era frecuente y entre sus causas se encontraban la mala tolerancia al mismo, la mala adherencia debida a su complejidad, la existencia de mutaciones de resistencias por terapias subóptimas previas y la menor potencia de las asociaciones respecto a las actuales. En este tiempo las mutaciones de resistencia mas frecuentes asociadas al fracaso virológico de un TAR eran las mutaciones a análogos de la timidina (TAMs) y las mutaciones a los IP.

En la actualidad con las nuevas estrategias de TAR de inicio basadas en asociaciones de ITIAN no timidínicos con ITINN o IP potenciados con ritonavir (IP/r), mediante la utilización de pautas sencillas y menos tóxicas, la incidencia del fracaso al primer TAR han disminuido sustancialmente. Además la preferencia a utilizar pautas que combinan ITIAN no timidínicos y ITINN o IP/r ha supuesto un cambio en el perfil de mutaciones de resistencia seleccionadas en el primer fracaso virológico, con una sensible disminución de TAMs y de las mutaciones a IP y un incremento de las mutaciones a ITINN y de mutaciones asociadas al uso de lamivudina/emtricitabina, tenofovir o abacavir como la K65R, la L74V y la M184V.

### **4.2.2.- Fracaso Virológico: Manejo**

En caso de fracaso virológico, lo ideal es diseñar un régimen con al menos tres fármacos antirretrovirales activos, seleccionados en base a los datos de la exposición farmacológica previa del paciente, del estudio genotípico de resistencias a los antirretrovirales y de la disponibilidad nuevas familias de fármacos (7,8).

El cambio de un TAR por fracaso virológico debe realizarse lo más precozmente posible tanto para evitar el mantenimiento de la replicación viral y el consiguiente deterioro

inmunológico, como para evitar el desarrollo de nuevas mutaciones de resistencia que puedan dificultar el tratamiento de rescate. Ante cualquier fracaso virológico, se debe realizar un estudio de resistencias genotípicas, mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o durante las cuatro semanas siguientes a su suspensión. Además se deben analizar las causas que puedan haber motivado el fracaso al tratamiento, especialmente la incorrecta adherencia al mismo y la existencia de interacciones medicamentosas. Es importante tener en cuenta los resultados de estudios de resistencias genotípicas que puedan haber sido realizados previamente al paciente ya que pueden demostrar la existencia de mutaciones de resistencia no puestas en evidencia en el estudio reciente. Por último es imprescindible antes de construir el nuevo régimen tener un conocimiento completo de la historia farmacológica y de las posibles toxicidades que haya presentado el paciente ante fármacos antirretrovirales utilizados previamente.

#### **5.- ELEVACIONES TRANSITORIAS DE LA CARGA VIRAL PLASMÁTICA DEL VIH (LOS BLIPS)**

En algunos pacientes con carga viral plasmática del VIH suprimida se han observado ocasionalmente rebotes de viremia de bajo nivel (entre 50 y 500 copias/mL) que de forma espontánea se resuelven volviendo la carga viral a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. A estos episodios se les conocen con el nombre de *blips*. La patogenia de los *blips* no está clara y se ha sugerido que podrían estar relacionados con la activación inmune provocada por el estímulo de infecciones intercurrentes sobre las células infectadas en reservorios virales que condicionarían la con aparición transitoria de una viremia de bajo grado. La mayoría de estudios no relacionan la existencia de *blips* con el desarrollo de fracaso virológico. Por ello una elevación transitoria y de bajo nivel de la carga viral ("*blips*") no obligan a cambiar el TAR. Sin embargo, la persistencia de una viremia por encima de 50 copias/mL en dos determinaciones sucesivas se debe considerar fracaso virológico y obliga a estudiar las causas del mismo y a emprender las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias para corregirlo (7,8).

#### **6.- ESTRATEGIAS INICIALES ANTE UN FRACASO DEL TRATAMIENTO (TABLA 3)**

Ante un paciente con fracaso terapéutico, la estrategia prioritaria es determinar la razón del mismo, ya que de ello dependerá el abordaje de cada caso. En primer lugar se debe preguntar a los pacientes acerca de su adherencia al tratamiento, explicándoles claramente la relación entre adherencia, fracaso del tratamiento y desarrollo de resistencias. No debemos olvidar que la falta de adherencia al tratamiento es la causa más frecuente de fracaso del mismo. Por otro lado, los efectos secundarios y la toxicidad de los fármacos antirretrovirales pueden reducir adherencia al tratamiento y conducir al fracaso del mismo. En

estos casos es importante identificar el fármaco responsable y sustituirlo por otro de similar o mayor potencia y con un perfil de seguridad distinto. Los pacientes con buen cumplimiento terapéutico pueden fracasar al tratamiento debido a no lograr niveles adecuados de fármacos. En estos casos es importante poner de manifiesto la pauta cronológica de la toma de cada dosis, la forma de administración de las mismas (con o sin comidas), y la utilización de medicaciones concomitantes, incluyendo terapias complementarias y suplementos naturales, que pudieran interaccionar con los fármacos antirretrovirales. Por otro lado la existencia de vómitos y/o diarrea, a veces secundaria al propio TAR, pueden disminuir la absorción del fármaco e impedir que se consigan niveles adecuados de fármacos. Los pacientes que reciben tratamiento con IPs no potenciados con ritonavir pueden beneficiarse de una potenciación farmacocinética con dosis bajas de ritonavir, que puede incrementar los niveles del IP y prolongar la vida media de los mismos. Finalmente debemos considerar la posibilidad de que el fracaso terapéutico puede ser causado por desarrollo de resistencia del VIH al régimen de tratamiento que el paciente se encuentra recibiendo. En estos casos el estudio genotípico de mutaciones de resistencia pondrá confirmará la sospecha y dirigirá la elección de la terapia de rescate. En estos casos se deberá determinar el tropismo del VIH, dado que fármacos como Maraviroc solo son activos frente a virus con tropismo CCR5.

## **7.- OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE**

Desde los primeros ensayos clínicos que evaluaron la eficacia del tratamiento de rescate se pusieron de manifiesto factores asociados a mayor probabilidad de eficacia virológica del tratamiento de rescate, estos son recuento de linfocitos CD4  $\geq 100$  células/ $\mu$ L, carga viral plasmática inferior a 5  $\log_{10}$ , haber recibido  $\leq 10$  fármacos antirretrovirales previos y disponer de al menos 2 fármacos activos en el nuevo régimen de tratamiento.

La disponibilidad reciente de 4 nuevos fármacos pertenecientes a nuevas (raltegravir, maraviroc) o a viejas (darunavir, etravirina) familias de fármacos antirretrovirales, y de permite en la mayoría de los pacientes con fracaso terapéutico construir un tratamiento de rescate en la que se pueda disponer de 3 fármacos activos (13-20). Por ese motivo el objetivo del tratamiento de rescate en la mayoría de pacientes con fracaso terapéutico será conseguir de nuevo la máxima supresión de la replicación viral (<50 copias/mL). Para ello se debe construir un nuevo régimen con dos o tres fármacos plenamente activos en el que se podrá contar además con otros fármacos ya utilizados pero que conserven actividad según el estudio de resistencias genotípicos y sean bien tolerados. Es importante tener en cuenta que no se debe retrasar el cambio de TAR después de un fracaso, ya que todo retraso implica una mayor posibilidad de desarrollo de nuevas mutaciones de resistencia y reduce por tanto las posibilidades de éxito del nuevo régimen.

Algunas estrategias pueden resultar de utilidad para conseguir el objetivo de supresión máxima de la replicación viral. 1.- Facilitar la adherencia al TAR. El TARV nuevo debe ser bien tolerado y lo mas cómodo posible. 2.- Pruebas de resistencia. La realización de una prueba de resistencia genotípica en cada fracaso, optimiza la elección del nuevo tratamiento. 3.- Índice ponderado (*score*) de resistencia genotípica a IP. La interpretación de las pruebas genotípicas a IP a veces resulta muy dificultosa. En la actualidad se han desarrollado *scores* que definen la sensibilidad a los IP potenciados mas utilizados en terapia de rescate (ATV/r, SQV/r, LPV/r, DRV/r y TPV/r). Estos *scores* puntúan cada una de las mutaciones y finalmente se obtiene un resultado que indica la mayor o menor susceptibilidad al fármaco. 4.- Cociente inhibitorio genotípico. El cociente inhibitorio genotípico se considera un marcador predictivo de respuesta a un IP. Se obtiene del cociente entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el número de mutaciones en el gen de la proteasa. 5.- Pruebas de resistencia con mayor sensibilidad. En la actualidad se encuentran en investigación metodologías que permiten conocer el papel que juegan en el fracaso virológico las variantes virales minoritarias con mutaciones de resistencia (especialmente a ITINN) y que están presentes antes del inicio del tratamiento pero no han sido detectadas por las pruebas de resistencia convencionales. 6.- Monitorización plasmática de fármacos que en la actualidad tiene escasa utilidad clínica.

Por último hay que tener en cuenta que, incluso en este escenario de alta disponibilidad de nuevos fármacos puede haber otros pacientes multitratados y con múltiples resistencias en los que resulta imposible construir un tratamiento de rescate con 2-3 fármacos activos y en los que conseguir la supresión virológica completa sea difícil. En estos pacientes el objetivo del TAR de rescate debe ser preservar la función inmune y prevenir la progresión clínica.

## **8.- ESCENARIOS DE TERAPIA DE RESCATE**

### **8.1.- TRATAMIENTO DE RESCATE PRECOZ**

En este escenario el objetivo terapéutico debe ser siempre conseguir de nuevo la máxima replicación viral. Como hemos comentado anteriormente el cambio del TAR que ha fracasado no debe retrasarse para evitar el acúmulo de mutaciones. Con los fármacos antiretrovirales disponibles resulta sencillo diseñar un TAR de rescate con alta probabilidad de éxito, cuyo diseño siempre debe estar basado en una prueba de resistencias genotípicas.

### **8.2.- TRATAMIENTO DE RESCATE AVANZADO**

En este escenario la mayoría de los enfermos han experimentado fracaso con las tres familias de fármacos antiretrovirales más utilizados: ITIAN, ITINN e IP. Sin embargo, en los estudios genotípicos, pueden existir fármacos de estas familias que conservan actividad frente al VIH. Existen numerosos ensayos clínicos que han comparado la eficacia de

diferentes estrategias de rescate en este escenario. En todos ellos se han utilizado enfuvirtide, IP/r (darunavir o tipranavir) o ITINN (etravirina) de nueva generación o nuevas familias de fármacos (Raltegravir ó Maraviroc). Estos estudios no pueden ser comparables entre sí por la heterogeneidad de la población incluido en el estudio y el tipo de terapia optimizada utilizada (13-20).

### **8.3.- PACIENTES SIN FÁRMACOS ACTIVOS DISPONIBLE Y MÚLTIPLES FRACASOS TERAPÉUTICOS: SUSPENSIÓN DEL TAR VERSUS TAR NO SUPRESOR**

La interrupción del tratamiento en pacientes multirresistentes se planteó ante la hipótesis de que la reaparición de la cepa *wild type* del VIH permitiría una mejor respuesta tras la reintroducción del tratamiento. En los ensayos clínicos realizados para evaluar esta estrategia se puso en evidencia que en los grupos de pacientes randomizados a interrumpir el tratamiento se producía un descenso importante del número de linfocitos CD4+ durante la interrupción del TAR. Este deterioro inmunológico y clínico entre pacientes que interrumpieron el tratamiento obligó a suspender los ensayos clínicos. Por tanto en este escenario la interrupción del tratamiento es una estrategia no recomendado y que debe evitarse. En este escenario diversos estudios han demostrado los efectos beneficiosos de mantener un tratamiento no supresor ya que reduce el desarrollo de enfermedades oportunistas y el deterioro inmunológico. En este escenario se ha especulado con el posible papel que podría llegar a tener maraviroc en la recuperación inmunológica al margen de su eficacia virológica. Por tanto el tratamiento de un paciente con escasas opciones terapéuticas puede ser un tratamiento no supresor. Este tratamiento debe ser lo más cómodo posible, poco tóxico y debe conseguir que disminuya la capacidad replicativa del virus. Este objetivo parece conseguirse manteniendo en el esquema del tratamiento los ITIAN, especialmente 3TC o FTC ya que la mutación M184V compromete la capacidad replicativa del VIH (21).

## **9.- USO RACIONAL DE FARMACOS ANTIRETROVIRALES EN TERAPIA DE RESCATE**

Las posibilidades que emanan de la disponibilidad de múltiples fármacos antirretrovirales activos en terapia de rescate, hacen deseable el empleo de estrategias cuyo objetivo sea el uso racional de los mismos. Sin embargo en una situación que ofrece múltiples posibilidades de escenarios diferentes resulta imposible protocolizar el uso general de fármacos. Sin embargo es posible plantear unas líneas maestras sobre las que planificar un uso eficiente del tratamiento.

Punto 1: En la actualidad el empleo de nuevos fármacos como maraviroc, raltegravir, etravirina y darunavir debe estar restringido a pacientes pretratados, especialmente en tratamiento de rescate.

Punto 2: La construcción de todo tratamiento de rescate a un tratamiento antirretroviral que ha fracasado estará guiado por la realización de un test de resistencia genotípicas que junto a la historia de tratamiento antirretroviral será el elemento clave por el que se identificarán fármacos activos.

Punto 3: El test de tropismo del VIH será necesario para identificar si Maraviroc es un fármaco activo y por tanto utilizable en tratamiento de rescate.

Punto 4: El régimen de rescate debe estar constituido por al menos 3 fármacos activos.

Punto 5: En caso de identificar mas de 3 fármacos activos, se deberá preferir el uso de regímenes que no contengan Enfuvirtide.

Punto 6: Entre los inhibidores de la proteasa siempre que sea posible se utilizará darunavir antes que Tipranavir.

Punto 7: El uso de Etravirina estará restringido para el tratamiento de pacientes con cepas de VIH resistentes al resto de fármacos de la familia de los ITINN (efavirenz y nevirapina) en los que se demuestre en un test de resistencia genotípica ausencia de mutaciones de resistencia a Etravirina.

Punto 8: El uso de Maraviroc, salvo situaciones muy especiales que tendrán que ser autorizadas por el Jefe de Sección, estará restringido al tratamiento de rescate en pacientes infectados por virus CCR5-tropics.

Punto 9: Siempre que sea posible se priorizará el uso de Maraviroc sobre otras alternativas.

Punto 10: El mejor tratamiento de rescate es aquel cuyo uso sea más eficiente. En la situación actual de tratamiento consideramos que el orden de fármacos de menor a mayor eficiencia en el escenario teórico de una cepa de VIH sensible a todos ellos sería Enfuvirtide, Tipranavir, Etravirina, Raltegravir, Darunavir y Maraviroc.

## 10.- CONCLUSIONES

En la actualidad disponemos de un arsenal terapéutico para la infección por el VIH sin precedentes en la historia del TAR, con la incorporación al mismo de un importante número de nuevos fármacos. La mayoría de estos pertenecen a nuevas familias de fármacos o a nuevas generaciones de viejas familias, y tienen en común su actividad frente a cepas de VIH resistentes a los fármacos convencionales. En este escenario el objetivo de un tratamiento de rescate en el paciente multitratado debe ser el mismo que para el paciente *naïve*, es decir conseguir suprimir de forma máxima y mantenida la replicación del VIH (< 50 copias/mL). El TAR que va a sustituir a un TAR que ha fracasado debe contener 3 fármacos antirretrovirales activos. Se debe realizar un estudio de resistencias genotípicas y una prueba de tropismo para optimizar la elección del régimen de rescate. El estudio de resistencias debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento fallido o lo más precoz tras su suspensión. Si es imposible diseñar un TAR de rescate con tres fármacos activos, la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede resultar eficaz en una elevada proporción de pacientes. El cambio del TAR por fracaso virológico debe efectuarse de modo precoz para evitar el acúmulo de nuevas mutaciones y facilitar la respuesta al nuevo tratamiento. En la elección del nuevo TAR se deben analizar las causas que motivaron el fracaso, la historia farmacológica, las toxicidades que haya presentado y las mutaciones de resistencia previas. El nuevo TAR debe ser lo más cómodo, bien tolerado y menos tóxico posible. No se deben realizar interrupciones del tratamiento antirretroviral en pacientes en situación de fracaso virológico y sin opciones terapéuticas de rescate. En esta situación debe buscarse un tratamiento basado en fármacos que disminuyan la capacidad replicativa viral con el objeto de retrasar al máximo el deterioro inmunológico y la progresión clínica.

Tabla 1.- Definición de fracaso al tratamiento antirretroviral

<p><b>Fracaso Clínico:</b> Aparición o recidiva de eventos oportunistas 3 meses después de iniciado el TAR, a pesar de una correcta realización del mismo.</p> <p><b>Fracaso inmunológico:</b> No aumento de más 25-50 células/mm<sup>3</sup> el primer año de TAR o disminución de las cifras de linfocitos CD4+ por debajo de las cifras basales.</p> <p><b>Fracaso virológico:</b> Ausencia de supresión completa de la replicación viral a las 24 semanas de tratamiento o aparición de una carga viral detectable repetida después de una supresión inicial.</p>
---

Tabla 2 Manejo del Fracaso Terapéutico

Tipo de fracaso	Definición	Comentarios
Fracaso virológico	Fracaso en conseguir o mantener la supresión virológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La supresión virológica debe ser el objetivo para la mayoría de pacientes que inician un tratamiento de rescate</li> <li>- La confirmación del fracaso virológico debe siempre seguirse de modificación del tratamiento en pacientes con opciones de tratamiento supresor</li> <li>- El fracaso virológico a menudo es causado por mala adherencia. La adherencia debe ser cuidadosamente evaluada antes de modificar el tratamiento</li> </ul>
Fracaso inmunológico	Descenso progresivo de linfocitos CD4+	Evitar el deterioro inmunológico o la progresión clínica son objetivos más apropiados que la supresión virológica para los pacientes con resistencia amplia a todas las clases de antirretrovirales
Fracaso clínico	Progresión clínica de la enfermedad	

Tabla 3.- Estrategia ante un paciente con fracaso terapéutico

<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Evaluación de adhesión al TAR</li> <li>2.- Evaluación de pauta cronológica y forma de administración de cada dosis.</li> <li>3.- Evaluación de tolerancia y efectos adversos: sustitución de fármacos si procede</li> <li>4.- Evaluación de posibles interacciones farmacológicas</li> <li>5.- Estudio de resistencias genotípicas</li> <li>6.- Estudio del tropismo del VIH</li> <li>7.- Evaluación de Historia de tratamiento antiretroviral</li> </ol>
--

## BIBLIOGRAFIA

1. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007; 21:685-92.
2. Struble K, Murray J, Cheng B, Gegey T, Miller V, Gulick R. Antiretroviral therapies for treatment-experienced patients: current status and research challenges. *AIDS*. 2005; 19:747-56.
3. Lubner AD. Treatment strategies for highly treatment-experienced HIV-infected patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3:815-23.
4. Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, et al. Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18:1503-11.
5. Hatano H, Hunt P, Weidler J, et al. Rate of viral evolution and risk of losing future drug options in heavily pretreated, HIV-infected patients who continue to receive a stable, partially suppressive treatment regimen. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:1329-36.
6. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Ruiz L, et al. Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing combination antiretroviral therapy regimen. *AIDS*. 2007; 21:721-32.
7. Department of Human Health Service Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents: November 3, 2008 (disponible en <http://AIDSinfo.nih.gov>).
8. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* (en prensa) (disponible versión íntegra en [www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org)).
9. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
10. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC et al. Antiretroviral drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347(6):385-94.
11. Hirsch MS, Gunthard HF, Schapiro JM, Brun-Vezinet F, Clotet B, Hammer SM et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2008; 47(2):266-285.
12. Tan R, Westfall AO, Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(5):553-558.
13. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9581):49-58.
14. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9581):39-48.
15. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9581):29-38.
16. Cahn P, Molina JM, Towner W, Peeters M, Vingerhoets J, Beets G. 48-week pooled analysis of DUET-1 and DUET-2: the impact of baseline characteristics on virological response to etravirine (TMC125; ETR). 17th International AIDS Conference; 3-8 August, 2008; Mexico DF. Abstract TUPE0047.

17. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A et al. Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2008; 359(14):1429-1441.
18. Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the maraviroc MOTIVATE 1 and 2 clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007 Abstract H-715.
19. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359(4):339-354.
20. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2):296-304.
21. Kousignian I, Abgrall S, Grabar S, Mahamat A, Teicher E, Rouveix E et al. Maintaining antiretroviral therapy reduces the risk of AIDS-defining events in patients with uncontrolled viral replication and profound immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2):296-304.