

¿En qué momento y con qué combinaciones debería indicarse maraviroc en el nuevo escenario del tratamiento antirretroviral?

Manuel Leal^a, Ángela Camacho^b, Miguel Genebat^c y Antonio Rivero^b

^aLaboratorio de Inmunovirología. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^bUnidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

^cServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Maraviroc es un antagonista selectivo y lentamente reversible del correceptor CCR5 que ha mostrado una potente actividad antiviral in vitro frente a un amplio rango de aislados clínicos del VIH, incluidas las cepas multirresistentes a las 4 clases de fármacos antirretrovirales preexistentes. Maraviroc es activo frente a poblaciones del VIH que sólo utilizan el correceptor CCR5 para entrar en la célula, y no ha demostrado actividad significativa en el tratamiento de poblaciones virales que utilizan el correceptor CXCR4. El mecanismo de acción de maraviroc, no competitivo con el de otros fármacos antirretrovirales, y la ausencia de resistencia cruzada con el resto de familias de éstos han propiciado que maraviroc sea un fármaco posicionado para uso en terapia antirretroviral de rescate. Sin embargo, la excelente tolerancia de maraviroc, comparable con la del placebo en los ensayos clínicos en fase 3, su seguridad y su favorable perfil de interacciones farmacológicas con otros fármacos comúnmente usados en pacientes infectados por el VIH con comorbilidades hacen vislumbrar otros escenarios en los que el uso de maraviroc podría ser de utilidad.

Palabras clave: Maraviroc. Antagonistas CCR5. VIH. Tratamiento antirretroviral.

At what time and with which combinations should maraviroc be indicated in the new antiretroviral treatment scenario?

Maraviroc is a selective and slowly reversible antagonist of the CCR5 co-receptor which has shown to have powerful antiviral activity, in vitro, against a wide range of HIV clinical isolates, including strains multi-resistant to 4 classes of pre-existing antiretroviral drugs. Maraviroc is active against HIV populations that only use the CCR5 co-receptor to enter the cell and has not demonstrated significant activity in the treatment of viral populations that use the CXCR4 co-receptor. The mechanism of action

of maraviroc, non-competitive with other antiretroviral drugs, and the absence of crossed resistance with the rest of their families, has led to Maraviroc being a drug available for use in rescue antiretroviral treatment. However, the excellent tolerance of maraviroc compared to the placebo in phase III clinical trials, its safety and its favourable pharmacological interactions profile with other drugs commonly used in HIV infected patients with comorbidity brings to light other scenarios in which Maraviroc could be useful.

Key words: Maraviroc. CCR5 antagonists. HIV. Antiretroviral treatment.

Introducción

El primer paso en el proceso de entrada del VIH dentro de la célula huésped es la unión de la glucoproteína 120 (gp 120) de la envoltura del virus a la molécula CD4 de la superficie de la célula, que actúa como receptor primario del VIH¹. Sin embargo, la unión entre gp 120 y CD4, por sí misma, no es suficiente para permitir la entrada del virus en la célula. Para que se produzca la entrada del virus, es necesaria la participación de correceptores quimiocina². Los correceptores más comúnmente utilizados por el VIH son el CCR5 (*CC chemokine receptor 5*) y el CXCR4 (*CX chemokine receptor 4*)^{2,3-6}. Maraviroc es un antagonista selectivo y lentamente reversible del correceptor CCR5 que ha mostrado una potente actividad antiviral in vitro frente a un amplio rango de aislados clínicos del VIH, incluyendo aquellas cepas resistentes a las 4 clases de fármacos antirretrovirales preexistentes⁷. El maraviroc es activo frente a poblaciones de VIH que sólo utilizan el correceptor CCR5 para entrar en la célula^{8,9}, y no ha demostrado actividad significativa en el tratamiento de poblaciones virales que utilizan el correceptor CXCR4¹⁰.

El mecanismo de acción de maraviroc, no competitivo con el de otros fármacos antirretrovirales, y la ausencia de resistencia cruzada con el resto de familias de éstos han propiciado que maraviroc sea un fármaco posicionado para uso en terapia antirretroviral de rescate y haya sido aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento de rescate en adultos infectados por el VIH con tropismo exclusivo por el correceptor CCR5^{11,12}, basado en los análisis de seguridad y eficacia de dos ensayos clínicos independientes en fase III con diseño a doble ciego^{8,9}.

Correspondencia: Dr. A. Rivero.
Jefe de Sección UGC Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Correo electrónico: ariveror@gmail.com

Sin embargo, la excelente tolerancia de maraviroc, comparable con la del placebo en los ensayos clínicos en fase 3^{8,9}, su seguridad y su favorable perfil de interacciones farmacológicas con otros fármacos comúnmente usados en pacientes infectados por el VIH con comorbilidades hacen vislumbrar otros escenarios en los que el uso de maraviroc podría ser de utilidad. En el presente capítulo analizaremos los posibles escenarios para la utilización de maraviroc en pacientes infectados por el VIH.

Tratamiento de inicio

La eficacia y la seguridad de maraviroc como parte del tratamiento antirretroviral de inicio se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado 1:1¹³. En este estudio se comparó la eficacia de maraviroc a dosis de 300 mg 2 veces al día en asociación a zidovudina más lamivudina coformulados con la de efavirenz (600 mg/día) asociado a los 2 mismos análogos de nucleósidos. Se incluyó en el estudio a pacientes con edad igual o superior a los 16 años, sin tratamiento antirretroviral previo, con ARN-VIH superior a 2.000 copias/ml, infectados por el VIH con tropismo único por CCR5 y sin evidencia de resistencia basal a efavirenz, zidovudina o lamivudina. El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de maraviroc respecto a efavirenz, definiendo el límite de no inferioridad en -10%. Los pacientes fueron estratificados según su carga viral basal fuera superior o no a 100.000 copias/dl. Se incluyó en el estudio a 721 pacientes, 360 asignados al brazo de maraviroc y 361 asignados al brazo de efavirenz. Las características demográficas, la mediana de linfocitos CD4+ (254 frente a 241 células/ml) y la media de ARN-VIH basales (4,88 frente a 4,86 log/ml) fueron comparables entre los dos grupos. En el análisis de eficacia el 72,6% de los pacientes que recibieron efavirenz y el 70% de los que recibieron maraviroc alcanzaron una carga viral inferior a 400 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento (intervalo de confianza [IC] del 97,5%, > -9,5), mientras que el porcentaje de pacientes que alcanzaron menos de 50 copias/ml fue del 69 y el 64,4%, respectivamente (IC del 97,5% > -10,9). Basado en el margen de no inferioridad establecido antes del comienzo del estudio (-10%), el maraviroc resultó no inferior a efavirenz en la proporción de pacientes que alcanzaron menos de 400 copias/ml, pero no en la proporción de pacientes que alcanzaron menos de 50 copias/ml. La ganancia de linfocitos CD4+ a las 48 semanas respecto a la basal en el brazo de maraviroc fue superior al de efavirenz (169 y 142 células/ml, respectivamente). La causa más frecuente de retirada del tratamiento en el brazo de efavirenz fueron los efectos adversos (el 13,6 frente al 4,2%), mientras que la causa más frecuente de retirada en el brazo de maraviroc fue la pérdida de eficacia (el 11,9 frente al 4,2%). La incidencia de efectos adversos clínicos y de laboratorio fue menor en el grupo de maraviroc que en el de efavirenz, incluidas las alteraciones del metabolismo de los lípidos.

Los resultados del estudio sirven para comprobar la alta eficacia en terapia inicial de maraviroc en asociación con zidovudina más lamivudina. El porcentaje de pacientes que alcanzaron ARN-VIH inferior a 400 copias fue equiparable al obtenido por efavirenz, considerado como el fármaco de referencia, y además el mejor tolerado. Sin em-

bargo, el hecho de que no se haya podido demostrar la no inferioridad de maraviroc frente a efavirenz en porcentaje de pacientes que alcanzaron menos de 50 copias/ml y la mayor proporción de pacientes retirados del estudio en la rama de maraviroc por pérdida de la eficacia, el mayor coste del tratamiento y la escasa experiencia con la seguridad del maraviroc a largo plazo hacen que, en la actualidad, regímenes basados en maraviroc no puedan ser considerada, como una opción recomendable para iniciar el tratamiento antirretroviral¹⁴. En relación con los fármacos que pudieran acompañar a maraviroc en un hipotético escenario de terapia de inicio, a excepción de su combinación con ZDV + 3TC no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de maraviroc asociado con otras combinaciones de análogos de los nucleósidos. La combinación zidovudina/lamivudina ha sido una asociación de análogos de los nucleósidos utilizados en múltiples ensayos clínicos y con la que se tiene una gran experiencia¹⁵⁻²⁰. Esta combinación está indicada en el tratamiento antirretroviral de inicio, aunque se considera alternativa a las combinaciones considerados como preferentes de tenofovir/abacavir más lamivudina o emtricitabina debido a una mayor frecuencia de lipodistrofia²¹⁻²³. En resumen, en la actualidad, con los datos disponibles, regímenes basados en maraviroc no se puede considerarlos para el tratamiento inicial de la infección por el VIH.

Sustitución por maraviroc de fármacos incluidos en un TAR eficaz en situaciones especiales

El desarrollo de eventos oportunistas, en el curso de la infección por el VIH, en muchas ocasiones exige el empleo de forma prolongada de fármacos con un alto potencial de interacciones con los fármacos antirretrovirales. Un claro ejemplo de ello lo constituye la tuberculosis^{24,25}. La tuberculosis puede complicar la evolución de pacientes infectados por el VIH con independencia de la situación inmunológica de éstos y de la respuesta al tratamiento antirretroviral²⁶. De este modo, pacientes que, estando en tratamiento estable con un régimen basado en inhibidores de la proteasa, desarrollen tuberculosis no pueden, simultáneamente, recibir el tratamiento electivo de la tuberculosis basado en rifampicina y mantener el tratamiento antirretroviral que recibía¹⁴. En estos casos el cambio a un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) compatible con rifampicina, como efavirenz, puede estar comprometido por fracasos previos o por la evidencia basal de resistencia primaria a ITINN. En estos casos, es muy importante disponer de un fármaco con un perfil de interacciones farmacológicas favorable, que pueda usarse de forma simultánea con rifampicina, y que haya demostrado alta eficacia y seguridad en ensayos clínicos aleatorizados. En este escenario el uso de maraviroc podría ser de gran utilidad, ya que puede usarse simultáneamente con rifampicina, manteniendo la dosis de ésta y aumentando la dosis de maraviroc a 600 mg cada 12 h¹⁴.

Por otro lado, el aumento de la supervivencia de pacientes infectados por el VIH ha hecho cobrar especial relevancia a diversas comorbilidades que presentan estos pacientes. De este modo la enfermedad hepática terminal es

una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH²⁷ y la infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación absoluta para el trasplante de órgano sólido²⁸. Hay una amplia gama de interacciones entre el tratamiento inmunosupresor empleado para el tratamiento del paciente trasplantado y los fármacos antirretrovirales^{29,30}. Esto, en ocasiones, origina dificultades en el manejo de los pacientes, especialmente en aquellos que, aunque tengan suprimida la replicación viral, dispongan de limitadas opciones terapéuticas por fracasos previos. En esta situación el uso de maraviroc podría ser de utilidad.

En ambas situaciones existe un grave inconveniente para el uso de maraviroc. Como hemos comentado anteriormente, maraviroc sólo es activo frente a virus que utilizan de forma exclusiva el correceptor CCR5 para su entrada en la célula⁸⁻¹⁰. En pacientes con carga viral suprimida es imposible determinar el tropismo del virus. El desconocimiento del tropismo del virus en estos pacientes contraindicaría el uso de maraviroc. Este inconveniente podría resolverse si pudiéramos conocer el tropismo del virus suprimido por haber sido éste determinado previamente al inicio del nuevo régimen de tratamiento antirretroviral. Esta opción podría ser considerada muy especialmente en pacientes con escasas opciones de fármacos antirretrovirales que pudieran permitir el uso simultáneo de un tratamiento antirretroviral supresor con el tratamiento de las comorbilidades que, a modo de ejemplo, hemos comentado en los párrafos anteriores. Estos pacientes serían fundamentalmente aquellos que presenten fracaso, actual o previo, a regímenes basados en ITINN y pacientes *naïve* en los que se vaya a iniciar el tratamiento antirretroviral que presenten resistencia primaria a los ITINN.

En resumen, el uso de maraviroc en pacientes con situaciones especiales y carga viral indetectable tiene sus limitaciones en la práctica clínica habitual, ya que en estos

momentos no se dispone de una prueba que permita predecir el tropismo viral en estos sujetos; en consecuencia, sólo se podría realizar a partir de muestras históricas archivadas o desarrollando nuevas técnicas que permitirían determinar el tropismo a partir del ADN proviral.

Tratamiento de rescate

Desde que se introdujo en la práctica clínica un segundo fármaco antirretroviral, el tratamiento de rescate (TR) de los pacientes en fracaso virológico (FV) ha constituido uno de los problemas más complejos de la virología clínica. La mayoría de estos pacientes procedían de la era de la monoterapia o de la biterapia con análogos de nucleósidos, con la consiguiente acumulación de mutaciones de resistencia con «efecto cruzado», comprometiendo futuras opciones terapéuticas. Aunque la introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) constituyó uno de los principales hitos de la historia del sida, el hecho de que inicialmente estos fármacos no estuvieran potenciados, sus efectos secundarios, esquemas posológicos complicados y, como otros antirretrovirales (AR), su aparición gradual en el tiempo (fig. 1) han condicionado que durante años la eficacia de los TR haya sido limitada; en realidad, muchos de estos pacientes han sido sometidos durante años a concentraciones subóptimas de fármacos y/o a monoterapias encubiertas, lo que ha condicionado la progresiva acumulación de cepas virales resistentes. Durante años el objetivo de los clínicos en los pacientes en FV ha sido disminuir –aunque fuera transitoriamente– la carga viral plasmática, e intentar preservar la inmunidad manteniendo el recuento de linfocitos CD4+ circulantes (CD4) por encima del valor crítico para el desarrollo de procesos oportunistas. En la actualidad hay sólidas razones para abrigar expectativas más ambiciosas en la eficacia de los TR: *a*) la aparición conjunta reciente de nuevos fármacos (fig. 1) con

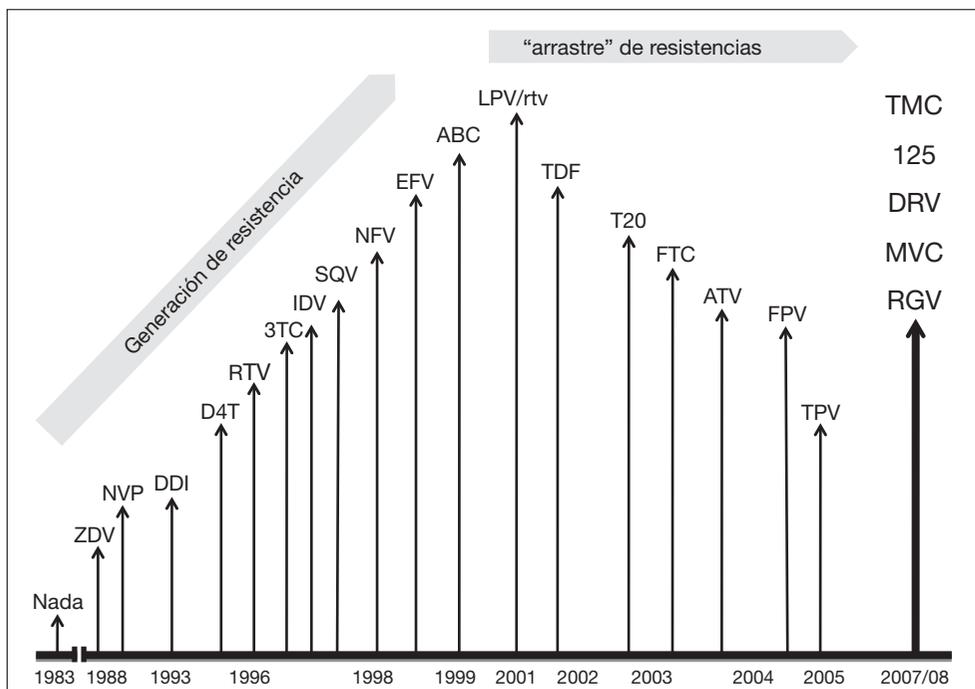


Figura 1. Cronología de la incorporación de los antirretrovirales en la práctica clínica.

un mejor perfil de resistencia, pertenecientes a las familias clásicas (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos: TMC 125; IP: tripanavir, darunavir) y a nuevas familias con mecanismo de actuación diferentes (inhibidores de la entrada: enfuvirtida, maraviroc; inhibidores de la integrasa: raltegravir) permitirá diseñar nuevos regímenes de AR que contengan al menos 2 fármacos completamente activos; *b*) generalización de los ensayos de resistencia, facilidad de acceso a las grandes bases de datos y mayor experiencia en su interpretación; *c*) capacidad para determinar características fenotípicas del VIH con implicaciones terapéuticas (uso de correceptores); *d*) predicción de reacciones adversas a algunos de los análogos de nucleótidos (p. ej., abacavir)³¹, de extenso uso en coformulaciones (Kivexa), y *e*) posibilidad de controlar las concentraciones plasmáticas de algunos AR, facilitando una mayor eficacia terapéutica con menor frecuencia de efectos adversos. En la actualidad, el objetivo del TR debería ser conseguir la indetectabilidad de la viremia de forma sostenida^{14,32}, propiciando una recuperación inmunológica más completa. En este singular contexto histórico se ubica maraviroc.

Fracaso virológico y tratamiento de rescate: concepto y principios generales de manejo clínico

En pacientes vírgenes se considera que existe FV o si a las 24 semanas de tratamiento la viremia persiste > 400 copias/ml, o > 50 copias a las 48 semanas, confirmada en 2 determinaciones consecutivas; el FV se extiende también al repunte de la viremia (> 50 copias) en un paciente en que previamente se había conseguido la indetectabilidad. Estos criterios se aplican tanto a pacientes vírgenes que fracasan a su primer tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) como a pacientes pretratados, especialmente ahora, dadas las expectativas que se abren con los nuevos AR. Ante un paciente en FV tributario de un TR, conviene recordar algunos principios clínicos básicos sobre los que se sustenta el éxito duradero del nuevo régimen. La falta de adherencia es la causa más frecuente de FV y debe explorarse cuidadosamente si no queremos que el paciente esté sometido a fracasos de repetición, «quemando» los nuevos fármacos y familias completas que limitarán gravemente las opciones terapéuticas futuras. Los siguientes principios son útiles en la práctica clínica: *a*) es menos perjudicial no iniciar un nuevo tratamiento que iniciarlo y después tomarlo mal; *b*) si el paciente no mantuvo una buena adherencia en el TARGA previo, en principio no existen razones para pensar que la mantendrá en el nuevo, salvo que intervengamos intentando reforzar la adherencia; *c*) explicar la importancia de mantener un alto grado de adherencia, y si él considera que no le será posible, plantear retrasar la instauración del nuevo TARGA; *d*) explorar y discutir con el paciente los posibles motivos de la escasa adherencia a regímenes previos (consumo de drogas y alcohol, depresión, cansancio psicológico que produce la toma de AR durante años, efectos secundarios y TARGA anteriores con pautas posológicas complejas que interferían con su estilo de vida, y *e*) valorar los efectos secundarios de regímenes previos (p. ej., es frecuente la diarrea, crónica o intermitente, con la toma de AR, que puede afectar la absorción). También se debe tener en cuenta que algunos pacientes reciben tratamientos por procesos médicos (re-

lacionados o no con el VIH) o toman productos de parafarmacia que pueden interferir con la tolerancia, absorción y/o biodisponibilidad de los AR. Esta posibilidad debe preguntarse específicamente en cada visita médica, ya que en general no se refiere de forma espontánea.

Es importante analizar el recorrido histórico de la toma de AR y su efecto sobre la viremia y recuento de CD4 en cada cambio. En relación con la actividad de un determinado fármaco, esta información complementa a la suministrada por los ensayos de resistencia y adquiere mayor importancia cuando no se dispone de ensayos previos, o cuando el ensayo actual sólo muestra genotipo silvestre. La juiciosa conjunción de ambas formas de evaluar la actividad antirretroviral de un medicamento puede ser de gran utilidad a la hora del diseño de un TR. Por ejemplo, si no se dispone de ensayos de resistencia o éste sólo muestra virus silvestres, debe considerarse que la eficacia de un antirretroviral concreto está potencialmente comprometida si ha formado parte de TARGA previos que han terminado fracasando (especialmente en pacientes que provienen de la era de la mono/biterapia, o tomaron IP de escasa potencia). El estudio de resistencia previo al diseño de TR debe realizarse mientras el paciente está recibiendo el tratamiento que ha fracasado; si se ha retirado antes, es posible que el genotipo arroje un resultado con cepas virales sensibles a un determinado AR, ya que las resistentes son minoritarias, por debajo del nivel de sensibilidad de los ensayos que se utilizan en la actualidad. La disponibilidad de ensayos realizados en FV previos puede optimizar el diseño del TR; por ejemplo, si en un ensayo anterior existían mutaciones a un AR y en el actual no, es aconsejable no incluirlo en el nuevo TARGA. El TR debe incluir al menos 2 AR completamente activos; en la actualidad, con la reciente introducción de AR pertenecientes a nuevas familias este objetivo será posible en la inmensa mayoría de los casos. En este nuevo escenario, es conveniente recordar que es mejor asegurar la inclusión en el nuevo diseño de fármacos completamente activos (nuevas familias) que añadir otros con eficacia disminuida o dudosa (aumento de la toxicidad, peor tolerancia y dificultad del paciente a adaptar su estilo de vida a regímenes complejos, que a la larga puede repercutir en la adherencia inutilizando los nuevos AR).

Maraviroc en los tratamientos de rescate

La eficacia de maraviroc como integrante de un TR se deriva de los resultados obtenidos en los estudios MOTIVATE 1 y 2^{8,9}, base de su reciente aprobación para uso clínico. Las características basales de los pacientes mostraban una mediana de CD4 de 167/μl, cerca del 60% tenía menos de 200 CD4/μl; el valor medio de la viremia era 4,85 (log₁₀ copias/ml), con más de 100.000 copias/ml en el 42% de los sujetos. El 67% de los pacientes habían sido pretratados, a los que les quedaban pocas opciones terapéuticas (2 o menos posibles principios activos en el régimen optimizado). Este perfil inmunoviroológico refleja muy bien la realidad clínica de un grupo de pacientes en FV recidivante o persistente, la inmensa mayoría provenía de tratamientos subóptimos que, en función del nuevo AR de que se disponía, han sido sometidos durante años a TR sucesivos. En realidad, en muchos casos, se administraba una monoterapia más o menos encubierta. En los estu-

dios MOTIVATE, los pacientes adscritos al brazo de tratamiento optimizado + maraviroc mostraron a las 24 semanas un descenso medio de carga viral de 1,96 log, significativamente superior a 0,99 log observado en el brazo control (tratamiento optimizado + placebo); el porcentaje de sujetos con carga viral inferior a 50 copias/ml fue el doble en el brazo de maraviroc (45,3%) que en el brazo placebo (23%). Este efecto se seguía observando a las 48 semanas de tratamiento. La mayor eficacia antiviral se reflejó en la ganancia de CD4 (106 células/μl, frente a 57 en el brazo placebo).

Los resultados suministrados por los estudios MOTIVATE constituyen un buen punto de arranque para hacer algunas reflexiones sobre el papel de maraviroc como integrante de un TR en la práctica clínica diaria. Siguiendo el símil de «la botella medio llena o medio vacía», y haciendo una lectura pesimista, la realidad es que más de la mitad de los sujetos de los MOTIVATE, adscritos al brazo maraviroc, continuaron en FV (> 50 copias/ml, al año de tratamiento); el porcentaje de fracasos bajaba en función del número de AR potencialmente activos en el tratamiento optimizado y la inclusión de enfuvirtida, en sujetos que no lo habían recibido con anterioridad (un fármaco perteneciente a una nueva familia de AR, y por tanto completamente activo). Según estas observaciones, ¿cómo podríamos optimizar el aprovechamiento clínico de maraviroc?

En primer lugar, incluyendo el fármaco en TR más precoces. Éste es un principio general que se ha venido proponiendo para otros AR, ya que generalmente los pacientes están más preservados desde el punto de vista inmunológico, el requerimiento de antimicrobianos para la profilaxis y/o tratamientos de eventos oportunistas, que pueden interactuar con maraviroc, es menor, habitualmente la viremia es más baja y el número de AR potencialmente activos, mayor. En el caso de maraviroc se añade también que sólo es virológicamente efectivo en sujetos con cepas virales CCR5, más frecuente en sujetos inmunopreservados. Por ejemplo, en los estudios MOTIVATE, sólo el 50% de los pacientes cribados para tropismo

eran CCR5. Maraviroc presenta una excelente tolerancia y buen perfil de toxicidad, pero deben vigilarse las potenciales consecuencias derivadas de su mecanismo de acción, ya que bloquea un receptor fisiológico de quimiocinas necesario en la respuesta inmunitaria. En los estudios MOTIVATE no se ha observado aumento de la frecuencia de infecciones o desarrollo de tumores y únicamente en brotes de infecciones no habituales en países occidentales, como la fiebre del Nilo, se ha observado una mayor severidad en sujetos homocigotos para la delección Δ32, que carecen de receptor CCR5^{33,34}.

Los pacientes en FV persistente, ampliamente expuestos a AR, con múltiples mutaciones de resistencia y con opciones terapéuticas limitadas siempre han planteado a los clínicos un difícil reto terapéutico. En aquellos con deterioro inmunológico (CD4 inferior a 100 células/μl y/o progresión clínica), durante años el objetivo ha sido preservar la inmunidad, incluyendo en el TR el nuevo antirretroviral disponible en ese momento. Aunque esta intervención era una forma de monoterapia encubierta que terminaba fracasando de nuevo, propiciaba también un decremento de la viremia y aumento transitorio del número de CD4, que se traducían en beneficio clínico³⁵. Es indudable que esta estrategia ha salvado la vida de muchos pacientes. La disponibilidad actual de AR pertenecientes a las familias clásicas, pero con mayor barrera genética (p. ej., DRV) y sobre todo con nuevos mecanismo de acción (inhibidores de la integrasa: RGV), puede cambiar radicalmente el pronóstico de estos pacientes. A falta de trabajos publicados, en la figura 2 se recoge la evolución inmunoviroológica de un grupo de pacientes representativos, tras 8 semanas de un TR formado por maraviroc, RGV y DRV/rtv. Obsérvese el marcado descenso de la viremia que, en algunos sujetos, es superior a tres logaritmos; como era de esperar, el incremento de CD4 ha sido variable, pero a excepción del sujeto 1, superior a 200 células/μl. Al menos hasta las 8 semanas de seguimiento el nuevo TR ha sido bien tolerado, sin aparentes efectos secundarios, y con respuesta similar a los vírgenes en su primer TARGA.

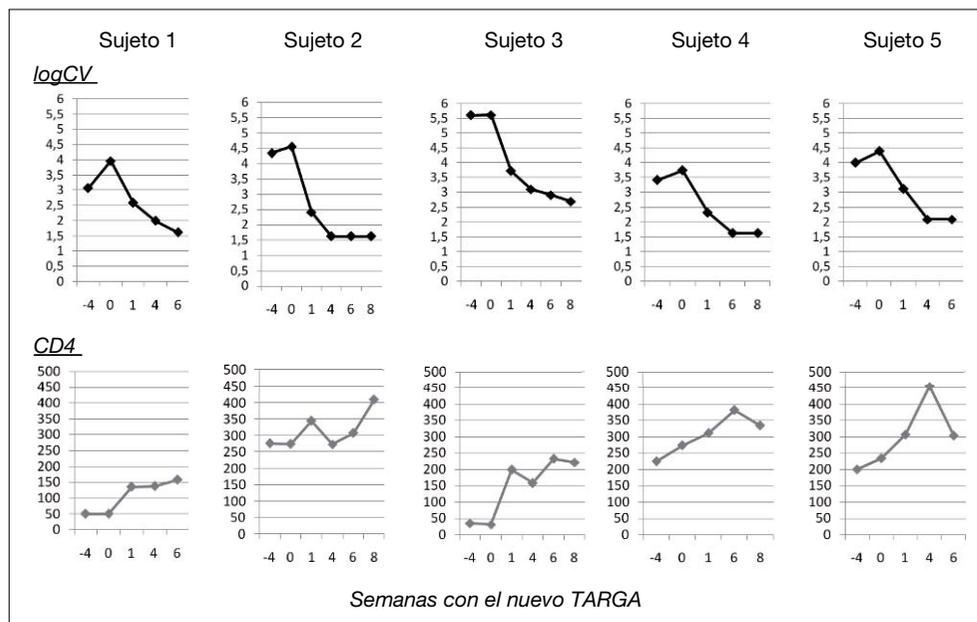


Figura 2. Efecto inmunoviroológico de un TARGA de rescate con DRV/rtv + RGV + MVC, en cinco pacientes representativos que cumplían las siguientes características: 1) exposición previa a antirretrovirales de las 3 familias clásicas y a enfuvirtida; 2) fracaso virológico persistente, y 3) múltiples mutaciones de resistencia a análogos, no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa (a excepción de DRV). DRV: darunavir; MVC: maraviroc; RGV: raltegravir; rtv: ritonavir. TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad. Tomada de Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Finalmente, y tomando como telón de fondo la evolución experimentada por estos sujetos, se puede hacer algunas consideraciones y suscitar algunos interrogantes: *a)* en este tipo peculiar de escenario clínico, en el nuevo TR probablemente sea preferible incluir AR completamente activos, sin acompañarlos de otros AR de eficacia disminuida o dudosa, ya usados en regímenes previos que terminaron fracasando; *b)* la idea de no usar los nuevos AR conjuntamente, «reservando» algunos de ellos para un potencial fracaso futuro, no es aconsejable en estos pacientes, donde dada su comprometida situación debe imperar el principio de «ir a por todas»; *c)* desconocemos el papel que cada fármaco en particular desempeña en la supresión de la viremia (p. ej., será interesante analizar si este efecto también se observa en los sujetos en que no se incluye maraviroc en el TR, sea porque el fenotipo viral es CCX4 o indeterminado); *d)* el elevado costo de estos TR debe sopesarse con el gasto que generarían estos pacientes en hospitalizaciones sucesivas derivadas de la inevitable progresión clínica, y *e)* desconocemos si este efecto se prolongará en el tiempo, o finalmente el virus acabará «escapando» al cerco impuesto por los nuevos AR.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maddon PJ, Dalgleish AG, McDouglal JS, et al. The T4 gene encodes the AIDS virus receptors and is expressed in the immune system and the brain. *Cell*. 1986;47:333-48.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science*. 1996;272:872-7.
- Chan DC, Kim PS. HIV entry and its inhibition. *Cell*. 1998; 93:681-4.
- Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell*. 1996;85:1135-48.
- Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996;381:661-6.
- Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CCKCR-5. *Nature*. 1996;381:667-73.
- Carter NJ, Keating GM. *Maraviroc*. *Drug*. 2007;67:2277-88.
- Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24 week results of a 2b/3 b study in the US and Canada. En: Abstracts of the Fourteenth Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, 2007 [abstract 104bLB].
- Nelson M, Fätkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24 week-results. En: Abstracts of the Fourteenth Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, 2007 [abstract 104aLB].
- Goodrich JM, Saag M, Van der Ryst E, Fätkenheuer G, Clotet B, Clumeck N, et al. 48-week safety and efficacy of maraviroc in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced patients infected with dual/mixed-tropic HIV-1. En: Abstracts of 45th IDSA, San Diego, USA, October 4-7; 2007 [presentation LB-2].
- FDA. Maraviroc tablets NDA 22-128. Antiviral drug advisory committee. Briefing document. April 24 2007.
- EMA. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Celsentri. Agosto, 2007.
- Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus Efavirenz, both in combination with zidovudine/lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. 4th IAS, Sydney, July; 2007 [abstract Number WESS104].
- Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. January, 2008. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>
- Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med*. 1999;341:1865-73.
- Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2003;349:2293-303.
- Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naïve subjects. *J Infect Dis*. 2005;192:1921-30.
- Staszewski S, Keiser P, Montaner JS, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA*. 2001;285:1155-63.
- Podzamczek D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naïve patients (the Combine Study). *Antiviral Ther*. 2002;7:81-90.
- Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006. 354(3):251-60.
- Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al TAR en pacientes adultos infectados por el VIH (enero de 2008) (disponible en <http://www.gesida.seimc.org>).
- Arribas J, Pozniak A, Gallant J, et al. Three-year safety and efficacy of emtricitabine (FT)/tenofovir DF (TDF) and efavirenz (EFV) compared to fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) in antiretroviral treatment-naïve patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2007; Sydney [abstract WEPEB029].
- Ahlburg D. The economic impacts of tuberculosis. Genève: World Health Organization; 2000.
- Dye C, Scheele S, Dolin O, Pathania V, Raviglione M. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA*. 1999;282:677-86.
- Dominguez-Castellano A, Del Arco A, Canueto-Quintero J, Rivero-Román A, Kindelán JM, Creagh R, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:519-34.
- Mocroft A, Soriano V, Rockstroh J, Reiss P, Kirke O, De Wit S, et al. Is there evidence for an increase in the death rate from liver-related disease in patients with HIV? *AIDS*. 2005;19:2117-25.
- Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353-62.
- Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, et al. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS*. 2002;16:505-6.
- Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl*. 2004;10:939-44.
- Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leucocyte-antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46: 1111-8.
- European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. December, 2007. Disponible en: <http://www.eacs.eu>.
- Glass WD, McDermott DH, Lim JK, et al. CCR5 deficiency increases risk of symptomatic West Nile virus infection. *J Exp Med*. 2006;203:35-40.
- Lim JK, Glass WGG, McDermott DH, Murphy PD. CCR5: no longer a «good for nothing» gene – Chemokine control of West Nile virus infection. *Trends Immunol*. 2006;27:308-12.
- Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*. 1999;13:797-804.