

Papel de las nuevas moléculas en el tratamiento antirretroviral. Dónde situar el raltegravir

José R. Arribas

Consulta de Medicina Interna II (Unidad VIH). Hospital La Paz. Madrid. España.

El tratamiento antirretroviral de rescate se ha visto revolucionado por la aparición de nuevos fármacos en los últimos años: enfuvirtida (un inhibidor de la fusión), tipranavir/ritonavir (inhibidor de la proteasa de alta barrera genética), darunavir/ritonavir (inhibidor de la proteasa de alta barrera genética), etravirina (no nucleósido activo contra el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] resistente a nevirapina y efavirenz), maraviroc (un inhibidor de los correceptores CCR5) y raltegravir (un inhibidor de la integrasa). La utilización de estos fármacos en pautas de rescate ha hecho posible que el objetivo de la terapia antirretroviral de rescate sea el mismo que en pacientes *naïve*: alcanzar una carga viral menor de 50 copias/ml de ARN de VIH. Raltegravir es el primer inhibidor de la integrasa disponible para los clínicos en España. Su vía principal de metabolización es glucuronidación mediada por UGT1A1 por lo que tiene un bajo potencial de interacciones con fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450. Raltegravir ha demostrado alta eficacia en 2 grandes ensayos clínicos de rescate, especialmente cuando se ha combinado con darunavir/ritonavir y enfuvirtida. Los datos preliminares apuntan a que raltegravir también podrá ser un fármaco eficaz para el tratamiento de pacientes *naïve* y como terapia de sustitución en pacientes que tengan toxicidad relacionada con inhibidores de la proteasa potenciados. Su mecanismo peculiar de acción ha planteado de nuevo la posibilidad de un impacto positivo de raltegravir en los reservorios de latencia del VIH.

Palabras clave: Raltegravir. Darunavir/zitomavir. Etravirina. Maraviroc. Enfuvirtida. Tipranavir/zitomavir. VIH. Resistencia.

Role of the new molecules in antiretroviral therapy. Position of raltegravir

Antiretroviral rescue therapy has been revolutionized by the development of new drugs in the last few years: enfuvirtide (a fusion inhibitor), tipranavir/ritonavir (a high

genetic barrier protease inhibitor), darunavir/ritonavir (a high genetic barrier protease inhibitor), etravirine (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nevirapine- and efavirenz-resistant HIV), maraviroc (a CCR5 coreceptor inhibitor) and raltegravir (an integrase inhibitor). The use of these drugs in rescue regimens has allowed the goal of antiretroviral rescue therapy to be the same as that in treatment naïve-patients: to achieve a viral load lower than 50 copies of RNA of HIV/ml. Raltegravir is the first integrase inhibitor available for clinical use in Spain. This drug is primarily metabolized through UGT1A1-mediated glucuronidation and consequently has a low potential for interactions with drugs metabolized by the cytochrome P450 pathway. Raltegravir has been demonstrated to have high efficacy in two large clinical trials of rescue therapy, especially when combined with darunavir /ritonavir and enfuvirtide. Preliminary data suggest that raltegravir could also be an effective drug in treatment-naïve patients and as substitution therapy in patients with toxicity due to boosted protease inhibitor therapy. The drug's unusual mechanism of action has reopened the possibility of a positive effect on latent HIV reservoirs.

Key words: Raltegravir. Darunavir/zitomavir. Etravirine. Maraviroc. Enfuvirtide. Tipranavir/zitomavir. HIV. Resistance.

Introducción

Desde hace aproximadamente 2 años el tratamiento antirretroviral de rescate ha experimentado una revolución sin precedentes en la historia de la terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tanto es así que el objetivo del tratamiento antirretroviral de rescate ha pasado a ser el mismo que el objetivo del tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve*: conseguir una carga viral indetectable. Las guías de expertos¹⁻³ recomiendan en el momento actual que incluso en pacientes infectados por cepas de VIH altamente resistentes hay que diseñar pautas antirretrovirales que sean capaces de conseguir una supresión de la replicación viral por debajo de 50 copias/ml de ARN-VIH.

La causa fundamental del progreso en el tratamiento antirretroviral de rescate ha sido la aparición de nuevos fármacos que retienen un alto grado de actividad antiviral incluso frente a mutaciones de resistencia a nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de la proteasa. Estos fármacos son:

– Un inhibidor de la fusión: enfuvirtida.

Correspondencia: Dr. J.R. Arribas.
Consulta de Medicina Interna II (Unidad VIH). Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: jrarribas.hulp@salud.madrid.org

- Dos inhibidores de la proteasa de alta barrera genética: tipranavir/ritonavir y darunavir/ritonavir.
- Un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido: etravirina.
- Un bloqueador de los correceptores CCR5: maraviroc.
- Un inhibidor de la integrasa: raltegravir.

En España, exceptuando etravirina que se encuentra disponible a través de un programa de acceso expandido, todos los demás antirretrovirales ya están comercializados.

En esta revisión se discutirá el papel de los fármacos nuevos en el tratamiento antirretroviral y, en particular, del inhibidor de la integrasa raltegravir. Se resumirán las características esenciales de los nuevos antirretrovirales y el papel que pueden desempeñar en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH según dichas características.

Enfuvirtida

Enfuvirtida se une a la región HR2 de la proteína Env e impide la fusión del VIH con la membrana celular. Al tratarse de un péptido necesita administración subcutánea que debe realizarse 2 veces al día.

Características principales

- La administración parenteral de enfuvirtida puede causar reacciones locales en los lugares de inoculación. Estas reacciones y la necesidad de utilizar continuamente la vía subcutánea 2 veces al día dificultan el tratamiento prolongado con este péptido.
- Tolerancia sistémica excelente. Debido a que no penetra en la célula su perfil de toxicidad sistémico es muy bueno. No tiene efectos secundarios gastrointestinales ni hepatotoxicidad.
- Perfil de interacciones muy favorable. Debido a su mecanismo de acción extracelular no están descritas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes.
- No tiene resistencias cruzadas con otros antirretrovirales. Activo contra cepas de VIH con tropismo R5 y X4.
- Baja barrera genética al desarrollo de resistencias. El tratamiento con enfuvirtida si no va acompañado de otros fármacos activos conlleva un riesgo elevado de desarrollo rápido de resistencias⁴.
- Alta eficacia antiviral. En todos los ensayos clínicos de rescate que se han llevado a cabo en los últimos 5 años la utilización de enfuvirtida junto con otro fármaco activo ha aumentado significativamente la probabilidad de alcanzar una carga viral indetectable. Este efecto positivo se ha visto cuando se ha utilizado enfuvirtida con lopinavir/ritonavir⁵, tipranavir/ritonavir⁶, darunavir/ritonavir⁷, maraviroc⁸, etravirina^{9,10} y raltegravir^{11,12}.

Papel de enfuvirtida en el tratamiento antirretroviral

En el momento actual el tratamiento antirretroviral de rescate debe incluir preferiblemente 3 fármacos activos. La ausencia de resistencias cruzadas entre enfuvirtida y los demás antirretrovirales lo convierte en un fármaco siempre activo cuando se utiliza por primera vez. Por lo tanto enfuvirtida resulta muy útil cuando no se

puede diseñar pautas orales de rescate con 3 antirretrovirales activos.

Enfuvirtida también es un antirretroviral útil en situaciones especiales fuera del tratamiento de rescate:

- Cuando es muy necesario evitar interacciones farmacológicas: por ejemplo, durante el trasplante hepático en pacientes coinfectados por VIH y virus hepatotropos, durante la poli-quimioterapia de enfermedades malignas y durante el tratamiento de la tuberculosis.
- Cuando no se puede garantizar la absorción oral de otros antirretrovirales en pacientes con hipoabsorción grave.

Tipranavir

Tipranavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa que se administra a dosis de 500 mg 2 veces al día junto a ritonavir a una dosis de 200 mg 2 veces al día.

Características principales

- Tipranavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa de alta barrera genética cuya actividad antiviral ha quedado demostrada en los estudios RESIST⁶. Tipranavir/ritonavir puede mantener una actividad antiviral sustancial después de la aparición de resistencias a otros inhibidores de la proteasa.
- Tipranavir/ritonavir es un inductor del citocromo P450 y presenta un perfil de interacciones complejo. No debe administrarse con etravirina¹³ porque produce una disminución del AUC_{12h} de etravirina del 76%. No se recomienda el uso conjunto de tipranavir/ritonavir con otros inhibidores de la proteasa también debido a una posible reducción en exposición al inhibidor de la proteasa coadministrado. Puede coadministrarse sin modificación de dosis de ninguno de los 2 fármacos con raltegravir y maraviroc.
- En ensayos clínicos tipranavir/ritonavir se ha relacionado con hepatitis clínica y episodios de descompensación hepática. En los estudios RESIST 1 y 2 se observó una incidencia de hepatotoxicidad más elevada en los pacientes que recibieron tratamiento con tipranavir/ritonavir⁶. Tipranavir/ritonavir debe usarse con precaución en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o C.
- Tipranavir/ritonavir también se ha asociado a episodios de hemorragia intracraneal, aunque no se ha establecido completamente una relación causa-efecto.
- Tipranavir/ritonavir a dosis de 500/100 mg 2 veces al día no demostró la no inferioridad frente a lopinavir/ritonavir en un estudio de pacientes *naïve*¹⁴. La dosis de 500/200 mg 2 veces al día se asoció a mayor incidencia de hepatotoxicidad que lopinavir-ritonavir. Por estos motivos tipranavir/ritonavir no está aprobado para tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve*.

Papel de tipranavir/ritonavir en el tratamiento antirretroviral

La principal ventaja de tipranavir/ritonavir es su elevada barrera genética. En pacientes infectados por virus resistentes a inhibidores de la proteasa tipranavir/ritonavir puede retener una actividad antiviral significativa. Los estudios genotípicos y fenotípicos de resistencia pueden ayu-

dar al clínico a decidir entre usar tipranavir/ritonavir o darunavir/ritonavir en la pauta de rescate. Cuando hay mutaciones que confieren resistencia a darunavir/ritonavir, como 50V, 76 y, posiblemente, 54L, tipranavir/ritonavir continúa siendo activo.

Por su perfil de interacciones farmacológicas, toxicidad hepática y perfil lipídico en general puede considerarse a tipranavir/ritonavir un fármaco más complicado de usar que darunavir/ritonavir.

Darunavir

Darunavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa que se administra a dosis de 600 mg 2 veces al día junto a ritonavir (100 mg 2 veces al día) para el tratamiento de rescate y a dosis de 800 mg una vez al día junto a ritonavir (100 mg una vez al día) para el tratamiento de pacientes *naïve*.

Características principales

– Darunavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa de alta barrera genética cuya actividad antiviral ha quedado demostrada en los estudios POWER 1⁷, POWER 2⁷, POWER 3¹⁵ y DUET^{9,10}. Darunavir/ritonavir puede mantener una actividad antiviral sustancial después de la aparición de resistencias a otros inhibidores de la proteasa.

– Darunavir/ritonavir también ha demostrado su eficacia para el tratamiento de pacientes *naïve*. En el ensayo clínico ARTEMIS¹⁶, darunavir/ritonavir demostró la no inferioridad frente a Lopinavir/ritonavir.

– Darunavir/ritonavir es un inhibidor del citocromo CYP3A4, y puede coadministrarse sin modificación de dosis de ninguno de los 2 fármacos con raltegravir y etravirina. Cuando se coadministra con maraviroc es preciso reducir la dosis de maraviroc a 150 mg 2 veces al día.

– Darunavir/ritonavir tiene un perfil de seguridad favorable. Un 7% de los pacientes tratados con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos experimentaron exantema cutáneo que en general fue de intensidad moderada¹⁷. En pacientes *naïve* se asoció a una incidencia de diarrea significativamente más baja que lopinavir/ritonavir (cápsulas) y presentó un incremento de triglicéridos menor¹⁶.

Papel de darunavir/ritonavir en el tratamiento antirretroviral

Las principales ventajas de darunavir/ritonavir son su elevada barrera genética y su buen perfil de seguridad. Estas características hacen que pueda estar indicado tanto en pacientes experimentados con virus resistentes como en pacientes *naïve*. Actualmente no puede utilizarse en pacientes *naïve* en España porque no están disponibles las cápsulas de 400 mg necesarias para utilizar la dosis de 800 mg una vez al día. En pacientes infectados por virus resistentes a inhibidores de la proteasa darunavir/ritonavir puede retener una actividad antiviral significativa. En los ensayos clínicos DUET^{9,10} y BENCHMRK^{11,12} se ha demostrado que la combinación de darunavir/ritonavir-etravirina-enfuvirtida o la combinación darunavir/ritonavir-raltegravir-enfuvirtida pueden lograr una proporción de pacientes con cargas virales menores de 50 copias/ml semanas de seguimiento del 71 y el 90%, respectivamente.

Etravirina

Etravirina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa que se administra a dosis de 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 2 veces al día.

Características principales

– Los estudios DUET^{9,10} han demostrado que etravirina puede mantener una actividad antiviral importante después de que el VIH haya adquirido resistencia a nevirapina y efavirenz.

– La barrera genética de etravirina no es lo suficientemente alta como para que se pueda administrar en pautas de rescate sin un inhibidor de la proteasa potenciado o con otros 2 fármacos plenamente activos. En el estudio 227 se administró etravirina junto con 2 nucleósidos a pacientes en que había fracasado una pauta inicial con 2 nucleósidos y un no nucleósido, que estaban infectados por el VIH con al menos una mutación a no nucleósidos y que eran *naïve* a inhibidores de la proteasa¹⁸. El grupo control recibió 2 nucleósidos y un inhibidor de la proteasa potenciado. El estudio tuvo que ser interrumpido prematuramente por mala respuesta virológica en el grupo de etravirina. Estos datos contrastan marcadamente con los resultados de los estudios DUET^{9,10}, en los que etravirina se administró junto con darunavir/ritonavir. En los estudios DUET, etravirina aumentó significativamente la proporción de pacientes con cargas virales indetectables incluso cuando el *score* genotípico de los otros antirretrovirales del régimen era cero.

– Etravirina mantiene su actividad antiviral frente a mutaciones «clásicas» de no nucleósidos, como K103N, Y181C y G190S. Para que la actividad antiviral de etravirina disminuya más del 50% es preciso que haya, al menos, 3 de las siguientes mutaciones¹⁹: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S.

– Etravirina es un sustrato de CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, y es un inductor de CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19. Aparte de con darunavir/ritonavir y saquinavir/ritonavir, no se recomienda la coadministración de etravirina con otros inhibidores de la proteasa debido a una disminución en las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la proteasa. Cuando se administra etravirina con maraviroc, hay que aumentar la dosis de maraviroc a 600 mg 2 veces al día debido a que etravirina es un potente inductor del metabolismo hepático de maraviroc. Sin embargo, si se administran etravirina, maraviroc y darunavir/ritonavir, prevalece el efecto inhibidor de darunavir/ritonavir en el metabolismo hepático de maraviroc. En este caso hay que reducir la dosis de maraviroc a 150 mg 2 veces al día.

– En los ensayos clínicos un 2% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con etravirina debido a exantema. En los estudios DUET el exantema apareció en el 17% de los pacientes tratados con etravirina y en el 11% de los pacientes que recibieron placebo^{9,10}. En general, el exantema con etravirina es de intensidad moderada. Hay que destacar que en los estudios DUET la incidencia de efectos adversos en el sistema nervioso central fue similar en el grupo de etravirina y en el grupo de placebo.

Papel de etravirina en el tratamiento antirretroviral

Etravirina está indicada para el rescate de pacientes que tienen el VIH con mutaciones de resistencia a no nucleósidos.

dos. Aunque teóricamente podría plantearse el régimen de etravirina junto con 2 nucleósidos nuevos en pacientes con fracaso de una pauta previa con 2 nucleósidos y nevirapina o efavirenz, en el momento actual carecemos de estudios que avalen esta utilización. En el estudio 227 la actividad de los nucleósidos «nuevos» estaba tan comprometida por las mutaciones que muchos pacientes recibieron de facto etravirina en monoterapia con muy malos resultados¹⁸. Queda por ver si etravirina más 2 nucleósidos activos podría ser suficiente para rescatar un primer fracaso de pautas basadas en 2 nucleósidos más efavirenz o nevirapina.

Es importante resaltar que mantener un régimen con nevirapina o efavirenz cuando ya se han desarrollado resistencias a no nucleósidos puede comprometer la actividad futura de etravirina. La acumulación de más de 3 mutaciones de la lista de mutaciones de etravirina hace que la actividad de este fármaco disminuya sustancialmente. Afortunadamente, en el momento actual en el mundo desarrollado no es práctica habitual mantener un régimen basado en nevirapina o efavirenz cuando se ha detectado fracaso virológico.

Maraviroc

Maraviroc es un inhibidor de los receptores CCR5 que se administra:

- A dosis de 300 mg 2 veces al día cuando se usa con fármacos que no tienen efecto en el citocromo CYP3A4 (por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos).

- A dosis de 150 mg 2 veces al día cuando se usa con fármacos inhibidores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, exceptuando tipranavir/ritonavir).

- A dosis de 600 mg 2 veces al día cuando se usa con fármacos inductores del citocromo CYP3A4 (por ejemplo, efavirenz y etravirina).

Características principales

- Al tratarse de un inhibidor de los correceptores CCR5, maraviroc sólo es activo si el VIH del paciente es CCR5-trópico. Antes de iniciar un tratamiento con maraviroc es preciso realizar una prueba de tropismo para confirmar que la cepa del paciente es CCR5-trópica. Actualmente sólo existe una prueba de tropismo cuyo valor predictivo esté avalado por ensayos clínicos: la prueba Trofile®. En el ensayo clínico 10029, que incluyó a pacientes cuyo VIH era dual/mixto o X4-trópico, maraviroc no superó significativamente a placebo en cuanto a eficacia antirretroviral²⁰.

- La probabilidad de que un paciente esté infectado por VIH CCR5-trópico depende de su cifra de CD4. Cuanto más baja sea la cifra de CD4 más probable es que el paciente esté infectado por VIH dual/mixto o X4. En pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral, aproximadamente un 80% de los pacientes están infectados por el VIH CCR5-trópico. En pacientes experimentados, del tipo que fueron incluidos en los estudios MOTIVATE, con una media de CD4 de aproximadamente 180 células/ μ l, sólo un 56% de los pacientes cribados estaban infectados por el VIH CCR5-trópico²¹.

- Maraviroc es activo contra el VIH que ha desarrollado resistencias a todas las demás familias de antirretrovirales siempre y cuando la cepa del paciente continúe siendo CCR5-trópica. Los estudios MOTIVATE 1 y 2 han demostrado que maraviroc es significativamente superior a placebo para el tratamiento de pacientes con VIH resistente a 3 clases de antirretrovirales²². Tras 48 semanas de seguimiento, el 45% de los pacientes que recibieron tratamiento con maraviroc en el ensayo MOTIVATE-2 mantenía una carga viral menor de 50 copias/ml de VIH-ARN, comparado con el 23% en el grupo placebo²³.

- Maraviroc se ha comparado con efavirenz en pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral que estaban infectados por el VIH CCR5-trópico, en el estudio MERIT²⁴. Todos los pacientes recibieron además zidovudina coformulada con lamivudina. Tras 48 semanas de seguimiento maraviroc no pudo demostrar la no inferioridad frente a efavirenz. El porcentaje de pacientes con una carga viral menor de 50 copias/ml de VIH-ARN fue del 69% en el grupo de efavirenz y del 64% en el grupo de maraviroc. Los abandonos por fracaso virológico fueron más frecuentes en el grupo de maraviroc, mientras que los abandonos por efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de efavirenz. Un análisis reciente indica que la mayoría de los fracasos virológicos en el grupo de maraviroc fueron debido a que los pacientes estaban infectados por poblaciones minoritarias de VIH dual/mixto que no fueron detectadas por la prueba de tropismo²⁵.

- Un aspecto interesante es que en los ensayos clínicos se ha demostrado reiteradamente que los pacientes tratados con maraviroc tienen un aumento desproporcionado de la cifra de CD4 cuando se compara con otros antirretrovirales²⁶. Los inhibidores de CCR5 podrían reducir la activación inmunitaria previniendo la unión de las beta-quimiocinas a los receptores CCR5. La importancia clínica de este hallazgo aún no se ha establecido, pero ya hay estudios diseñados para responder a esta pregunta.

- Maraviroc tiene un buen perfil de seguridad. A diferencia de otros inhibidores del CCR5, en el desarrollo clínico de maraviroc no hay datos que indiquen una asociación con hepatotoxicidad o riesgo de carcinogénesis. En cuanto a su perfil lipídico maraviroc ha demostrado en el estudio MERIT que es capaz de controlar la replicación del VIH sin tener prácticamente ningún impacto en el metabolismo lipídico del paciente²⁷.

- Debido a que maraviroc es un inhibidor de un receptor fisiológico, es preciso realizar un seguimiento a largo plazo de los pacientes para tener la certeza de que esta inhibición no aumenta el riesgo en la edad adulta de enfermedades para las que los receptores del CCR5 pudieran tener un papel defensivo²⁸.

Papel de maraviroc en el tratamiento antirretroviral

Es necesario realizar la prueba de tropismo en todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con maraviroc. La prueba actual de tropismo (Trofile®) es capaz de detectar VIH dual/mixto o X4 cuando supone al menos un 10% del total de la población viral. Un prueba de tropismo que detectara poblaciones minoritarias por debajo de ese límite probablemente disminuiría la probabilidad de fracasos virológicos con maraviroc. Ya se han comunicado re-

sultados prometedores de una prueba de tropismo más sensible²⁹.

Maraviroc está indicado para el tratamiento de pacientes infectados por VIH que ya ha desarrollado resistencias a otras familias de antirretrovirales y que tiene un tropismo CCR5. Maraviroc puede combinarse en pautas de rescate con darunavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, etravirina y raltegravir.

Los resultados del estudio MERIT²⁴ indican que maraviroc podría ser una alternativa terapéutica en pacientes *naïve* con resistencias primarias a otros antirretrovirales o con intolerancia a no nucleósidos o inhibidores de la proteasa.

Un área interesante de investigación es el papel de maraviroc en pacientes con mala reconstitución inmunológica a pesar de buen control virológico. Es posible que por su mecanismo de acción maraviroc pueda tener un efecto inmunorregulador independiente del control virológico.

Raltegravir

Raltegravir es un inhibidor de la integrasa que se administra a una dosis de 400 mg 2 veces al día.

Características principales

– La vía principal de metabolización de raltegravir parece ser la glucuronidación mediada por UGT1A1. Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450 y, por lo tanto, tiene un bajo potencial de interacciones con fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450. Ritonavir, un inhibidor de la CYP3A4, no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de raltegravir.

– Al tratarse de un fármaco de una nueva familia con una diana distinta, no presenta resistencias cruzadas con otros antirretrovirales. Los estudios BENCHMRK han demostrado la eficacia de raltegravir para el tratamiento de pacientes infectados por VIH resistente a 3 familias de antirretrovirales (nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de la proteasa). En el estudio BENCHMRK-1, tras 48 semanas de seguimiento, un 65% de los pacientes del grupo de raltegravir tenía una carga viral menor de 50 copias/ml de ARN-VIH, comparado con un 31% en el grupo de placebo¹¹. Si además de raltegravir el paciente había recibido por primera vez darunavir/ritonavir y enfuvirtida, la cifra subía hasta un 89%. Resultados similares han sido comunicados en el estudio BENCHMRK-2¹².

– En pacientes *naïve* un estudio de búsqueda de dosis de raltegravir (P004) ha demostrado tasas de eficacia similares a las de efavirenz³⁰. Estos datos apoyan la realización de los ensayos clínicos con tamaño muestral adecuado que actualmente ya están en marcha. Un aspecto muy llamativo en este estudio fue que, aunque no hubo diferencias a las 48 semanas de seguimiento, en el grupo tratado con raltegravir la carga viral disminuyó mucho más rápidamente que en el grupo tratado con efavirenz. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta en el momento actual.

– En el estudio de pacientes *naïve* se ha demostrado que la fases de caída de la carga viral son distintas en pacientes tratados con raltegravir³¹. El tratamiento con ral-

tegravir prolongó la primera fase de caída de la carga viral y redujo la concentración de carga viral que marca el comienzo de la segunda fase de caída. Además, raltegravir disminuyó significativamente la duración de esta segunda fase de caída de la carga viral. Estos datos han llevado a que se especule sobre el impacto positivo que pudiera tener el tratamiento con raltegravir en la eliminación del VIH de los reservorios celulares que causan la persistencia de la infección a pesar del tratamiento antirretroviral.

– También hay datos favorables sobre el uso de raltegravir para simplificación de la terapia antirretroviral de rescate en pacientes que han necesitado enfuvirtida para mantener una carga viral indetectable³². En este grupo de pacientes el cambio de enfuvirtida por raltegravir no supuso una pérdida del control virológico.

– Los datos disponibles indican que raltegravir no tiene una barrera genética alta. Cuando se produce fracaso virológico en un paciente tratado con raltegravir, el virus presenta sólo una o 2 mutaciones de resistencia (en general, Q148H/K/R o N155H).

– Hasta el momento actual ha mostrado un perfil de tolerancia y toxicidad excepcionalmente positivo. Los resultados de los ensayos clínicos en pacientes *naïve* y en pacientes experimentados no indican que raltegravir se relacione con hepatotoxicidad ni riesgo de carcinogénesis.

– El impacto de raltegravir en el perfil lipídico es neutro. Raltegravir no causa incrementos del colesterol total ni del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad ni los triglicéridos³⁰.

Papel de raltegravir en el tratamiento antirretroviral

En el momento actual raltegravir está indicado para el tratamiento de pacientes infectados por VIH resistente a otras familias de antirretrovirales. Por tratarse del primer representante de la familia de los inhibidores de la integrasa su actividad antiviral está garantizada. Los resultados de los estudios BENCHMRK avalan el uso de raltegravir junto con, al menos, otros 2 fármacos activos para el tratamiento de pacientes con fracasos terapéuticos y resistencias a nucleósidos, no nucleósidos e inhibidores de la proteasa^{11,12}. Gracias a sus características farmacocinéticas es sencillo combinar raltegravir en estos tratamientos de rescate con darunavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir, etravirina y maraviroc. Esta ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas es una de las características más positivas de raltegravir.

Raltegravir también puede ser un fármaco muy útil para la simplificación del tratamiento que incluye enfuvirtida. A diferencia de maraviroc, no es necesario realizar una prueba de tropismo (no factible en pacientes que tienen cargas virales indetectables) y ya disponemos de datos preliminares que respaldan esta estrategia³².

Es muy probable que raltegravir tenga un papel importante como tratamiento sustitutivo en pacientes que tengan toxicidad relacionada con los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, por ejemplo, alteraciones lipídicas. Raltegravir tiene un perfil lipídico neutro y es muy verosímil que las alteraciones lipídicas asociadas al tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciados mejoren tras sustituir el inhibidor de la proteasa poten-

ciado por raltegravir. Ya hay ensayos clínicos en marcha que responderán a esta pregunta.

Los resultados del estudio P004, el perfil de toxicidad y sus características farmacocinéticas indican que raltegravir también podría ser una buena alternativa para el tratamiento de pacientes *naïve* para tratamiento antirretroviral³⁰. Combinado con 2 nucleósidos podría aportar ventajas sobre efavirenz en cuanto a toxicidad en el sistema nervioso central y sobre los inhibidores de la proteasa potenciados en cuanto a su mejor perfil metabólico.

Por último, raltegravir también podría tener un papel muy importante en pautas «ahorradoras» de nucleósidos. Es muy probable que la combinación de un inhibidor de la proteasa potenciado y raltegravir pudiera ser suficiente para controlar la replicación del VIH. De nuevo, ya se está llevando a cabo estudios encaminados a responder a esta pregunta.

En resumen, nos encontramos en una nueva era de la terapia antirretroviral de rescate. Gracias a la llegada de enfuvirtida, tipranavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, etravirina, maraviroc y raltegravir es posible diseñar pautas de rescate eficaces para pacientes infectados por el VIH resistente a las 3 familias «clásicas».

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado haber recibido pagos de Pfizer como investigador, asesor y conferenciante.

Bibliografía

1. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizado Ene 2008; citado 20 Abr 2008]. Disponible en: http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycrc200802_TARVGesidayPNS.zip
2. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 29, 2008; 1-128 [citado 20 Abr 2008]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
3. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe [citado 20 Abr 2008]. Disponible en: http://www.eacs.eu/guide/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
4. Lu J, Deeks SG, Hoh R, Beatty G, Kuritzkes BA, Martin JN, et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1-infected patients: results of a clonal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:60-4.
5. Nelson M, Arastéh K, Clotet B, Cooper DA, Henry K, Katlama C, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:404-12.
6. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al; RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
7. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al; POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007;369:1169-78.
8. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, Lampiris H, Gulick R, Saag M, et al. Efficacy and safety of maraviroc in antiretroviral-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week results of MOTIVATE 1 [Abstract H-718a]. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2007.
9. Haubrich R, Cahn P, Grinsztejn B, Lalezari J, Madrugá J, Mills A et al, on behalf of the DUET-1 Study Group. DUET-1: Week-48 results of a phase III

- randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 612 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 790.
10. Johnson M, Campbell T, Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Tower W, et al, on behalf of the DUET-2 Study Group. DUET-2: week-48 results of a phase III randomized double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 vs placebo in 591 treatment-experienced HIV-1-infected patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 791.
11. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al, and the BENCHMRK-1 Study Group. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 788.
12. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M, et al, and the BENCHMRK-2 Study Group. 48-week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir in patients failing ART with triple-class resistant HIV-1. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 789.
13. Schöller M, Kraft M, Hoetelmans R, Vyncke V, Vandemeulen K, Peeters M, et al. Significant decrease in TMC125 exposures when co-administered with tipranavir boosted with ritonavir in healthy subjects. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006. Denver, Colorado. Abstract 583.
14. Cooper D, Zajdenverg R, Ruxrungtham K, Scherer J, Chaves RL. Efficacy and safety of two doses of tipranavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir-based therapy in antiretroviral-naïve patients: results of BI 1182.33. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 2006. Abstract PL13.4.
15. Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timerman A, Pedro RD, et al. TMC114/r in treatment-experienced HIV patients in POWER 3: 24-week efficacy and safety analysis. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006. Toronto, Canada. Abstract TUPE0060.
16. DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at Week 48: ARTEMIS. Program and abstracts of the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); September 17-20, 2007. Chicago, Illinois. Abstract H-718b.
17. Darunavir/ritonavir. Ficha técnica. Disponible en: www.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prexista/H-707-PI-es.pdf
18. Woodfall B, Vingerhoets J, Peeters M, Peeters I, DE Smedt G, Miralles GD, et al. Impact of NNRTI and NRTI resistance on the response to the regimen of TMC125 Plus 2 NRTIs in Study TMC125-227. Eighth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006. Abstract PL5.6.
19. Katlama C, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Lazzarin A, Arasteh K, et al. DUET-2: 24 week results of a phase III randomised double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of TMC125 versus placebo in 591 treatment-experienced HIV-1 infected patients. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia, July 22-25, 2007. Abstract (late-breaker) WeSS204.2.
20. Mayer H, Van der Ryst E, Saag M, Clotet B, Fatkenheuer G, Clumeck N, et al. Safety and efficacy of maraviroc (MVC), a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial [Abstract THLB0215]. XVI International AIDS Conference; Toronto, 2006.
21. Coakley E, Benhamida J, Chappay C, Whitcomb J, Goodrich J. An evaluation of tropism profiles and other characteristics among 3988 individuals screened from A4001026, A4001027 (MOTIVATE 1) and A4001028 (MOTIVATE 2) studies for maraviroc. Second International Workshop on Targeting HIV Entry; Oct 20-21, 2006. Boston, MA. Abstract 8.
22. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, Moreno S, Van der Ryst E, et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Treatment-experienced Patients Infected with CCR5-Tropic HIV-1: 48-Week Combined Analysis of the MOTIVATE Studies. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 792.
23. Fätkenheuer G, Konourina I, Nelson M, Clumeck N, Lazzarin A, Hoepelman IM, et al. Efficacy and Safety of Maraviroc (MVC) Plus Optimized Background Therapy (OBT) in Viraemic, Antiretroviral Treatment-Experienced Patients Infected with CCR5-Tropic (R5) HIV-1 in Europe, Australia and North America (MOTIVATE 2): 48-Week Results [Abstract PS3/5]. 11th European AIDS Conference/EACS; Madrid, 2007.

24. Saag M, Prudence I, 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 Combivir (zidovudine [ZDV] / lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. Fourth International AIDS Society Conference on HIV Treatment and Pathogenesis, Sydney, 2007. Abstract WESS104.
25. Heera J, Saag M, Ive P, Whitcomb J, Lewis M, McFadyen L, et al. Virological Correlates associated with treatment failure at week 48 in the phase 3 study of maraviroc in treatment-naïve patients. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008; Boston, Massachusetts. Abstract 40LB.
26. Wilkin T, Ribaud H, Gulick R. The Relationship of CCR5 Inhibitors to CD4 Cell Count Changes: A Meta-analysis of Recent Clinical Trials in Treatment-experienced Subjects. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 800.
27. DeJesus E, Walmsley S, Cohen C, et al. Fasted Lipid Changes after Administration of Maraviroc or Efavirenz in Combination with Zidovudine and Lamivudine for 48 weeks to Treatment-naïve HIV-infected Patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3-6, 2008. Abstract 929.
28. Klein RS. A moving target: the multiple roles of CCR5 in infectious diseases. *J Infect Dis.* 2008;197:183-6.
29. Reeves JD, Han D, Liu Y, et al. Enhancements to the Trofile HIV coreceptor tropism assay enable reliable detection of CXCR4-using subpopulations at less than 1%. Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20, 2007. Chicago, Ill. Abstract H-1026.
30. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid Onset and Durable Antiretroviral Effect of Raltegravir, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, as part of Combination ART in Treatment-Naïve HIV-1 infected patients: 48-week data. 4th International AIDS Society Conference, July 24, 2007.
31. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS.* 2007;21:2315-21.
32. Harris M, Larsen G, Montaner J. Outcomes of patients switched from enfuvirtide to raltegravir within a virologically suppressive regimen. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 3-6, 2008. Boston, Massachusetts. Abstract 799.