

# Introducción

José M. Gatell

Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El fundamento del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART) consiste en inhibir la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) hasta alcanzar una carga viral plasmática por debajo del límite de detección de los test ultrasensibles (20-50 copias de ARN del VIH-1 por ml de plasma)<sup>1</sup>. La respuesta a esta inhibición de la replicación viral es una reconstitución del sistema inmunitario a veces espectacular<sup>2</sup> y casi siempre suficiente como para evitar el desarrollo de infecciones oportunistas (nuevas o recidivas), lo que automáticamente se asocia a una mejoría muy importante en la supervivencia<sup>3</sup>. El límite de detección (20-50 copias/ml) de los *kits* comerciales ultrasensibles para medir la carga viral coincide, probablemente por casualidad, con el límite biológico por debajo del cual no se produce evolución viral ni selección de resistencias<sup>4</sup> o bien es muy lenta aunque pueda persistir una cifra muy baja de replicación<sup>5</sup> y una infección latente<sup>6</sup>.

Cuando un paciente, sin exposición previa a ningún tipo de tratamiento antirretroviral y sin resistencias transmitidas (resistencias primarias), inicia un tratamiento HAART, la tasa de respuesta es de prácticamente el 100% si el cumplimiento terapéutico es bueno. Si fracasa tras una respuesta inicial, hay que buscar la causa en la falta de cumplimiento de la pauta prescrita o en la selección de mutantes espontáneas preexistentes que se asocian a resistencia a los componentes de la combinación con menor barrera genética (en general, lamivudina, emtricitabina, nevirapina, efavirenz o inhibidores de la proteasa no potenciados con ritonavir). A grandes rasgos, el 50% de los fracasos virológicos tras una buena respuesta inicial se explica por la falta de un cumplimiento adecuado del tratamiento recomendado y no se detectan mutaciones de resistencia al menos con la metodología sistemática, y el otro 50%, por la selección de mutantes resistentes<sup>7,8</sup>. La excepción a esta regla es cuando la pauta de tratamiento inicial contiene lopinavir/ritonavir y, en general, cualquier inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. En este caso, cuando se produce un fallo virológico, no suelen detectarse mutaciones de resistencia en el gen de la proteasa<sup>9-12</sup> y el porcentaje de pacientes que selecciona mutaciones a los inhibidores de la transcriptasa inversa suele ser bastante inferior<sup>9,10</sup>.

En el momento actual (año 2008) el tema del tratamiento inicial de un paciente que nunca ha recibido antirretrovirales (*naive*) y que no es portador de resistencias primarias (transmitidas) está resuelto de forma bastante

satisfactoria. De hecho, a los 3-5 años la mayoría de los pacientes persisten con cargas virales plasmáticas indetectables<sup>13,14</sup>. Hay pautas simples con pocos comprimidos que pueden ser administrados en una sola toma diaria (o como máximo 2 tomas) con tasas muy altas de eficacia a los 3-5 años y con una tolerancia aceptable o incluso muy buena. La mayor parte de estas pautas consisten en una combinación de 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos o nucleótidos más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (efavirenz<sup>15</sup> o, en menor medida, nevirapina<sup>16,17</sup>). Los inhibidores de la proteasa suelen utilizarse menos en las pautas de tratamiento inicial debido a que no son tan cómodos y convenientes para los pacientes y a que se asocian a una tasa más elevada de trastornos del metabolismo lipídico y de la glucosa y a una mayor tendencia a acumular grasa (obesidad central)<sup>18,19</sup>, aunque el atazanavir, potenciado o no con ritonavir, podría ser una excepción. Sin embargo, nadie duda de su eficacia, de sus beneficios clínicos, y muchos pacientes y médicos los seguirían prefiriendo como tratamiento inicial sobre todo cuando éste se inicia en estadios avanzados de la enfermedad por el VIH-1 o cuando el paciente cumple ya criterios de sida.

El raltegravir, antes MK518, es el primer inhibidor de uno de los pasos del complejo proceso de integración del ADN proviral del VIH en el ADN de los cromosomas humanos. La integrasa es una enzima viral que no tiene análogos en la célula humana y, por tanto, es de esperar que su inhibición no cause ninguna disrupción significativa en las células del huésped y que su potencial toxicidad sea baja. El raltegravir es un fármaco potente, con un mecanismo de acción más rápido que el de los inhibidores de la transcriptasa inversa y con una barrera genética intermedia o baja (es de prever que los pacientes en que fracase una pauta que contenga raltegravir seleccionen mutaciones de resistencia que se asocie a un grado intermedio o alto de resistencia fenotípica) y que podría cruzarse con otros miembros de la familia, como el elvitegravir. No se metaboliza por el sistema del citocromo P450, por lo que su potencial para las interacciones farmacológicas sería bajo.

Un estudio piloto inicial<sup>20</sup> en monoterapia en pacientes *naïves* demostró que su potencia intrínseca se acerca a 2 log<sub>10</sub> cuando se utilizó a dosis que oscilaban entre los 100 y los 600 mg cada 12 h. En otro estudio con 170 pacientes *naïves*, el raltegravir, a dosis de 100, 200, 400 y 600 mg/12 h, se comparó con efavirenz, ambos en combinación con Truvada<sup>®</sup>. La eficacia a las 48 semanas fue del orden del 80% en todas las ramas y la caída de la carga viral plasmática fue más rápida en las ramas de raltegravir<sup>21</sup>. En el estudio 005<sup>22</sup>, el raltegravir también se administró a dosis entre 200 y 600 mg cada 12 h, combinado con una terapia optimizada en pacientes con múltiples fracasos y resistencia

Correspondencia: Dr. J.M. Gatell.  
Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.  
Villarroya, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: gatell0@attglobal.net

a las 3 clases de fármacos. La diferencia fue significativa a favor de las ramas con raltegravir y los pacientes que respondieron a las 16 semanas mantuvieron prácticamente todos la respuesta hasta las 96 semanas. Según los resultados de estos estudios y otros estudios farmacocinéticos, se seleccionó la dosis de 400 mg/12 h para el desarrollo de la fase III.

Los 2 estudios en fase III (BENCHMRK I y II)<sup>23,24</sup> reclutaron un total de 700 pacientes que fueron aleatorizados 2:1 a un tratamiento optimizado más raltegravir o sólo el tratamiento optimizado. De nuevo se trataba de pacientes con historia de múltiples fracasos y resistencia a las 3 clases de fármacos. También de nuevo la respuesta fue significativa a favor de la rama que contenía raltegravir y la respuesta se mantuvo a las 48 semanas. La tasa de respuesta de los pacientes expuestos a raltegravir más otros 2 medicamentos nuevos o eficaces fue mayor del 90%.

El papel que tendrán los nuevos fármacos, como el raltegravir, el maraviroc, el darunavir y en el futuro la rilpivirina (TMC-278), en el tratamiento inicial, está por determinar y dependerá de su tolerancia, su capacidad para reemplazar con ventaja a fármacos actuales, como los análogos de nucleósidos o nucleótidos o los inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir y, sobre todo, para el caso de los inhibidores de la integrasa, de su capacidad para minimizar la replicación residual o deplecionar los reservorios.

En este número monográfico sobre raltegravir se analizan las características del fármaco y su papel potencial en las pautas de tratamiento antirretroviral en el futuro inmediato. Además, se analiza con detalle el proceso bioquímico de la integración del ADN proviral en el ADN de la célula huésped y se especula sobre la posibilidad de que los inhibidores de la integrasa puedan reducir la replicación viral residual o deplecionar con mayor rapidez los reservorios.

## Bibliografía

1. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter C, Hirsch MS, Sagg MS, Schechter M, et al. A. Antiretroviral therapy for adult HIV infection in 2004. *JAMA*. 2004;288:222-35.
2. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus didanosine in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med*. 1997;337:725-33.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
4. Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, Margolick JB, Chadwick K, Pierson T, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*. 1999;5:512-7.
5. Pomerantz RJ. Residual HIV-1 disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 1999;340:1672-4.
6. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, Di Giuseppe JA, Taylor H, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature*. 1997;387:183-8.
7. Vidal C, Arnedo M, Garcia F, Mestre G, Plana M, Cruceta A, et al. Genotypic and phenotypic resistance patterns in early-stage HIV-1-infected patients failing initial therapy with stavudine, didanosine and nevirapine. *Antivir Ther*. 2002;7:27-31.
8. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002;7:81-90.
9. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:280-7.
10. Gathe JC, Ive P, Wood R, Shürmann D, Bellos NC, De Jesús E, et al. SOLO: 48 weeks efficacy and safety comparison of once daily fosamprenavir/ritonavir versus twice daily nelfinavir in naive HIV-1 infected patients. *AIDS*. 2004;18:1529-37.
11. Dalban C, Peytavin G, Lamotte C, Marcelin AG, Agher R, Delaunay C, et al. Clinically relevant interpretation of genotype and relationship to plasma drug concentrations for resistance to saquinavir-ritonavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4687-92.
12. Colonna R, Rose R, McLaren C, Thiry A, Parkin N, Friborg J. Identification of I50L as the signature atazanavir (ATV)-resistance mutation in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving ATV-containing regimens. *J Infect Dis*. 2004;189:1802-10.
13. 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-naive patients [Abstract WEPEB029]. 4th IAS Conference HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney; 2007.
14. Madruga JVR, Cassetti I, Koenig E, Etzel A, Zhou Y, Cheng AK, et al, for the 903E Study Team. Six Year Safety and Efficacy of Tenofovir DF (TDF) in Combination with Lamivudine (3TC) and Efavirenz (EFV) in Antiretroviral-Naive Patients. 4th IAS Conference HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney; 2007.
15. Staszewski S, Morales Ramirez J, Tashima KT, Rachilis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus didanosine, and didanosine plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med*. 1999;341:1865-73.
16. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, for the 2 NN Study Team. Comparison of first line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open label trial, the 2NN study. *Lancet*. 2004;363:1253-63.
17. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, for the Nevirapine, Efavirenz and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2003;349:1036-46.
18. Gulick RM, Meibohm A, Havlir D, Eron JJ, Mosley A, Choolakewitz JA, et al. Six year follow up of HIV-1 infected adults in a clinical trial of antiretroviral therapy with didanosine, zidovudine and lamivudine. *AIDS*. 2003;17:2345-9.
19. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas S, Beall G, Ruane P, for the M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*. 2002;346:2039-46.
20. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY. Antiretroviral Activity, Pharmacokinetics, and Tolerability of MK-0518, a Novel Inhibitor of HIV-1 Integrase, Dosed As Monotherapy for 10 Days in Treatment-Naive HIV-1 Infected Individuals. Study 004. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:509-15.
21. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratanasuwana W, Kovacs C, for the Protocol 004 part II Study Team. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. Results of a 48-week controlled study. *JAIDS*. 2007 [en prensa].
22. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, for the protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial (Study 005). *Lancet*. 2007;369:1261-9.
23. Steigbigel RT, Cooper D, et al, for the BENCHMRK Study Team. Efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with unsuppressed multi-drug resistant HIV-1 infection. Primary results of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *N Engl J Med*. 2008 [en prensa].
24. Cooper D, Steigbigel RT, Gatell JM, et al, for the BENCHMRK Team. Efficacy of the HIV-integrase-inhibitor raltegravir (MK-0518) combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with unsuppressed multi-drug resistant HIV-1 infection. Subgroup and resistance analyses from the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *N Engl J Med*. 2008 [en prensa].