



Datos del Estudio 720 tras 6 años de seguimiento confirman la durabilidad de una terapia basada en Kaletra

La mayoría de los pacientes que comenzaron su terapia antirretroviral con Kaletra (lopinavir/ritonavir) hace seis años continúa con carga viral indetectable (menos de 50 copias/ml), según datos presentados en el VII Congreso Internacional sobre Terapia de la infección por VIH, celebrado en Glasgow a mediados de noviembre. Además, la supresión de la carga viral se acompañó de aumentos en los recuentos de linfocitos T CD4+ (529 CD4/µl de media), incluso en los pacientes con enfermedad muy avanzada (menos de 50 CD4/µl al comienzo que presentaron un incremento medio de 553 CD4/µl).

El 62% de los pacientes mantenían una carga viral por debajo de las 50 copias/ml tras 6 años de tratamiento

Por otra parte, los datos indican que Kaletra fue generalmente bien tolerado, y que ninguno de los pacientes que no consiguió carga viral indetectable ha desarrollado resistencia al fármaco.

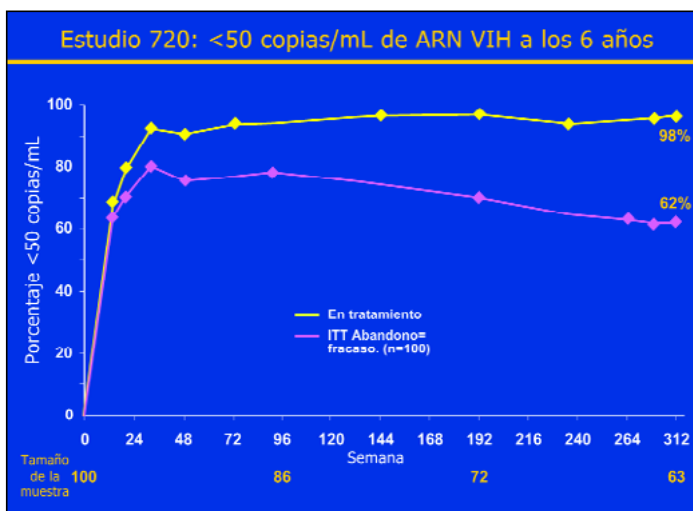
Este ensayo fue iniciado en 1998 con 100 pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, de los que permanecen en tratamiento 63 tras 312 semanas. El

98% de ellos (62/63) ha conseguido suprimir el virus hasta menos de 50 copias/ml de ARN-VIH.

“Conforme evolucionan los objetivos del tratamiento para el VIH, crece la necesidad de proporcionar a los pacientes opciones que sean, al tiempo, durables y tolerables a largo plazo”, ha declarado el Dr. Roy Gulick (Universidad de Cornell, Nueva York), uno de los investigadores del estudio.

Ref: “Terapia basada en Kaletra (LPV/r) en pacientes infectados por el VIH no tratados previamente con antirretrovirales (ARV): 6 años de seguimiento del Estudio 720”, Gulick RM et al. Abstract P28. 7th Intern. Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2004.

Los datos indican que Kaletra fue generalmente bien tolerado, y que ninguno de los pacientes que no consiguió carga viral indetectable ha desarrollado resistencia al fármaco



OTRAS NOTICIAS

Apuntes VIH nº 17

- **Un modelo empírico rebaja a 12 horas el ciclo de replicación del VIH** P. 2
- **La eficacia de Kaletra es independiente de los recuentos virales de CD4 o carga viral** P. 3
- **Se observan mutaciones de resistencia en viremia persistente entre 50 y 400 copias/ml** P. 4
- **Estudio del Instituto Carlos III, en AIDS Res Hum Retroviruses: Baja incidencia de hepatotoxicidad atribuible a Kaletra** P. 4

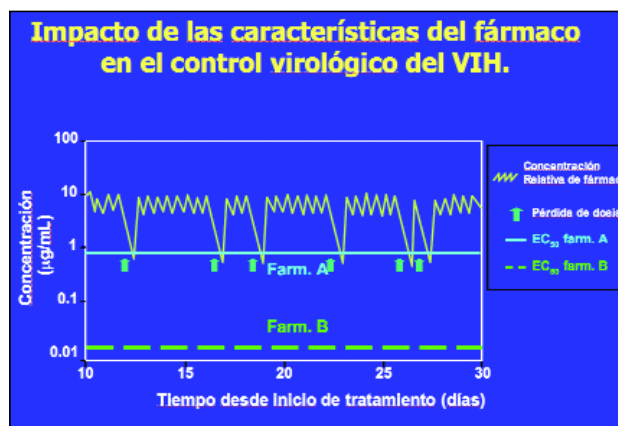


Desarrollado en el Instituto de Salud Carlos III

Un modelo empírico rebaja a 12 horas el ciclo de replicación del VIH

El equipo de la Unidad de Inmunopatología del SIDA del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III ha desarrollado un modelo experimental que cifra en 12 horas el ciclo completo de replicación del VIH (1). La investigación del Instituto Carlos III, llevada a cabo por la Dra. Mercedes Bermejo bajo la dirección del Dr. José Alcami, demuestra que el virus del SIDA es más agresivo de lo que se pensaba en lo referente a su dinámica de replicación, ya que hasta ahora este tiempo se situaba entre 24 y 48 horas. Según este modelo experimental, el genoma del VIH necesita 2 horas para que las proteínas virales se expresen intracelularmente y entre 6-8 h para producir partículas infectivas (p24) en el exterior de las células.

El trabajo analiza también la influencia de este resultado en la respuesta de los fármacos antirretrovirales. **La eficacia del TARGA depende del mantenimiento de las concentraciones de fármacos.** La detección de virus de fenotipo salvaje en pacientes que fallan a la terapia antirretroviral sugiere claramente ausencia de presión farmacológica durante la formación de las partículas virales.



Representación conceptual de dos fármacos (A y B) con diferente EC50 y su influencia sobre los niveles en sangre. Se supone una adherencia del 85%.

Los datos indican que los fármacos deben poseer niveles suficientes y perfiles farmacocinéticos capaces de bloquear eficazmente la replicación

Los autores comentan que algunos de los fallos de tratamiento no se deben a la emergencia de variantes resistentes o a la baja adherencia a la terapia, sino a la baja disponibilidad de los fármacos, particularmente en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (lo que sería más acusado si no están potenciados). Así, la importancia de mantener los niveles efectivos de inhibidor de la proteasa es subrayada por el incremento sustancial de partículas infectivas p24 con mínimas reducciones de la concentra-

ción de IP (de 1 a 0,25 µM). **Pequeñas brechas en la concentración de inhibidor de la proteasa podrían resultar en incrementos sustanciales de la replicación viral y así aumentar las probabilidades de desarrollo de resistencias.** Estas "ventanas", durante las que la falta de presión farmacológica daría lugar al escape viral, podrían ser de sólo 2 horas.

En resumen, los resultados sugieren que la reactivación del VIH desde el estado de latencia proviral en los linfocitos periféricos en sangre es más rápida de

lo que se suponía hasta ahora usando modelos matemáticos, y que esta cinética rápida podría tener impacto en la eficacia de los inhibidores de proteasa. Por otra parte, el modelo desarrollado podría ser útil para el estudio de los parámetros farmacocinéticos de los antirretrovirales y el diseño de enfoques terapéuticos orientados a un control más eficaz de los reservorios del VIH.

En el ámbito de la clínica las conclusiones del estudio vendrían a apoyar la necesidad de utilizar antirretrovirales con alta barrera farmacológica frente al virus (como refleja el modelo teórico de la figura), lo que se intenta con el empleo de IP potenciados y de los que es paradigma Kaletra (lopinavir/ritonavir) por alcanzar niveles únicos, hasta 75 veces superior a lo requerido como IC50 (2; ver Noticia siguiente)

(1). "Dynamics of HIV replication in lymphocytes and the efficacy of protease inhibitors." M. Bermejo, S. Sánchez-Palomino, L. Usán, J. Alcami. *Journal of Medical Virology*, vol 73, 502-507.

(2). "Baseline HIV-1 RNA Level and CD4 Cell Count Predict Time to Loss of Virologic Response to Nelfinavir, but Lopinavir/Ritonavir, in Antiretroviral Therapy-naïve patients". Martin S King, Barry M. Bernstein, Eugene Sun et al. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004; 190:280-4.

La eficacia de Kaletra es independiente de los recuentos basales de CD4 o carga viral

Los recuentos basales de linfocitos CD4 y los niveles plasmáticos de ARN-VIH-1 ofrecen valor pronóstico para predecir el tiempo que transcurrirá hasta la pérdida de la respuesta virológica a nelfinavir, pero no así en el tratamiento basado en Kaletra (lopinavir/ritonavir). Así lo confirman los datos de un estudio publicado en "The Journal of Infectious Diseases" (1). **Los autores explican que la terapia basada en Kaletra no llevó a una disminución significativa de la respuesta virológica en pacientes con recuentos basales menores de linfocitos CD4 y mayores niveles de ARN-VIH-1.** "Nuestros resultados son compatibles con el concepto de que el valor predictivo del recuento de linfocitos CD4 y el

Los resultados siguen sugiriendo un importante papel para Kaletra como tratamiento inicial con IP

nivel de ARN del VIH-1 sólo depende de la potencia de la pauta utilizada y estos resultados siguen sugiriendo un importante papel para Kaletra como tratamiento inicial con inhibidores de proteasa para la infección por el VIH."

Los datos ofrecidos proceden del estudio aleatorizado, doble ciego y comparativo entre nelfinavir y Kaletra, sobre 653 pacientes no tratados anteriormente con antirretrovirales. En el caso de los pacientes tratados con nelfinavir, los mayores niveles basales de ARN-VIH y los me-

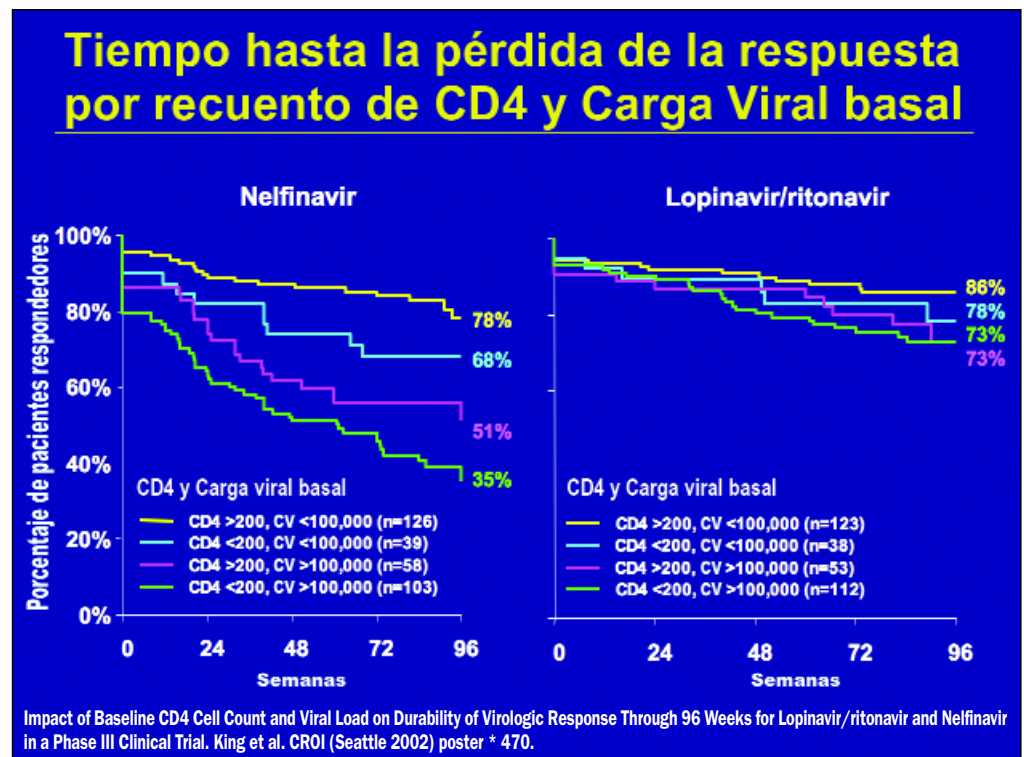
nores recuentos basales de linfocitos CD4 se asociaron a un mayor riesgo de pérdida de la respuesta virológica, lo que no ocurrió en los que recibieron Kaletra. **El riesgo de pérdida de la respuesta virológica fue más de dos veces mayor en los pacientes tratados con nelfinavir que en los que recibieron Kaletra.** Además, las repercusiones de la carga de virus detectable durante el tratamiento con nelfinavir fueron potencialmente más graves en el sentido de que las tasas más altas de resistencia primaria a inhibidores de la

proteasa (0% para Kaletra frente al 45% para nelfinavir) y de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa (37% frente al 82%) observadas en el estudio pueden limitar la eficacia de posteriores opciones terapéuticas.

Como las pautas utilizadas tuvieron una tolerabilidad y una adherencia similares, las diferencias constatadas pueden atribuirse a otros factores como las características farmacológicas. **La media de los niveles mínimos de Nelfinavir son sólo 3-4 veces mayores que la**

IC50 para el VIH de tipo salvaje, mientras que las concentraciones mínimas de Kaletra son ~75 veces mayores que la IC50. Este margen proporciona potencialmente un perfil farmacológico más permisivo y una alta barrera genética, facilitando el control de la replicación viral.

(1). "Baseline HIV-1 RNA Level and CD4 Cell Count Predict Time to Loss of Virologic Response to Nelfinavir, but Not Lopinavir/Ritonavir, in Antiretroviral Therapy-Naive Patients." Martin S. King, Barry M. Bernstein, Eugene Sun et al. The Journal of Infectious Diseases, 2004; 190:280-4.



Necesidad de afinar los métodos de análisis genotípico Se observan mutaciones de resistencia en viremia persistente entre 50 y 400 copias/ml

Una supresión duradera de la carga viral generalmente requiere que el régimen reduzca la viremia ARN-VIH a menos de 50 copias/ml en los 4-6 meses después del comienzo de la terapia.

La durabilidad de la respuesta a largo plazo es mejor en los pacientes que alcanzan y mantienen una carga viral menor de 50 copias/ml comparada con la de aquellos con carga viral entre 50 y 400 copias/ml, **por lo que la supresión a menos de 50 copias/ml es el objetivo de la terapia actualmente**, y que apoya este estudio de especialistas norteamericanos de la Universidad Johns Hopkins y el Instituto Médico Howard Hughes, de Baltimore, Maryland.

Se le realizó un genotipado clonal ultrasensible a muestras de 21 pacientes con carga viral persistente, detectable y baja entre 50 y 400 copias/ml con el objeto de establecer la prevalencia de mutaciones de resistencias en esta población. El 43% (9) de los pacientes presentaba mutaciones de resistencia a menos a un fármaco de la combinación, el 10% (2) a dos clases de fármacos y el 5% (1) a las tres. Las más comunes fueron M184V, K65R y M41L/T215Y. Al menos en 3 casos (14%) las mutaciones de resistencia parecían haber surgido durante el periodo de viremia baja persistente.

Esta viremia baja es particularmente preocupante, porque la acumulación secuencial de mutaciones adicionales que confieren resistencia a los demás fármacos antirretrovirales del régimen pueden llevar al fallo virológico del régimen actual y limitar opciones futuras de tratamiento. **Los autores recomiendan, como solución, la intensificación temprana o la modificación del TARGA de estos pacientes.**

(1) R. Nettles, T. Kieffer, R. Siliciano et al. "Genotypic Resistance in HIV-1-Infected Patients with Persistently Detectable Low-Level Viremia while Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy." *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1030-7.

Estudio del Instituto Carlos III, en AIDS Res Hum Retroviruses

Baja incidencia de hepatotoxicidad atribuible a Kaletra

Los regímenes de terapia de gran actividad (TARGA) que contienen Kaletra (lopinavir/ritonavir) no parecen provocar incremento significativo de toxicidad hepática en pacientes coinfectados por VIH y por el virus de la hepatitis C (VHC), de acuerdo con un estudio de investigadores españoles. (1).

Recuerdan los autores que la toxicidad hepática es un efecto adverso común de la terapia antirretroviral, particularmente en sujetos coinfectados con el VHC. La incidencia de hepatotoxicidad grave después del inicio del tratamiento con lopinavir, así como su posible asociación con los niveles plasmáticos de LPV fueron analizados en 120 pacientes infectados por VIH, el 52,2% de los cuales estaban coinfectados por el VHC y el 7,5% eran HBsAg positivos. El recuento medio de linfocitos CD4 era de 287 células/ μ l y el nivel medio de ARN-VIH plasmático era de 73.041 copias/ml. Dos tercios de los pacientes con hepatitis C crónica

subyacente y sólo el 3% de quienes no tenían hepatitis C presentaban elevaciones de enzimas hepáticas al inicio. El tiempo promedio de seguimiento fue de 12 meses.

La incidencia de hepatotoxicidad grave a los 3 meses fue del 1,7% y la incidencia acumu-

El desarrollo de toxicidad hepática grave no se asoció a los niveles plasmáticos de lopinavir y estos niveles de LPV fueron similares cuando se compararon los pacientes coinfectados con el VHC con los no coinfectados

lada a los 12 meses fue del 4%. Todos los casos ocurrieron entre los pacientes coinfectados con VHC. Además, todos ellos presentaban elevación de las enzimas hepáticas al inicio. Ninguno de los portadores de antígenos de hepatitis B desarrolló toxicidad hepática grave durante la terapia con lopinavir.

El desarrollo de toxicidad hepática grave no se asoció a los niveles plasmáticos de lopinavir y estos niveles de LPV fueron similares cuando se compararon los pacientes coinfectados con el VHC con los no coinfectados (6,33 vs 6,11 mg/ml $p=0,79$).

Según estudios previos, la incidencia de hepatotoxicidad grave en pacientes tratados con otros IP distintos a LPV se situaba entre el 5 y el 18%, principalmente dependiendo del IP utilizado y la tasa de coinfección con VHC de la población estudiada. "En nuestro ensayo – comentan los autores-, aunque más de la mitad de los pacientes estaban coinfectados con VHC, apenas se registró hepatotoxicidad severa, lo que indicaría que lopinavir es relativamente seguro para el hígado, incluso en presencia de hepatitis C crónica."

(1). "Liver toxicity of lopinavir-containing regimens in HIV-infected patients with or without hepatitis C coinfection." González-Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher O, González-Lahoz J, Soriano V. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2004 Jul; 20(7):698-700.