

AVANCES EN EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

RAUL E. DAVARO¹, MARCELO H. LOSSO²

¹ II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; ² Grupo de estudios de Inmunocomprometidos, Departamento de Medicina, Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires

Resumen Descubrimientos recientes nos han permitido un mejor conocimiento de la cinética del VIH y el diseño de nuevas estrategias de tratamiento. Este artículo revisa los métodos más difundidos para medir la carga viral y su uso en la toma de decisiones; las características de los inhibidores de la proteasa disponibles en la Argentina y los resultados preliminares de varios ensayos clínicos de tratamientos combinados que han modificado el tratamiento. La determinación de carga viral representa un marcador sustituto con valor predictivo independiente del recuento de CD4. La combinación de drogas es la elección siempre que se decida iniciar tratamiento.

Palabras clave: HIV, SIDA, tratamiento antirretroviral, inhibidores de proteasa, carga viral

En los últimos 18 meses se han producido importantes avances en el conocimiento sobre la infección por HIV que han modificado radicalmente las estrategias y monitoreo del tratamiento¹. En esta breve actualización se comentan los resultados de los ensayos clínicos que avalan el tratamiento combinado como estrategia inicial, la información disponible sobre inhibidores de la proteasa y los avances en monitoreo del tratamiento mediante la determinación de carga viral. La infección por HIV se caracteriza por un estado de activación viral permanente con elevadas tasas de replicación viral en todos los estadios clínicos de la infección². Se ha estimado que el t 1/2 de los viriones circulantes en plasma es de 0,3 días y de los linfocitos CD4⁺ activamente infectados es de 1,6 días, eventos que suponen una muy elevada tasa de recambio celular asociada a la replicación viral. Se estima que estos ciclos continuos de reinfección son los que llevan a la progresiva disminución en el recuento de CD4, uno de los fenómenos que caracterizan a la disfunción inmunológica producida por el HIV. Dado que la magnitud del fenómeno de repli-

cación viral correlaciona con el pronóstico de la enfermedad³, resulta razonable asumir que el tratamiento debe basarse en esquemas que reduzcan la carga viral significativamente y por el mayor tiempo posible.

Carga viral

Generalidades

El virus de la inmunodeficiencia humana es detectado en el plasma en todos los estadios de la infección. La historia natural y patogénesis de la infección producida por el HIV está directamente relacionada con su capacidad de replicación⁴. Existen métodos indirectos («surrogate markers») y directos⁷ para medir la evolución de la infección y la respuesta terapéutica. Los métodos indirectos más usados son el recuento de linfocitos CD4⁺, las determinaciones de antígeno P 24, neopterin sérica y beta 2 microglobulina. Estos métodos tienen una baja sensibilidad y especificidad. Los métodos directos son el cultivo viral y la medición de la carga viral. El cultivo viral⁸ permite cuantificar los títulos virales en plasma y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). El cultivo viral sin embargo es un método difícil de reproducir, engorroso, y limitado por

Recibido: 2-X-1996

Aceptado: 13-XI-1996

Dirección postal: Dr. Marcelo H. Losso, Gurruchaga 1961, 1414 Buenos Aires, Argentina

la capacidad variable de las diferentes cepas virales de replicarse en cultivos celulares.

La determinación de la carga viral es la cuantificación a través de diferentes métodos del número de cadenas de ARN viral por mililitro de plasma. Dos de estos métodos utilizan el principio de la reacción de la cadena de polimerasa (Amplicor™ y NASBA), y se los engloba con la denominación genérica de amplificación del blanco (target amplification) ya que lo que amplifican es el *blanco* buscado, que en este caso es el ARN viral. La otra técnica se denomina amplificación de la *señal* (signal amplification) pues en realidad a partir de la medición del ARN viral se genera una señal lumínica que posteriormente es interpretada por un sistema especial de lectura. Este método es conocido como b-ADN (Quantiplex™).

La magnitud de la carga viral se ha relacionado con la progresión de la enfermedad⁹, y la transmisión vertical de madre a feto de la infección¹⁰⁻¹². Mellors ha demostrado una evolución más acelerada de la infección cuanto mayor es la carga viral en el momento de la seroconversión o posteriormente^{3, 13}. Dicho valor predictivo también se cumple en pacientes con hemofilia e infección por HIV. La siguiente es una breve descripción de los tres métodos desarrollados hasta ahora.

Métodos

El método *Amplicor*™¹⁴ se basa en la amplificación del ARN viral plasmático. En cada ciclo el ARN de cadena simple se transcribe a ADN de doble cadena a través de varios pasos enzimáticos, el ADN así sintetizado posteriormente se amplifica. Luego de múltiples ciclos contamos con millones de copias de ADN producidas a partir de las iniciales copias de ARN. Esas copias de ADN se comparan con una muestra testigo que permite el cálculo indirecto del número inicial de partículas de ARN. Este método tiene una sensibilidad que permite detectar hasta 200 copias de ARN viral por mililitro.

Otro test disponible es el NASBA por Nucleic Acid Sequence-Based Amplification¹⁵, también se basa en la reacción de la cadena de polimerasa pero en lugar de sintetizar ADN como producto final a partir de ARN, copia las cadenas de ARN en ADN bicatenario en un paso intermedio y luego sintetiza cadenas complementarias de ARN que son luego medidas por quimioluminiscencia.

Este método tiene una sensibilidad de 400 copias de ARN por mililitro.

Por último el método *Quantiplex*™¹⁶ utiliza el principio de ADN ramificado (branch ADN). Se extraen las partículas de ARN viral que se fijan a una placa donde se encuentran sondas de ARN. Esto forma un complejo al que luego se unen por hibridación múltiples segmentos de ADN, finalmente a este complejo se les une la enzima fosfatasa alcalina la que está marcada para emitir señales luminosas. Este complejo se mide por el principio de quimioluminiscencia. La sensibilidad del método es de 500 copias por mililitro.

La medición de la carga viral en la mayoría de los últimos ensayos clínicos ha permitido comprender la cinética viral y valorar los efectos de tratamientos combinados en forma directa. Como con la mayoría de los métodos diagnósticos una vez aprobados, la reproducibilidad de los mismos dependen de los laboratorios donde se utilizan y los controles de calidad que esos laboratorios siguen. Los diferentes tipos utilizados y las técnicas de recolección y procesamiento deben ser rigurosamente monitorizadas para que los resultados puedan ser comparables. Es importante puntualizar que en ningún caso reemplazan sino que complementan a la medición de los linfocitos CD4⁺ o al valor que las infecciones o neoplasias oportunistas tienen en el seguimiento y pronóstico de la infección.

La tabla 1 presenta recomendaciones orientadoras para el uso de la carga viral.

Tratamiento combinado con análogos de dideoxinucleósidos (ddN) como estrategia inicial

El tratamiento antirretroviral estándar de la infección por HIV debe incluir al menos dos análogos de ddN. La evidencia que avala esta estrategia surge de los resultados de los ensayos ACTG 175, DELTA, CPCRA 007 y NUCA-NUCB 3001 y 3002, presentados en el curso del último año.

Ensayos ACTG 175¹⁷, Delta¹⁸ y CPCRA 007¹⁹

Se trata de tres estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, que compararon el tratamiento con zidovudina (600 mg/día) vs la combinación de zidovudina/zalcitabina (2,25 mg/día) o zidovudina/didanosina (400 mg/día ajustados por peso). El estudio ACTG 175 incluyó una cuarta rama de monoterapia con didanosina. Las poblaciones en estudio fueron diferentes para los tres ensayos en términos de su estadio clínico y tratamiento previo con zidovudina (tabla 2), cubriendo en conjunto más de 6700 pacientes en el rango de CD4 en el que el tratamiento se ofrece corrientemente (< 500/mm³). La porción del estudio DELTA de pacientes vírgenes de tratamiento (DELTA 1) y la de pacientes pretratados del ACTG 175 representan los estudios más grandes comunicados hasta ahora en esas poblaciones.

Los puntos finales fueron diferentes para los estudios. El ACTG 175 incluyó parámetros clínicos (progresión a SIDA o muerte) más la disminución en el recuento de CD4 > 50% respecto del basal, mientras que los otros estudios se basaron sólo en la progresión clínica.

Los resultados de estos estudios se presentan en la tabla 3. La terapia combinada con ZDV/ddl o ZDV/ddC en pacientes vírgenes de tratamiento ofreció beneficios en supervivencia global y libre de eventos en la población de pacientes con recuentos de CD4 > 200/mm³, mientras que en los pacientes con < 200 CD4/mm³, el beneficio sólo se observó con ZDV/ddl, exclusivamente en pacientes con diagnóstico de SIDA al ingreso. En los pacientes previamente tratados, la adición de un segundo agente pierde valor a mayor tiempo de exposición a

la ZDV, aunque se observaron diferencias a favor de las combinaciones cuando ambos grupos fueron evaluados en forma global.

Ensayos NUCA-NUCB 3001 y 3002

Se trata de cuatro estudios fase III realizados en USA y Europa que comparan la combinación de zidovudina y lamivudina (3TC) vs zidovudina en diferentes poblaciones de pacientes con infección por HIV-1. Son estudios con puntos finales virológicos (carga viral) o inmunológicos (recuento de CD4), sin información sobre puntos finales clínicos.

En la tabla 4 se resume el diseño de los estudios y en la tabla 5 los resultados. Globalmente se observa el beneficio del tratamiento con la combinación de ZDV/3TC

TABLA 1.— Recomendaciones para el uso de la carga viral

Parámetro	Recomendación
● Nivel que sugiere iniciar tratamiento	● > 5.000 a 10.000 cps/ml con clínica o CD4 que sugiere progresión > 30.000 - 50.000 cps/ml
● Nivel buscado al iniciar tratamiento	● No detectable, aunque < 5.000 cps/ml es aceptable.
● Disminución mínima requerida que sugiere actividad antiviral útil	● > 0,5 logs
● Cambios que sugieren fracaso del tratamiento	● Retorno a valores dentro de los 0,3 - 0,5 logs respecto del basal
● Esquema de determinación	● Basal: Dos determinaciones separadas por 2 a 4 semanas
	● Cada 3 a 4 meses junto a CD4.
	● 3 a 4 semanas luego de iniciar o cambiar el tratamiento

TABLA 2.— Ensayos ACTG 175, Delta y CPCRA 007. Características de los pacientes al ingreso.

	Tratamiento previo con zidovudina						Seguimiento	
	No		Sí			Total		
	n	CD4*	n	CD4*	ZDV*	n		CD4*
ACTG 175	1067	372	1400	338	20	2467	352	33 meses
DELTA	2124	214	1083	189	18	3207	205	30 meses
CPCRA 007	254	92	859	127	12	1113	119	35 meses

* Media de recuentos de linfocitos CD4*/mm³. * Media de meses en tratamiento previo con zidovudina.

TABLA 3.— Ensayos ACTG 175, DELTA y CPCRA 007. Resultados en los puntos finales clínicos (valores de p).

	ACTG 175		Delta		CPCRA 007	
Vírgenes de tratamiento	muerte	SIDA	muerte	SIDA	muerte	SIDA
ZDV vs ZDV/ddC	0,084	0,016	< 0,01	NS	NS	NS
ZDV vs ZDV/ddI	0,19	0,082	< 0,0001	< 0,0001	NS	< 0,01
ZDV/ddC vs ZDV/ddI	NS	NS	NS	< 0,05	NS	NS
Tratamiento previo						
ZDV vs ZDV/ddC	0,4	0,6	NS	NS	NS	NS
ZDV vs ZDV/ddI	0,019	0,025	NS	NS	NS	NS
ZDV/ddC vs ZDV/ddI	NS	NS	NS	NS	NS	NS

TABLA 4.— Ensayos clínicos fase III con Zidovudina/Lamivudina (3TC).

	Ramas	CD4	Tratamiento previo con ZDV	n	Ref.
NUCA 3001	ZDV vs 3TC vs ZDV/3TC*	200-500	NO	366	20
NUCB 3001	ZDV vs ZDV/3TC	100-400	NO	129	21
NUCA 3002	ZDV/3TC* vs ZDV/ddC	100-300	> 24 semanas	252	22
NUCB 3002	ZDV vs ZDV/3TC*	100-400	> 24 semanas	223	23

* Se estudiaron dos dosis de 3TC: 300 mg/día y 600 mg/día.

en pacientes con más de 100 CD4/mm³, tanto en pacientes vírgenes de tratamiento como en previamente tratados con zidovudina. El beneficio se objetiva en reducciones significativas en la carga viral y en ascensos en el recuento de CD4, sostenidos hasta por lo menos 1 año de tratamiento. En el ensayo NUCA 3002 se compara la combinación con ZDV/ddC, observándose un beneficio transitorio en la reducción de la carga viral y en el recuento de CD4 a favor de la combinación ZDV/3TC, que se igualan en la semana 48 de tratamiento.

Inhibidores de la enzima proteasa

Los inhibidores de la enzima proteasa son un grupo de drogas que se han sumado a las disponibles en el tratamiento de la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana

La enzima proteasa es una de las enzimas del virus que actúa a nivel postranscripcional sobre el producto

de la traducción del gen viral pol²⁴. El producto del gen pol es una proteína precursora que la enzima proteasa separa en péptidos más pequeños, quedando de esa manera disponibles para el posterior ensamble viral 4 proteínas que tienen actividad de Transcriptasa reversa, ARNsa, Integrasa y Proteasa. La inhibición de este paso enzimático impide un ensamblado apropiado de la partícula viral con la producción consecuente de partículas no infectantes²⁵.

Existen tres tipos estructurales de inhibidores de la enzima proteasa. Los inhibidores peptídicos mimetizan la estructura del sustrato polipeptídico de la enzima, los inhibidores simétricos poseen una estructura que les permite unirse al sitio activo de la enzima aunque su estructura dista de parecerse a la del sustrato proteico, y los inhibidores no peptídicos tienen una estructura no relacionada con el sustrato proteico. Los inhibidores de la enzima proteasa son las drogas más eficaces disponibles para el tratamiento de la infección por el virus de

TABLA 5.— Resultados de ensayos clínicos con Lamivudina

	ARN PCR log ₁₀ * (descenso máximo)	ARN PCR log ₁₀ * (semana 24)	ARN PCR log ₁₀ * (semana 48)	CD4/mm ³ * (semana 48)
NUCA 3001	- 1,7	- 1,0	- 1,0	+ 66
NUCB 3001	- 1,5	- 1,4	- 1,2	+ 52
NUCA 3002	- 1,5	- 0,8	- 0,5 (p NS)	+ 42
NUCB 3002	- 1,0	- 0,77	- 0,75	+ 40

* Media de los valores para las ramas ZDV/3TC que mostraron diferencias estadísticamente significativas vs las otras ramas.

la inmunodeficiencia humana. En numerosos ensayos in vitro e in vivo se ha demostrado disminución de la carga viral hasta 2 logs²⁶ cuando se utilizaron como monoterapia y de hasta 3,1 logs en combinación con análogos de los nucleósidos.

Como grupo estas drogas tienen propiedades farmacocinéticas que les brindan características diferentes de las de los análogos nucleósidos: no requieren procesos de activación intracelular, a diferencia de los análogos de los nucleósidos que requieren fosforilación, por otro lado al ejercer su actividad antiviral a nivel postranscripcional poseen efectos terapéuticos en células aguda y crónicamente infectadas.

La biodisponibilidad oral reducida de algunos inhibidores de la proteasa es uno de los inconvenientes a superar, el saquinavir es la droga del grupo con menor biodisponibilidad oral, la biodisponibilidad intracelular de estas drogas también es disminuida por sus interacciones con la glicoproteína alfa ácida. Se están desarrollando nuevas formas farmacéuticas que superen estos inconvenientes.

Existen tres inhibidores de la proteasa aprobados por la FDA y la ANMAT disponibles comercialmente: saquinavir, ritonavir e indinavir.

Saquinavir: este es el primer inhibidor de la proteasa (tabla 6) aprobado por la FDA. Es útil contra cepas resistentes a la zidovudina y posee sinergismo combinado con zidovudina, didanosina y ddC²⁷. En pacientes vírgenes de tratamiento con antirretrovirales el saquinavir usado aislado en dosis de 1800 mg por día produce un descenso de la carga viral que promedia 0,6 logs a las 24 semanas; en las 2 o 3 primeras semanas la inhibición de la carga viral es mayor. Luego de un año de tratamiento no se observa resistencia cruzada con ritonavir ni con indinavir. Los efectos adversos más comunes son náuseas, diarrea, cefaleas y mareos.

El mayor inconveniente del saquinavir en su formulación actual es la reducida biodisponibilidad oral (4%).

TABLA 6.— Saquinavir

- Biodisponibilidad oral 4%
- Aumenta con jugo de pomelos (inhibición de CYP3A4 por flavonoides, naringenina).
- Metabolización a través de CYP3A4.
- El ketoconazol y el ritonavir aumentan la concentración plasmática.
- Resistencia a nivel de codones 48 y 90.
- IC 50 3 nM.
- Cápsulas de 200 mg.
- Dosis: 600 mg tid junto con los alimentos.

Una nueva formulación con una biodisponibilidad del 30% se encuentra en evaluación clínica y estará disponible durante 1997. El saquinavir es metabolizado por el complejo enzimático citocromo P 450, isoenzima CYP3A4. Debido a que esta enzima metaboliza otros medicamentos es necesario tener ciertas precauciones para evitar interacciones perjudiciales. La rifabutina y la rifampicina aceleran el metabolismo del saquinavir debiendo considerar este efecto cuando se combinan dichas drogas. No se debe administrar astemizol o terfenadina conjuntamente con el saquinavir dado que al inhibirse el metabolismo de estos antihistamínicos se pueden inducir arritmias cardíacas.

Se ha intentado aprovechar el efecto que algunas drogas tienen sobre la citocromo P450 para mejorar la biodisponibilidad del saquinavir. El ketoconazol aumenta los niveles de saquinavir en un 150% mientras que el ritonavir demostró efectos parecidos en animales. No existen recomendaciones prácticas acerca de estos efectos farmacocinéticos.

La dosis diaria de saquinavir aprobada es de 1800 mg, dividido en tres tomas de 600 mg cada una. El efec-

to antiviral máximo se ha demostrado en pacientes recibiendo dosis de 7200 mg por día, con una disminución de la carga viral de 1,34 log²⁶. El mayor inconveniente práctico de esta posología es que se requieren 36 cápsulas para administrar 7200 mg diarios.

En el recientemente publicado ACTG 229 se randomizaron 302 pacientes previamente tratados con zidovudina para recibir a doble ciego saquinavir, zidovudina y ddC versus saquinavir asociado a zidovudina y placebo o a ddC y placebo. En este estudio la triple asociación redujo la replicación viral, incrementó el recuento de linfocitos CD4 y disminuyó el número de marcadores de actividad viral más que las otras dos asociaciones, efectos que persistieron hasta las 52 semanas. En un estudio doble ciego en pacientes con enfermedad avanzada (media de CD4 165/mm³) e intolerancia o fallo terapéutico a ZDV³⁷, 940 pacientes fueron randomizados a ddC, ddC/saquinavir o saquinavir, observándose una significativa prolongación de la supervivencia global y libre de eventos definidores en la rama de doble tratamiento. Los ensayos de uso combinado de saquinavir y ritonavir se basan en la baja incidencia de resistencia cruzada entre ambas drogas y en los aumentos significativos en la concentración del saquinavir, producto de la inhibición de su biotransformación. Resultados preliminares a 16 semanas³⁸ demuestran que la combinación produjo una reducción media en la carga viral de 2,97 log en pacientes con experiencia previa con nucleósidos.

Ritonavir: Este inhibidor de la proteasa (tabla 7) está disponible en comprimidos y jarabe, y se absorbe bien luego de su administración oral. El ritonavir se une a las proteínas plasmáticas en un 99%. El desarrollo de resistencia al ritonavir es progresivo comenzando con una mutación en el codón 82 y se asocia con resistencia cruzada al saquinavir y al indinavir sugiriendo que existe un mecanismo de resistencia común a los inhibidores de la proteasa²⁹.

Al igual que el saquinavir el ritonavir es extensamente metabolizado por el sistema citocromo P450, está for-

malmente contraindicada de acuerdo al fabricante la administración asociada de benzodiazepinas, propafenona, flecainida, encainida, amiodarona, quinidina, astemizol, terfenadina, cisaprida, meperidina, propoxifeno, claritromicina, rifabutina y piroxicán entre otros medicamentos. Es recomendable consultar la lista de drogas contraindicadas antes de administrar ritonavir dado que la misma es extensa y las interacciones pueden producir consecuencias letales. Los principales efectos adversos son elevaciones de las transaminasas hepáticas, hipertriglicidemia, hipercolesterolemia, disgeusia, parestesias orales y circunmorales, náusea, vómitos y diarrea³⁰.

La dosis de ritonavir es de 600 mg dos veces al día, se recomienda tomarlo con las comidas. La suspensión tiene gusto desagradable por lo que se sugiere su ingesta con leche chocolatada o suplementos nutricionales.

Dos estudios de fase I/II publicados recientemente demuestran una disminución máxima de la carga viral que osciló en promedio 1,7-2 logs³¹⁻³².

En un estudio de fase 3 en el que se agregó ritonavir o placebo al régimen de antirretrovirales que un grupo de pacientes con CD4 < de 100/mm³ estaban recibiendo se observó una disminución de la progresión del 56% en el grupo recibiendo ritonavir y a los 6 meses la mortalidad fue un 54% menor en los que recibieron ritonavir³³.

Indinavir: El indinavir (tabla 8) es un potente inhibidor de la proteasa bien tolerado y con una biodisponibilidad oral del 60% alterada por los alimentos, por lo que se recomienda su administración en ayunas o con comidas livianas pobres en lípidos. Cuando se lo utiliza sin asociarlo a otros antirretrovirales se observa un desarrollo de resistencia algo más rápido que con los otros inhibidores de la proteasa disponibles.

La combinación con zidovudina disminuye el desarrollo de resistencia a este último. Los efectos adversos que se observan más frecuentemente con indinavir son cefaleas, erupciones cutáneas, náuseas y diarrea. Dos efec-

TABLA 7.— *Ritonavir*

- Biodisponibilidad oral 70 - 80%.
- Unión a proteínas plasmáticas 99%
- Extensamente metabolizado por Cit P450 (CYP3A, CYP2D6, CYP2C9/19)
- Interacciones farmacocinéticas significativas.
- Resistencia a nivel de codones 82, 54, 36, 71, 90, 20.
- IC 50 40 nM.
- Cápsulas de 100 mg que deben refrigerarse.
- Dosis: 600 - 700 mg bid.
- Comenzar con 300 bid y escalar en 10 días.

TABLA 8.— *Indinavir*

- Biodisponibilidad oral 35 - 60%.
- Unión a proteínas 60%.
- Metabolizado por CYP3A.
- Resistencia a nivel de codones 46, 82, 84, 90.
- Cápsulas de 100, 200 y 400 mg
- Dosis: 800 mg tid, alejado de las comidas
- Beber al menos 2,4 l de fluidos por día
- Efectos observados hasta un año con 2,4 g/día
- Efectos adversos más comunes: urolitiasis, náuseas, hiperbilirrubinemia, vómitos, diarrea.

tos adversos peculiares del indinavir son hiperbilirrubinemia indirecta en el 12% y litiasis renal en el 2-3% de los pacientes. Se recomienda una ingesta de 2 litros de líquidos por día a los fines de facilitar la eliminación de este medicamento por vía renal y disminuir la producción de cálculos renales.

Debido a su metabolización por el sistema del citocromo P 450, presenta interacciones medicamentosas con la terfenadina, astemizol, cisapride los que no deben administrarse con indinavir. Se requiere una disminución de la dosis de rifabutina si se administra concomitantemente con indinavir y una disminución de indinavir en caso de combinarse con ketoconazol. El ddl debe administrarse una o dos horas alejado del indinavir dado que este último disminuye el pH gástrico alterando la absorción del ddl. La dosis de indinavir es de 800 mg tres veces al día, debe tomarse alejado una hora de las comidas.

La asociación de indinavir con zidovudina y lamivudina (3TC) ha demostrado resultados promisorios en un estudio de fase III³⁴. En este estudio se comparó la triple asociación versus zidovudina más 3TC. A las 12 semanas 6 de 8 pacientes recibiendo la triple combinación tenían niveles indetectables de ARN viral, con una disminución promedio de 2 logs en la carga viral. En otro ensayo clínico se combinó indinavir con ddl y zidovudina observándose una disminución máxima de la carga viral de 3,1 logs. Estos estudios preliminares sugieren que el indinavir es el más potente de los inhibidores de la proteasa y que su asociación con análogos nucleosídicos produce un marcado descenso de la carga viral que en algunos casos se mantiene durante 24 semanas³⁵⁻³⁶.

Agradecimientos: La impresión de este trabajo fue solventada por productos Roche S.A.C.E.I.

Addendum: Mientras este artículo estaba en prensa, los resultados de los estudios ACTG 175 y CPCRA 007 fueron publicados en The New England Journal of Medicine. Recomendamos a nuestros lectores leer esa publicación para tener una información completa de los resultados finales de ambos estudios.

Summary

Advances in antiretroviral treatment

Recent findings have led to important changes in the understanding of HIV kinetics that allowed a novel therapeutic approach. This article reviews the most common methods used to gauge viral load and their use in medical decision making, the characteristics of the protease inhibitors just released in Argentina, and preliminary reports from several trials of combined treatment that have changed the standard of care. The viral load is a

surrogate marker with predictive value independent of the CD4 cell count. Combined treatment is the election in case it is decided to initiate treatment.

Bibliografía

1. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, et al. Antiretroviral Therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an International panel. *JAMA* 1996; 276: 146-54.
2. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.
3. Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996; 272: 1167-70.
4. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 654-63.
5. Loveday C, Hill A. Prediction of progression to AIDS with serum HIV-ARN and CD4 count. *Lancet* 1995; 345: 790-1.
6. Piatak Jr M, Saag MS, Yang LC, et al. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993; 259: 1749-54.
7. Davey RT, Lane CH. Laboratory methods in the diagnosis and prognostic staging of infection with human deficiency virus type 1. *Rev Infect Dis*. 1990; 12: 912-30.
8. Ho DD, Moudgil T, Alam M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1621-5.
9. O'Brien W, Hartigan P, Martin D, et al. Changes in plasma HIV-1 ARN and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996; 334: 426-31.
10. Dickover RE, Garraty EM, Herman SA, et al. Identification of levels of mate ARN1 HIV-1 ARN associated with risk of perinatal transmission. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
11. Bryson YJ. The role of plasma ARN as a determinant of risk in mate ARN1 fetal HIV transmission and early progression of disease in perinatally infected infants. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
12. Shaffer N, Chotpitayasunondh T, Roongpisuthipong A, et al. High mate ARN1 rival load predicts perinatal HIV-1 transmission and early infant progression. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
13. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al. Quantitation of HIV-1 ARN in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122: 573-9.
14. Mulder J. Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in plasma: application to acute retroviral infection. *J Clin Micro* 1994; 32: 292-300.
15. Van German B. A one tube quantitative HIV-1 ARN NASBA nucleic acid amplification assay using

- electrochemiluminiscent (ECL) labelled probes. *J Virol Meth* 1994; 49: 157-67.
16. Pach C. Rapid and precise quantification of HIV-1 ARN in plasma using a branched ADN signal amplification assay. *J AIDS* 1995; 8: 446-54.
 17. Hammer S, Katzenstein D, Hughes M y col: Nucleoside Monotherapy vs Combination Therapy in HIV Infected Adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in persons with CD4 cell counts 200-500/mm³. 35th ICAAC, San Francisco, 1995.
 18. Delta Coordinating Committee: Delta: A randomised, double-blind, controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-91.
 19. Saravolatz L, Collins G, Hodges J and the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 007 Protocol Team: A randomized, comparative trial of ZDV versus ZDV plus ddI versus ZDV plus ddC in persons with CD4 cell counts of < 200/mm³. 3rd National Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Washington DC, 1996.
 20. Eron JJ, Quinn JB, Hill-Price S for the North American HIV working party: 52 week follow-up of NUCA 3001: 3TC, Zidovudine (ZDV) or both in the treatment of HIV-Positive patients with CD4 Cell counts of 200-500 cells/mm³. 3rd National Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Washington DC, 1996.
 21. Katlama C, Ingrand D, Loveday C, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 1996; 276: 118-25.
 22. Bartlett JA, Johnson VA, Quinn JB and NUCA 3002 Study Group: Long-term safety and efficacy of lamivudine plus Zidovudine compared with Zalcitabine plus ZDV in ZDV-experienced patients with absolute CD4+ Cells = 100-300/mm³. 3rd National Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Washington DC, 1996.
 23. Staszewski S, Loveday C, Picazo J, et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in zidovudine-experienced patients. *JAMA* 1996; 276: 111-7.
 24. Parslow TG, Hope TJ. Structure and expression of the HIV-1 genome. In: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA (eds). *The AIDS Knowledge Base*. 2nd edition 1994; 3: 2.
 25. Morrow CD, Park J, Wakefield JK. Viral gene products and replication of the human immunodeficiency type 1 virus. *Am J Physiol* 1994; 266: c1135-56.
 26. Lipsky JJ. The glimmer of HIV proteinase inhibitors. *Lancet* 1995; 345: 936-7.
 27. Kitchen VS, Skinner C, Ariyoshi K, et al. Safety and activity of saquinavir in HIV infection. *Lancet* 1995; 345: 952-5.
 28. Shapiro JM, Winters MA, Stewart F, et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell count in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1039-50.
 29. Condra JH, Schleif WA, Blahy OM. In vivo emergence of HIV-1 variants resistant to multiple protease inhibitors. *Nature* 1995; 374: 569-71.
 30. Danner SA, Carr A, Leonard JM, et al. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1528-33.
 31. Markowitz M, Saag M, Powderly WG, et al. A preliminary study of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease, to treat HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 333: 1534-9.
 32. Norbeck D, Hsu A, Granneman R. Virologic and immunologic response to ritonavir (ABT-538) in HIV infected patients. Presented at the Fourth InteARNational Workshop on HIV Drug Resistance, Sardinia, Italy, 1995.
 33. Cameron B, Heath-Chiozzi, Kravcik S, et al. Prolongation of life and prevention of AIDS in advanced HIV immunodeficiency with ritonavir. Third National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington DC, 1996.
 34. Gulick R, Mellors J, Havlir D, et al. Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir in combination with zidovudine and lamivudine. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC: 1996.
 35. Massari F, Conant M, Mellors J, et al. A phase II open label, randomized study of the triple combination of indinavir, zidovudine, and didanosine versus indinavir alone and zidovudine/didanosine in antiretroviral naive patients. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
 36. Steigbigel RT, Berry P, Mellors J, et al. Efficacy and safety of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate (MK 639) at escalating dose. Third Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996.
 37. Salgo MP, Beattie D, Bragman K, and the NV14256 Study Team: Saquinavir (SQV) vs Zalcitabine (ddC) vs combination as treatment for advanced HIV infection in patients discontinuing/unable to take zidovudine (ZDV). XI Intl. Conference on AIDS, Vancouver, 1996.
 38. Cameron W, Sun E, Markowitz M, et al. Combination use of Ritonavir and Saquinavir in HIV-infected patients: preliminary safety and activity data. XI Intl. Conference on AIDS, Vancouver, 1996.