Cambios en las alteraciones morfológicas y metabólicas tras la sustitución de inhibidores de proteasa o de análogos de la timidina

César Fisac*, Patricia Barragán†, Daniel Podzamczer†.

Resumen *El uso de los tratamientos antirretrovirales combinados en la infección por el HIV se ha visto acompañado de un incremento en la aparición de alteraciones metabólicas (lipídicas y del metabolismo de la glucosa) y de la composición corporal. Al igual que sucede en la población general, algunos estudios relacionan estas alteraciones con un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular observado en los pacientes tratados. Aunque su etiopatogenia parece tener un origen multifactorial, se ha implicado especialmente el tratamiento con inhibidores de la proteasa y con algunos análogos de nucleósidos, -análogos de la timidina- como estavudina y zidovudina. Por este motivo, se han desarrollado estrategias consistentes en la sustitución de éstos antirretrovirales por otros menos relacionados con dichas toxicidades (nevirapina, efavirenz, abacavir, tenofovir). En esta revisión comentaremos los principales estudios en los que se ha utilizado la sustitución como estrategia terapéutica para el tratamiento de estas alteraciones.*

*Departamento de Nutrición Clínica y †Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España
Correspondencia: Cesar Fisac- Departamento de Nutrición Clínica- Htal de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España. email: cfisac@csub.scs.es

Introducción

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, o HAART en inglés, por *highly active antiretroviral therapy*) a partir de 1996, modificó de forma sustancial la evolución de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), consiguiendo una dramática disminución de la mortalidad y de la incidencia de complicaciones oportunistas de la infección (1-2). Sin embargo, su uso se ha visto asociado con la aparición de una serie de alteraciones de índole metabólica y de la composición corporal que, a menudo, comprometen la adherencia y mantenimiento del régimen establecido (3-6).

Las alteraciones morfológicas, habitualmente referidas como lipodistrofia, se caracterizan por una pérdida simétrica de tejido graso subcutáneo en extremidades y cara, y por un acúmulo de la grasa a nivel abdominal, dorso cervical (*buffalo hump*) y, en el caso de algunas mujeres, en mamas. Por su lado, entre las alteraciones metabólicas más descritas se encuentran la hipertrigliceridemia con o sin hipercolesterolemia, y la resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa o diabetes (3-6). Aunque las complicaciones en la distribución de la grasa corporal suelen ir acompañadas de alguna alteración metabólica (especialmente, la hipertrigliceridemia), no resulta extraño encontrarse con alguna de estas tres entidades, a saber, dislipidemia, insulinorresitencia y lipodistrofia, de manera aislada. Tampoco se conocen con seguridad los mecanismos de interconexión de estos tres fenómenos.

En la actualidad, la alta prevalencia de este tipo de complicaciones constituye motivo de preocupación para la comunidad científica y los propios pacientes ya que su existencia supone en la población general un importante aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, además de provocar trastornos psicológicos y dificultar la adherencia al tratamiento. Más aún, ya se están empezando a conocer datos en la población HIV como los del estudio DAD en el que se observó un aumento del 26% del riesgo de infarto de miocardio por año de tratamiento antirretroviral, y una asociación de este riesgo con las concentraciones de colesterol, triglicéridos y diabetes, entre otros (7-8). En un último informe de este mismo estudio se informó sobre una preocupante incidencia del 6% de nuevos diagnósticos de diabetes por cada 1000 pacientes/año (9).

Si bien estas alteraciones pueden ser vistas en pacientes con diferentes TARGA, es en los tratados con inhibidores de la proteasa (IPs) en quienes más se han descrito (3-6). Hasta la fecha resulta incierto en qué medida están causadas por la acción directa de los IPs, el estadio de la enfermedad, la reconstitución inmune o los cambios morfológicos asociados. En lo que a la participación directa de los IPs se refiere, son diversos los trabajos que demuestran que estos fármacos pueden inducir estas alteraciones metabólicas en personas sanas. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en individuos seronegativos se observó una elevación de los niveles de triglicéridos, colesterol asociado a las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y ácidos grasos tras cuatro semanas de lopinavir/ritonavir (7). Otros trabajos, también en individuos sanos, asocian alteraciones del metabolismo de la glucosa con esta familia de antirretrovirales (9).

Es importante señalar que las alteraciones metabólicas y morfológicas anteriormente descritas resultan ser más evidentes con unos IPs que con otros (4-6). Por ejemplo, el indinavir es el IP que más se ha relacionado con la presencia de resistencia a la insulina, mientras que el lopinavir potenciado con el ritonavir se asocia con una mayor presencia y severidad de dislipemia. Por otro lado, los primeros datos relativos a los IPs de más reciente comercialización como el fosamprenavir y, especialmente, el atazanavir, apuntan hacia una actuación más favorable sobre el perfil lipídico (10).

Más recientemente se han implicado a los análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, nombrados de forma abreviada análogos de los nucleósidos (AN), en la patogenia de la lipodistrofia (11-14) y se ha sugerido también que con algunas pautas de análogos de la timidina pueden aparecer alteraciones lipídicas (15-16).

Afortunadamente en los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico frente al HIV, nuevos fármacos potentes bien tolerados en general y más sencillos en su posología: los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), la nevirapina y el efavirenz, un nuevo AN, el abacavir (17-20), y un análogo de los nucleótidos inhibidor de la transcriptasa inversa, el tenofovir. Ésto ha permitido que en la mayoría de los pacientes se pueda implementar una estrategia consistente en cambiar el IP (conocida como estrategia de simplificación) y/o los ANs más directamente

implicados en estas alteraciones por los INNTIs y/o los nuevos análogos. En esta revisión nos ocuparemos de los cambios corporales y metabólicos que se han observado en los numerosos estudios en los que se ha utilizado la sustitución como estrategia terapéutica y compararemos los resultados obtenidos con las diferentes alternativas.

Estudios de sustitución de los inhibidores de la proteasa

Si bien recientemente se han venido realizando numerosos estudios de «simplificación» del tratamiento antirretroviral como estrategia terapéutica en pacientes con lipodistrofia, es importante resaltar las limitaciones de la mayoría de ellos: estudios observacionales, no aleatorizados, en ocasiones con un limitado número de pacientes y evaluados a corto plazo. Así mismo, el diagnóstico de lipodistrofia y su magnitud, así como los métodos de medición de la grasa regional o incluso de las variables metabólicas no son uniformes, lo que dificulta la comparación entre estudios y más aún, el interpretar con juicio clínico los resultados obtenidos. Por otra parte, son escasos los estudios que toman en cuenta los factores de riesgo desde el punto de vista metabólico y cardiovascular.

A continuación comentaremos los principales estudios de simplificación del tratamiento antirretroviral comunicados en Congresos Internacionales o publicados.

Cambio por nevirapina

Estudios no aleatorizados

El primer ensayo de simplificación de la terapia antirretroviral realizado por Carr y cols (21), incluía pacientes en terapia con IP (IDV o RTV/SQV) con lipodistrofia y alteraciones metabólicas que cambiaron de manera no aleatorizada a nevirapina (n=16) o sustituían el IP por nelfinavir (n=12). Las observaciones a 6 meses demostraron una mejoría en los parámetros metabólicos, especialmente en colesterol, triglicéridos e insulinorresistencia exclusivamente en los pacientes tratados con nevirapina a diferencia de los pacientes tratados con nelfinavir quienes mantuvieron o incluso empeoraron algunos de dichos parámetros. A pesar de las limitaciones en su diseño, el pequeño número de pacientes incluidos y el corto seguimiento, esta observación sugiere que la simplificación del tratamiento puede aportar un beneficio metabólico si se retira el IP.

Martínez y cols. observaron junto a una reducción significativa de los niveles de colesterol (22%, p=0,0005), triglicéridos (57%, p=0,0001) glucosa (15%, p=0,008) e insulinorresistencia (45%, p=0.0001), una mejoría parcial de la lipodistrofia –aunque sin utilizar métodos objetivos- en un grupo de 23 pacientes tras cambiar el IP por nevirapina (22).

Tebas y cols (23) estudiaron detalladamente desde el punto de vista metabólico y morfológico (perfil lipídico en ayunas basal, prueba de tolerancia a la glucosa y distribución de la grasa corporal mediante la técnica de absorciometría de rayos X de doble energía [DEXA del inglés]) un grupo de 40 pacientes con carga viral < 200 copias/mL, a quienes también sustituyeron el IP por nevirapina. Se obtuvo una reducción significativa en los niveles de triglicéridos (31%, p=0.005) y en la insulinorresistencia en 3 pacientes en los que se había detectado esta alteración. Sin embargo no hubo mejoría en los cambios corporales.

Estudios comparativos aleatorizados

El primer estudio publicado de simplificación a pautas con nevirapina incluía 138 pacientes en tratamiento con IP, con cargas virales inferiores a 50 copias/mL por más de 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a recibir nevirapina (n=104) o continuar el mismo regimen, (n=34) (aleatorización, 3:1) (24). No se observaron cambios significativos en parámetros lipídicos (colesterol y triglicéridos en ayunas) a los 6 meses de seguimiento a pesar de que 77.5% y 57.5% de los pacientes tenían niveles de colesterol y triglicéridos por encima de los valores normales, respectivamente, al inicio del estudio. Aproximadamente 70% de los pacientes incluidos presentaban lipodistrofia, observándose mejoría en los cambios corporales en 50% de pacientes según la opinión del médico y del paciente.

En otro estudio aleatorizado se incluyeron 106 pacientes con lipodistrofia que fueron asignados a pautas con nevirapina o continuar el tratamiento con IP (25). No hubo diferencias en la proporción

de pacientes con cargas virales <400 copias/mL (79% vs. 77%) o de cargas virales < 50 copias/mL (74% vs. 72%) a las 48 semanas de seguimiento. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes tratados con nevirapina disminuyeron significativamente los niveles de colesterol (de 228 mg/dl a 207 mg/dl, p<0.05) y triglicéridos (de 270 mg/dl a 217 mg/dl, p<0.05) en ayunas, mientras que en la rama de continuación con IP, no hubo cambio (colesterol de 222 a 220 mg/dl, y triglicéridos de 285 a 270 mg/dl). También se observó una mejoría en los índices de calidad de vida evaluados mediante la escala MOS-HIV. Tanto los pacientes como el médico observaron mejoría en los cambios corporales aunque no se objetivaron cambios significativos antropométricos y por DEXA al año de seguimiento.

Sustitución por efavirenz

Estudios no aleatorizados

Los resultados de los estudios con efavirenz son variables y en parte contradictorios. Mientras que en algunos estudios se observó un empeoramiento de los parámetros lipídicos (26-27), en otros no hubo cambios en las alteraciones metabólicas (28-29) o corporales (30-31), o por el contrario, sí se halló una mejoría en algunos parámetros metabólicos (32), y cierta reversión de las alteraciones corporales (33).

Martínez y cols (32) publicaron los resultados prospectivos de 20 pacientes tratados con IP con lipodistrofia (confirmada por el médico) que cambiaron el IP por efavirenz. Se realizó una evaluación clínico-antropométrica, ecográfica y metabólica, basal y a los 6 meses. Los pacientes presentaban importantes alteraciones metabólicas con hipertrigliceridemia en 85%, hipercolesterolemia en 70% y alteraciones en los valores de glucosa en ayunas en 40%. El patrón predominante era el de alteraciones corporales mixtas; si bien no se encontraron cambios significativos en la evaluación antropométrica y ecográfica, sí se objetivó una tendencia hacia la mejoría en los pacientes con lipoacumulación central predominante, consistente en una reducción en el índice cintura /cadera y en los niveles de grasa visceral. Desde el punto de vista metabólico se observó una disminución significativa en los niveles de triglicéridos (31%, p=0.03) al igual que en el índice de resistencia a insulina (28%, p=0.03); sin embargo, no se demostraron cambios significativos en los valores de colesterol total y sub-fracciones.

Estudios comparativos aleatorizados

En otro estudio comparativo y aleatorizado comunicado por Martínez y cols (34), donde los pacientes fueron asignados a continuar su IP o cambiar a efavirenz, se determinó el perfil lipídico y de insulina en ayunas y se practicó una evaluación ecográfica de la grasa corporal y antropometría. A los 12 meses de seguimiento los pacientes asignados a efavirenz mejoraron sus índices de acúmulo graso central: relación cintura /cadera y los niveles de grasa intrabdominal a diferencia del grupo tratado con IP donde no se demostraron cambios; sin embargo, en ambos grupos de tratamiento se observó una progresiva disminución de la grasa periférica. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes que cambiaron el tratamiento presentaron elevaciones significativas en los valores del colesterol asociado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una mejoría en la insulinorresistencia.

Sustitución por Abacavir

El estudio europeo-canadiense (35), CNA30017, comparaba de forma aleatorizada la estrategia de continuar con IP (n=106) o cambiar a abacavir (n=105) en pacientes con cargas virales <50 copias/mL. Desde el punto de vista de la eficacia, en

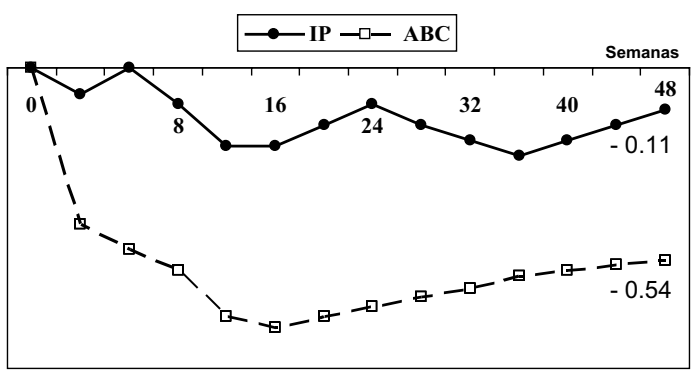


Figura 1. Disminución proporcional de los niveles de colesterol total en pacientes que continuaron con inhibidores de la proteasa (rama IP) y aquellos que los reemplazaron por abacavir (rama ABC) en el estudio CNA30017 (35).

el análisis por intención de tratar (cambio=fallo) el tiempo hasta el fallo fue significativamente superior en el grupo tratado con abacavir, básicamente por la mayor proporción de pacientes en la rama de IP que cambiaron su pauta por toxicidad.

En cuanto a los parámetros metabólicos, en la rama de abacavir se observó un reducción significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos (Figura 1) así como una proporción significativamente mayor de pacientes con reducción del colesterol, comparando con IP (48% vs. 30%, p=0.009).

En otros dos estudios aleatorizados (36-37) también se observaron reducciones significativas en los niveles de colesterol y triglicéridos aunque no en HDL, en los pacientes que cambiaron a abacavir o trizivir, comparados con los que continuaba con su pauta de TARGA.

Estudios comparativos de simplificación a pautas que contienen INNTIs (efavirenz o nevirapina) o análogos de nucleósidos (abacavir)

En un estudio prospectivo aunque no aleatorizado, comparativo entre pautas de simplificación con efavirenz o nevirapina, se incluyeron 100 pacientes en tratamiento que mantenían una supresión viral con IP y por motivos de intolerancia o toxicidad cambiaban su régimen de tratamiento a uno de los INNTIs (38). A los 12 meses se observó una disminución significativa en los valores medios de colesterol (241 a 206 mg/dL; p<0.001) y de triglicéridos (286 a 194 mg/dL; p<0.001), pero sin mejoría en los cambios corporales.

Negredo y cols (27) publicaron un estudio aleatorizado comparando el cambio a efavirenz o nevirapina frente a la continuación de una pauta de IP. En total se asignaron 77 pacientes con cargas virales <80 copias/mL y recuento de CD4>300 células/mL, a recibir pautas con nevirapina (n=26), efavirenz (n=25) o continuar con el esquema con IP (n=26). Inicialmente, si bien la proporción de pacientes con lipodistrofia era de alrededor del 75%, no presentaban importantes alteraciones lipídicas (nevirapina: 203 mg/dL, 223mg/dL, triglicéridos y colesterol, respectivamente), (efavirenz: 178mg/dL y 227mg/dL), (IP: 231 mg/dL y 207 mg/dL) (Figura 2). Las alteraciones corporales fueron evaluadas por DEXA y a través de fotografías de regiones del cuerpo. Sólo en los pacientes tratados con nevirapina se observó a partir del tercer mes una mejoría en el perfil lipídico, tanto en los niveles de colesterol (p<0.001) como de triglicéridos (p<0.01). La disminución de la concentración de colesterol se produjo a expensas de la fracción de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) (p<0.03) no hallándose –a diferencia de otros estudios- cambios a nivel de cHDL (39-40).

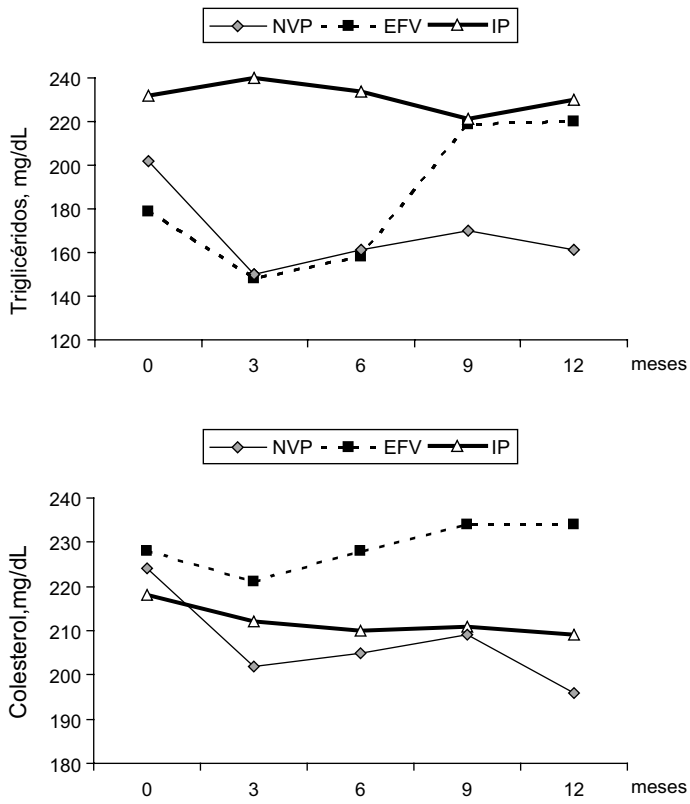


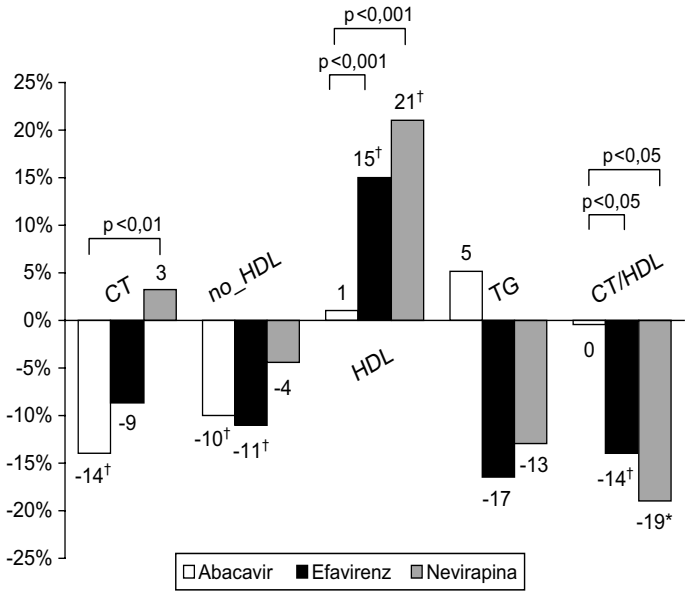
Figura 2. Cambios en los valores de triglicéridos y colesterol total en pacientes que continúan con inhibidores de la proteasa (rama IP), en comparación con aquellos que los sustituyen por efavirenz (rama EFV) o nevirapina (rama NVP)(27).

No se reportaron modificaciones en las alteraciones corporales de los pacientes con lipodistrofia, aunque no se especificaba la severidad ni el tipo de la misma.

En la rama de efavirenz, en cambio, no sólo no hubo mejoría en los parámetros lipídicos, sino incluso se objetivó una elevación en los niveles de triglicéridos por encima de los valores normales a partir del noveno mes.

Desde el punto de vista de la eficacia, 96% de los pacientes tratados con nevirapina y 92% de los pacientes tratados con efavirenz mantuvieron una supresión viral (<80 copias/mL) al año de seguimiento. Sólo un paciente en el grupo de nevirapina y 2 en el de efavirenz presentaron fallo virológico. Así mismo, los 3 grupos de tratamiento obtuvieron un aumento significativo en el recuento de células CD4 así como una disminución en el recuento de células CD8.

El estudio NEFA (41) supuso el primer estudio aleatorizado que comparó las tres opciones de simplificación: nevirapina, efavirenz y abacavir. Se incluyeron 460 pacientes evaluables tratados con regímenes que incluían IP, con una carga viral <200 copias de HIV RNA/mL durante al menos 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a abacavir (n=149), efavirenz (n=156) o nevirapina (n=155) y seguidos durante un año. En un grupo de 90 de estos pacientes, nuestro equipo llevó a cabo un subestudio (LipNEFA) de evaluación de las alteraciones metabólicas y cambios corporales que duró dos años (42). Basalmente y cada 3 meses se evaluaron en ayunas parámetros lipídicos y del metabolismo de glucosa. Los cambios corporales fueron evaluados a través de la observación clínica, antropometría y DEXA. En lo que a la lipoatrofia se refiere, la proporción de pacientes con signos clínicos de severidad al menos moderada se mantuvo inalterada (39% al inicio y 38% al finalizar). Por otro lado el análisis global mostró, tras una corrección por el cambio en el peso, una pérdida de grasa corporal total, lo que sumado a una pérdida de grasa en las extremidades observada en un subgrupo de los pacientes a los que se les había realizado una DEXA al inicio y a los 12 meses, sugirió un empeoramiento de la lipoatrofia ocasionado, probablemente, por la permanencia en las pautas de los NAs. Es de interés destacar que un 78% de los pacientes mantuvieron la estavudina dentro de su terapia. En cuanto al lipoacúmulo, aunque se produjo una clara disminución en la proporción de pacientes con niveles de severidad moderada/severa según la evaluación clínica (28,9% al inicio y 15,4% al finalizar), el análisis no llegó a mostrar niveles de significación, probablemente por falta de potencia estadística. Las medidas antropométricas tampoco objetivaron ningún cambio. La simplificación del tratamiento llevó a una mejoría del perfil lipídico tanto en el grupo global como en cada una de las ramas de tratamiento (Figura 3). Sin embargo, se produjeron algunos hechos diferenciales entre los tratamientos, especialmente entre los INNTIs y el abacavir.



*Los datos están expresados como mediana del porcentaje de cambio. CT, colesterol total; HDL, colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad; TG, triglicéridos; CT/HDL, razón entre el CT y el HDL. Significación estadística del cambio dentro de cada rama: *p<0,01, †p≤0,001.*

Figura 3. Porcentaje de cambio de los factores lipídicos observado en el estudio LipNEFA (42) a los 24 meses de la sustitución del inhibidor de la proteasa por abacavir, efavirenz o nevirapina.

Así, mientras que el abacavir produjo una mayor disminución de los niveles de colesterol total y no-HDL, especialmente en comparación con la nevirapina, los dos INNTIs ejercieron un mayor poder elevador sobre los niveles de cHDL y una consiguiente mayor mejoría del índice aterogénico derivado de la razón entre el colesterol total y el HDL. En lo que a los niveles de triglicéridos se refiere, si bien éstos disminuyeron al año de forma significativa en cada una de las ramas, durante el segundo año éstos volvieron a repuntar hasta recuperar los del inicio. Los pacientes que presentaban al inicio alteraciones clínicas características de lipodistrofia de grado moderado/severo obtuvieron una menor mejoría de su perfil lipídico que el resto de los pacientes. La insulinorresistencia medida mediante el índice HOMA (del inglés *Homeostasis Model Assessment*), también presentó una mejora global (-2%) y por rama (abacavir, -2%; efavirenz, -20%; nevirapina, -5%), aunque nuevamente sin alcanzarse niveles de significación.

Estudios de sustitución de análogos de nucleósidos

Se ha postulado que los AN, en especial los análogos de la timidina, jugarían un papel en el desarrollo de la lipodistrofia, y más en concreto de la lipoatrofia, a través de un mecanismo de toxicidad mitocondrial. Ya son múltiples los trabajos que encuentran una asociación entre el uso de estavudina, seguida de la zidovudina, con una mayor frecuencia y severidad de lipoatrofia; ello explica el por qué de la realización de diferentes estudios en los que se ha intentado evaluar la posibilidad de mejoría de los cambios corporales al sustituir la estavudina por zidovudina, abacavir o, últimamente, por el análogo de los nucleótidos tenofovir. Más allá de los resultados metabólicos y morfológicos, los estudios detallados a continuación, todos llevados a cabo en pacientes adultos con cargas virales indetectables han mostrado siempre una efectividad virológica comparable a la de los tratamientos de inicio.

Sustitución por abacavir

Estudios no randomizados

En tres estudios no randomizados fueron estudiados los efectos morfológicos y metabólicos (en dos ocasiones) de la sustitución de la estavudina por zidovudina o abacavir. En el estudio TARHEEL (43), se observó un incremento de la cantidad de grasa en piernas (+18%) y brazos (+35%) 48 semanas después de realizado el cambio. Además, tomografías realizadas a nivel de la cuarta vértebra lumbar determinaron un incremento del 32% de la grasa subcutánea y una disminución del 4% de la grasa contenida en el compartimento visceral. En lo que al metabolismo se refiere, aquellos pacientes que iniciaron con hiperlactatemia disminuyeron de forma significativa sus concentraciones de lactato (de 2,9 a 1,3 mmol/L). No se observaron, por el contrario, cambios sustanciales en los niveles séricos del resto de los parámetros metabólicos evaluados: colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, ácidos grasos libres, péptido C, glucosa e insulina.

En otro trabajo contemporáneo con el anterior (44) y en el que, de igual modo, la estavudina fue reemplazada por zidovudina o abacavir, se observó en 16 pacientes con lipoatrofia clínica y/o hiperlactatemia una mejoría a las 48 semanas de los índices mitocondriales y de la apoptosis en adipocitos, un descenso de las concentraciones de ácido láctico, y un aumento del 21%, 11% y 16% de la cantidad de grasa en brazos, piernas y tronco, respectivamente. Nuevamente, no se produjeron cambios de significación en los parámetros lipídicos determinados.

En un tercer trabajo en el que se llevó a cabo esta misma sustitución (45), se observó, en primer lugar, una apoptosis aumentada de los pacientes tratados con estavudina en comparación con un grupo de controles sanos y, en segundo lugar, una mejora sustancial de esta apoptosis 48 semanas después de reemplazar la estavudina por abacavir o zidovudina. Los autores acaban concluyendo que, aunque los resultados respaldan la sustitución de la estavudina como método efectivo de disminución de la apoptosis, la capacidad regenerativa del tejido adiposo, ya dañado, puede ser limitada. En esta ocasión no hubo evaluación metabólica.

Finalmente, en otro estudio en el que pacientes con signos clínicos de lipoatrofia prosiguieron con estavudina (n=63) o la sustituyeron por abacavir (n=49), los parámetros antropométricos mostraron una tendencia hacia la mejoría morfológica en este último grupo, y una progresiva disminución de los niveles de lactato a los 6 y 12 meses del intercambio (46).

Estudios randomizados

En el estudio MITOX fueron incluidos 111 pacientes adultos con lipoatrofia moderada-severa, buen control virológico y en tratamiento combinado con estavudina o zidovudina (47). A las 24 semanas los pacientes que reemplazaron la estavudina o zidovudina de sus pautas por abacavir mejoraron su lipoatrofia, aunque de forma modesta, en comparación con aquellos que prosiguieron con el mismo tratamiento. Por el contrario, no se observaron diferencias entre las ramas en los cambios en el área grasa intra-abdominal (rama abacavir, -12,5 cm^2; rama stavudina/zidovudina, +1,5 cm^2; p=0.07), ni en los parámetros metabólicos evaluados (lactato, colesterol total y HDL, triglicéridos, insulina y péptido C). En los resultados ofrecidos a las 104 semanas del mismo estudio (48), se evidenció una continuación de la mejora de la lipoatrofia (Figura 4), aunque ésta siguió siendo clínicamente evidente.

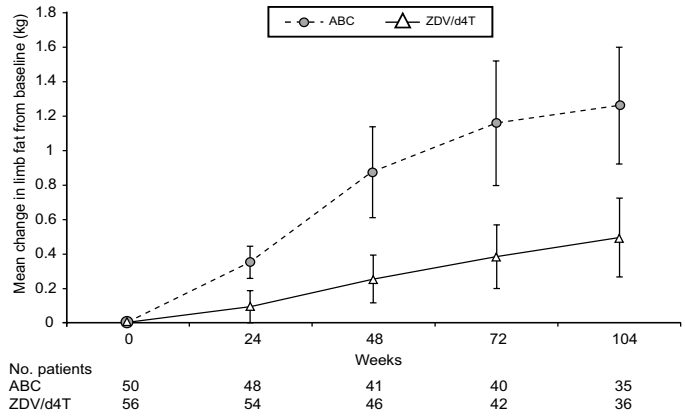


Figura 4. Aumento en la grasa de las extremidades observada en el estudio MITOX (48) tras la sustitución de la estavudina o zidovudina por abacavir (rama ABC), o continuación del mismo tratamiento (rama ZDV/d4T).

En dos estudios randomizados se estudió el posible beneficio de la doble sustitución de análogos de nucleósidos e IP (49-59). En el primero de éstos trabajos (49) fueron evaluados los cambios morfológicos y metabólicos en un grupo de pacientes en tratamiento con lamivudina, inhibidor de la proteasa y, en unos casos con estavudina y en otros con zidovudina. Quince de estos pacientes prosiguieron con su tratamiento mientras que 22 cambiaron la estavudina de su pauta (si la llevaban) por zidovudina y el inhibidor de la proteasa por abacavir. A las 48 semanas, las mediciones realizadas mediante DEXA mostraron un incremento en la grasa de piernas y brazos en aquellos que habían cambiado su tratamiento, mientras que los que continuaron con el mismo tratamiento perdieron grasa en las piernas, no presentándose cambios en los brazos. En el análisis del tejido graso visceral, estimado mediante tomografía axial computerizada, no se observaron diferencias significativas en los cambios sucedidos entre los dos grupos. Finalmente, tampoco se observaron diferencias entre los grupos en los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL, y de lactato.

En el segundo trabajo (50), 27 pacientes hipercolesterolémicos infectados por el HIV-1 y tratados con estavudina y un IP o un no nucleósido, fueron randomizados a tres opciones terapéuticas. En la primera, la estavudina fue sustituida por abacavir. En la segunda, el inhibidor de la proteasa o el no nucleósido, según fuera el caso, también fueron sustituidos por el abacavir y, en la última, la estavudina y el inhibidor de la proteasa o el no nucleósido fueron reemplazados por abacavir y zidovudina. A las 48 semanas, la sustitución del IP o INNTI por abacavir produjo una mejora modesta de los niveles de colesterol y triglicéridos. Por el contrario, sólo se sucedieron aumentos en la grasa de las extremidades en aquellos pacientes que habían intercambiado estavudina por abacavir. Al igual que en el trabajo anterior, las tomografías no encontraron cambios en el compartimento graso visceral.

Sustitución por tenofovir

Estudios no randomizados

Otra de las opciones terapéuticas testadas es la de sustituir los clásicos análogos de los nucleósidos estavudina o zidovudina por el análogo de los nucleótidos tenofovir. En el estudio LIPOTEST (51), en pacientes con clínica de lipoatrofia entre moderada y severa, se observó tras la sustitución de la estavudina por tenofovir una recuperación de la grasa corporal total y de la grasa malar a nivel subcutáneo medida mediante ultrasonografía.

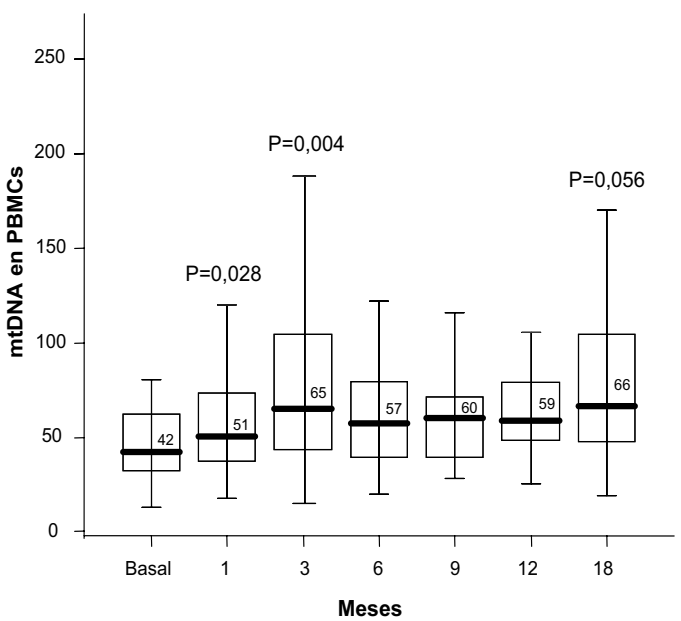


Figura 5. Aumento de las concentraciones de DNA mitocondrial (mtDNA) medidas en células sanguíneas mononucleares periféricas (PBMCs, del inglés) observados en el estudio LIPOTEST (51) tras la sustitución de estavudina por tenofovir .

Paralelamente, se produjo una disminución de los valores de colesterol total y del cociente entre el colesterol total y el HDL, y un leve aumento de las concentraciones de DNA mitocondrial medidas en células sanguíneas mononucleares periféricas (Figura 5). Los pacientes que partieron con concentraciones elevadas de ácido láctico vieron sus valores disminuidos.

En otro trabajo (52), la sustitución de la estavudina por tenofovir también condujo a una mejora lipídica y de la lipoatrofia. Así, la grasa de las extremidades aumentó en 0,42 Kg ($p<0,001$) y los niveles de colesterol total LDL y de triglicéridos disminuyeron de manera destacable, especialmente los de este último (-38, -16 y -72 mg/dL, respectivamente, $p<0,001$). Las concentraciones de cHDL también sufrieron una disminución, aunque de menor magnitud (-1 mg/dL; $p=0,048$). También en el estudio RECOVER fue observada una disminución significativa de las concentraciones de colesterol total y triglicéridos a las 12 semanas de realizado el cambio (53)

Estudios randomizados

El estudio RAVE (54) es el único estudio en el que se han comparado la sustitución de la estavudina o zidovudina por abacavir (n=53) o tenofovir (n=52). A las 48 semanas de la sustitución, se observó un aumento de la grasa en extremidades comparable entre las dos ramas (abacavir, 0,5 Kg; tenofovir, 0,3 Kg). Sin embargo, el cambio a tenofovir produjo una mayor mejoría lipídica en términos de colesterol total (-0,46 vs. 0,31 mmol/; $p=0,01$), colesterol LDL (-0,25 vs. 0,10 mmol/L; $p=0,05$) y triglicéridos (-0,49 vs. 0,46; $p=0,01$).

Conclusiones

Las pautas de TARGA que incluyen IP son muy eficaces pero una de sus principales limitaciones es el desarrollo de alteraciones metabólicas y probablemente contribuyen también a la aparición del complejo síndrome de lipodistrofia.

La estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral, sustituyendo el IP por un INNTI o por abacavir permite mantener la supresión viral, facilita la adherencia al tratamiento mediante la utilización de pautas más sencillas, y mejora de forma notable las alteraciones metabólicas, especialmente con el descenso de los niveles de colesterol y triglicéridos, con la siguiente mejora del riesgo cardiovascular.

Existen ciertas diferencias entre las distintas opciones en términos de eficacia virológica y beneficios metabólicos. Mientras que abacavir es menos efectivo en pacientes que han recibido previamente al TARGA pautas de mono o biterapia con análogos de nucleósidos, los pacientes tratados con nevirapina presentan una mejoría metabólica más consistente con un patrón "cardioprotector", con aumento del cHDL, de la relación cHDL/colesterol total, e incluso de triglicéridos en algunos estudios. Efavirenz también eleva los niveles de HDL pero los resultados hasta ahora han sido más variables y en algunos trabajos incluso se ha observado aumento de triglicéridos.

La sustitución de la estavudina, y en ocasiones zidovudina, por abacavir o tenofovir, si bien revierte la pérdida de grasa periférica, esta mejoría resulta ser clínicamente parcial, al menos en los períodos estudiados. Además, dichas sustituciones no afectan a los acúmulos viscerales de grasa. Por otro lado, mientras que la sustitución por abacavir no parece repercutir de forma sustancial en el metabolismo lipídico, cuando ésta es por tenofovir sí se observa una mejoría global del mismo. En todo caso, todavía se necesita la realización de un estudio randomizado y lo bastante amplio de comparación de los beneficios en lo que a lipodistrofia y metabolismo se refiere del cambio de análogos de nucleósidos por abacavir o tenofovir.

La compleja patogenia del síndrome de lipodistrofia explica probablemente la escasa reversibilidad de los cambios corporales. Aunque en la mayor parte de los casos se produce una mejora metabólica, aún queda por concretar si ésta reversión es parcial o total, y cual de los nuevos antirretrovirales o sus combinaciones asegura un mejor perfil metabólico.

Referencias

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853-860.
2. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1997; 126: 946-954.
3. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356:1423-1430.
4. Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in human immunodeficiency virus-infected patients. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4845-4856.
5. Dube M, Fenton M. Lipid abnormalities. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 2):S79-S83.
6. Gelato MC. Insulin and carbohydrate dysregulation. Clin Infect Dis 2003; 36(Suppl 2):S91-S95.
7. Lee GA, Seneviratne T, Norr MA, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV negative men. AIDS 2004; 18:641-649.
8. Noor MA, Lo JC, Mulligan K, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men . AIDS 2001; 15:F11-F18.
9. Sabin C, Friis-Moller N, Reiss P, et al. Lipids and metabolic complications. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil 2005. Abstract TuPe2.2B28.
10. Goldsmith DR, Perry CM. Atazanavir. Drugs 2003; 63(16):1679-93.
11. van der Valk M, Gisolf E, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. AIDS 2001; 15: 847-855.
12. Mallal S, John M, Moore C, James I, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000; 14: 1309-1316.
13. Saves M, Chene G, Suissa S. Lipodystrophy and nucleoside analogue therapy in HIV-infected patients: important question, few valid answers. JAIDS 2000; 25: 96-97.
14. Bogner J, Vielhauer V, Beckmann R, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. JAIDS 2001; 27: 237-244.
15. St Marc T, Touraine J. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS 1999; 13: 2188-2189.
16. Saint Marc T, Partisani M, Poizor-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. AIDS 2000; 14: 37-49.
17. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada and Australia tudy. JAMA 1998; 279: 930-937.
18. Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, 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.
19. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. N Engl J Med 1999; 341: 1865-1873.
20. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001; 285: 1155-1163.
21. Carr A, Thorisdottir A, Samaras K, et al. Reversibility of protease inhibitor lipodystrophy syndrome on stopping PI and switching to nelfinavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999. Abstract 641.
22. Martinez E, Lozano L, Conget I, et al. Reversion of lipodystrophy after switching HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 1999; 13: 805-810.
23. Tebas P, Yarashesky K, Powderly W, et al. A prospective open-label pilot trial of maintenance nevirapine-containing regimens in patients with undetectable viral loads on protease inhibitors regimens for at least 6 months. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000. Abstract 45.
24. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz J, González-Lahoz J. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term succesful triple combination therapy. AIDS 2000, 14: 807-812.
25. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Clinical, virological and immunological benefit of switching the protease inhibitor by nevirapine in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy: 48-weeks follow-up. JAIDS 2001; 27: 229-236.
26. Moyle G, Baldwin C, Mandalia S, Comitis S, Burn P, Gazzard B. Changes in metabolic parameters and body shape after replacement of protease inhibitor with efavirenz in virologically controlled HIV-1-positive persons: single arm observational cohort. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001 Dec 1;28(4):399-401.
27. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral supression. Clin Infect Dis 2002 ;34: 504-510.
28. Viciana P, Alarcon A, Martin D, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 48.
29. Estrada V, De Villar NG, Larrad MT, Lopez AG, Fernandez C, Serrano-Ríos M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodificiency virus-infected patients with lypoatrophy. Clin Infect Dis. 2002 Jul 1;35(1):69-76.
30. Rozenbaum W, Adda N, Nguyen T, et al. Prospective follow-up substitution of protease inhibitor for efavirenz in patients with HIV-related lipodystrophy syndrome. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.
31. Bonnet E, Lepec R, Bluteau M, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 49.
32. Martinez E, García-Viejo M, Blanco JL, et al. Impact of switching from Human Inmunodeficiency Virus-1 protease inhibitor to efavirenz in successfully

treated adults with lipodystrophy. Clin Infect Dis 2000; 31: 1266-1274.

33. Harris M, Larsen G, Montaner J, et al. Replacing protease inhibitor for efavirenz for management of protease inhibitor toxicity. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.

34. Martinez E, Romeu J, García-Viejo M, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1 infected patients with lipodystrophy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 668.

35. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. AIDS 2001; 15: 1517-1526.

36. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, et al. TRIZAL study: switching from successful HAART to TRIZIVIR (abacavir-lamivudina-zidovudina combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. HIV Med. 2003 Apr;4 (2): 79-86.

37. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis. 2002 May 1; 185(9):1251-60.

38. Casado JL, Arrizabalaga J, Antela A et al. Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A 52 week, multicentre, prospective study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 673.

39. van de Valk M, Kastelein J, Murphy R et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. AIDS 2001; 15: 2407-2414.

40. Fisac C, Virgili N, Ferrer E, et al. A comparison of the effects of nevirapine and nelfinavir on metabolism and body habitus in antiretroviral-naive human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Nov; 88(11):5186-92.

41. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczer D, Dalmau D, Ribera E, et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 2003 Sep 11; 349(11): 1036-46.

42. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. AIDS 2005; 19: 917-925.

43. McComsey GA, Ward DJ, Hessenthaler M, et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. Clin Infect Dis 2004; 38: 263-70.

44. McComsey GA, Paulsen DM, Lonergan JT, et al. Improvements in lipoatrophy, mitochondrial DNA levels and fat apoptosis after replacing stavudine with abacavir or zidovudine. AIDS 2005; 19:15-23.

45. Cherry CL, Lal L, Thompson, KA, et al. Increased adipocyte apoptosis in lipoatrophy improves within 48 weeks of switching patient therapy from stavudine to abacavir or zidovudine. J Acquir immune Defic Syndr 2005; 38: 263-267.

46. Garcia-Benayas T, Blanco F, De la Cruz JJ, et al. Replacing stavudine by abacavir reduces lactate levels and may improve lipoatrophy. AIDS 2003;17:921-924.

47. Carr A, Workman C, Smith DE, et al. Abacavir substitution for nucleosides analogs in patients with HIH lipoatrophy. JAMA 2002; 288:207-215.

48. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from thymidine analogue to abacavir: The Mitox Extension Study. AIDS 2004; 18:1029-1036.

49. John M, McKinnon EJ, James IR, et al. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or protease inhibitors to combivir7abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. J Acquir immune Defic Syndr 2003; 33: 29-33.

50. Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, et al. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral atrophy. J Acquir immune Defic Syndr 2003; 33: 22-28.

51. Ribera E, Paradiñeiro JC, Sauleda S, et al. Improvements in subcutaneous fat, lipid profile and parameters of mitochondria toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir (LIPOTEST study). Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 860.

52. Madruga JVR, Cassetti I, Suleiman JMAH, et al. Improvement in lipoatrophy and lipid abnormalities following switch from stavudine (d4T) to tenofovir (TDF) in combination with lamivudine (3TC) and efavirenz (EFV) in HIV-infected patients: a 48 week follow-up from study 903e. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract TuPe2.2B12.

53. Domingo P, Labarga P, Palacios R, et al. Improvement of dyslipidemia in patients switching from stavudine to tenofovir: preliminary results. AIDS 2004; 18: 1475-1477.

54. Moyle G, Sabin C, Cartledge J, et al. A 48-week, randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a Thymidine analog in persons with lipoatrophy and sustained virological supression on HAART. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 44LB.

Summary *The use of combined antiretroviral therapy for the treatment of HIV-infection has been associated with the development of metabolic (lipid and glucose metabolism) and body-fat distribution complications. As in the general population, some studies have linked these complications with an increase in the incidence of cardiovascular illness among treated patients. Although the aetiology is likely to be multifactorial, protease inhibitors and some nucleoside analogues, -thymidine analogues- such as stavudine or zidovudine, seem to be more related to the development of these disorders. Hence, strategies based on the replacement of these drugs with other less likely to evoke these alterations have been set. The metabolic and morphological benefits observed in the antiretroviral-switching studies are discussed in the present review.*

Tabla 1. Principales estudios aleatorizados de sustitución de los inhibidores de la proteasa y/o de los análogos de la timidina

	Diseño	Resultados	Observaciones
Estudios de sustitución de IPs			
Ruiz L. *JAIDS 2001;27: 229-236 (25).*	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=29) vs. NVP (n=31). -Evaluación de cambios corporales: antropometría y DEXA.	-Disminución significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas a las 48 semanas de seguimiento. -Mejor adherencia y cambios en calidad de vida en los pacientes tratados con NVP. -No se observaroncambios significativos en la composición corporal.	-No se conoce la severidad de la lipodistrofia en los pacientes
Martínez E. *8th CROI. Chicago 2001. Abst 668 (34).*	-Prospectivo, abierto. -IP (n=47) vs. EFV (n=46) en pts con lipodistrofia. - Evaluación ecográfica de grasa regional.	-Mejoría significativa en los niveles de HDLc e insulin-resistencia a los 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con EFV. -Mejoría en los parámetros de acúmulo graso central, progresión de lipoatrofia en el grupo con EFV.	
Clumeck N. *AIDS 2001; 15:1517-1526 (35).*	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=106) vs. ABC (n=105).	-La proporción de pacientes con hipertrigliceridemia (TG>2.3 mmol/L) e hipercolesterolemia (Colesterol>5.2 mmol/L) disminuyó significativamente en los pacientes tratados con ABC al año de seguimiento; 47% a 26% en el grupo ABC y 36% a 29% en el grupo con IP, en el caso de hipertrigliceridemia y de 61% a 30% vs 66% a 48% en el caso de hipercolesterolemia.	-Los valores de lípidos no se realizaron en ayunas. -No se determinaron subfracciones de lipoproteínas. -No se evaluaron cambios corporales.
Katlama C. *HIV Med2003; 4: 79-86 (36).*	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=103) vs. TRIZIVIR (n=106).	-Mayores reducciones en los niveles de colesterol y triglicéridos a las 48 semanas de seguimiento en los pacientes tratados con ABC.	-No se conocen subfracciones de colesterol. -No se reportan datos de antropometría.
Negredo E. *CID 2002; 34:504-510 (27).*	-Prospectivo, abierto. IP (n=26) vs. NVP (n=26) vs. EFV (n=25). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos, colesterol y subfracciones: HDLc y LDLc -Evaluación de cambios corporales mediante DEXA y antropometría.	-Sólo el grupo tratado con NVP obtuvo una mejoría significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol a los 12 meses de seguimiento. La disminución en los valores de colesterol ocurrió a expensas de cambios en los valores de LDLc. -Los pacientes tratados con EFV aumentaron sus niveles promedio de triglicéridos a partir del 9º mes alcanzando niveles por encima de los valores normales. -No se reportaron cambios en la composición corporal.	-No se conoce la proporción de pacientes con lipoatrofia y acumulación grasa.
Fisac C. *AIDS 2005-11-25 19:917-925 (42).*	-Prospectivo, randomizado, multicéntrico (subestudio metabólico del NEFA). -NVP (n=29) vs. EFV (n=32) vs. ABC (n=29). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos, colesterol, HDLc, LDLc, péptido-C e insulina. -Cálculo de insulin-resistencia, HOMA. -Antropometría y DEXA. -Datos finales a los 24 meses.	-Disminuyó considerablemente la proporción de pacientes con signos de lipoacúmulo moderado/severo, pero sin significación. Pudo producirse un empeoramiento de la lipoatrofia. -Se produjo una mejoría global del perfil lipídico en todas las ramas, siendo más importante en pacientes sin lipodistrofia. Los que cambiaron a NVP y EFV presentaron una mejoría más importante en términos de HDLc y razón entre colesterol total y HDL. Los pacientes tratados con ABC redujeron significativamente los valores de colesterol, a expensas principalmente de la reducción del colesterol no-HDL. Se observaron tendencias hacia la mejora de los valores de insulinoresistencia, aunque sin significaciones.	-Realización de DEXA en una subpoblación demasiado pequeña (n=28). -Pocos pacientes por rama para comparar diferencias entre las ramas. -Una alta proporción de los pacientes (78%) prosiguieron con estavudina como parte del tratamiento.

Tabla 1. Principales estudios aleatorizados de sustitución de los inhibidores de la proteasa y/o de los análogos de la timidina

	Diseño	Resultados	Observaciones
Estudios de sustitución del d4T y/o AZT			
Carr A. *JAMA 2002; 288: 207-215(47).*	-Prospectivo de 24 semanas, abierto semanas, y multicéntrico (estudio MITOX). -Adultos con lipoatrofia moderada/severa, en tratamiento con d4T o AZT y cargas virales <400 copias/mL. -Sustitución del d4T o AZT por ABC (n=54), o continuar con mismo tratamiento (n=57). -Cambio de la grasa en extremidades (DEXA) en la severidad de la lipodistrofia y grasa abdominal visceral (TAC) y de los parámetros metabólicos, incluyendo niveles de lactato.	-Aumento significativo de la grasa en extremidades en el grupo ABC en comparación con la rama d4T/AZT (+0.39 vs. +0.08 Kg, p=0,02), así como en la grasa subcutánea en muslos, brazos y abdomen. Aunque el área grasa intraabdominal creció en la rama ABC (+12,5 cm^2) y disminuyó en la rama d4T/AZT (-1,5 cm^2), la comparación del cambio no fue significativa (p=0,07). -No se observaron diferencias entre ramas en los parámetros metabólicos, incluso en la evaluación de pacientes con niveles anormales al inicio.	-Poco tiempo de seguimiento: 24 semanas. -No se ofrece la significación de los cambios dentro de cada rama. -No se compararon diferencias en función de si el antirretroviral sustituido fue el d4T o el AZT.
Moyle GJ. *JAIDS 2003; 33: 22-28 (50).*	-Prospectivo de 48 semanas, y abierto. -Adultos con hipercolesterolemia y/o lipoatrofia, en tratamiento con d4T y un IP o un INNTI y cargas virales <50 copias/mL. -Tres posibles ramas: sustitución del d4T por ABC (grupo 1, n=10), o sustitución del IP o del INNTI por ABC (grupo 2, n=10), o sustitución del d4T y IP o INNTI por ABC más AZT (grupo 3, n=10). -Impacto de la sustitución en la dislipidemia, insulinorresistencia o morfología (DEXA y TAC).	-Modesta mejora del colesterol total y LDL en los grupos 1 y 2. Disminución significativa de los triglicéridos en el grupo 2. -Aumento significativo de la grasa total, en brazos y piernas en el grupo 1, mientras que disminuyó en los restantes grupos. Sin cambios significativos en la grasa abdominal visceral en ninguna de las ramas.	- Pocos pacientes por rama.
Moyle G. *12th CROI. Boston 2005. Abst 44LB(54).*	-Prospectivo de 48 semanas, multicéntrico y abierto (estudio RAVE). -Adultos con lipoatrofia moderada/severa, en tratamiento con d4T o AZT, y cargas virales <50 copias/mL. -Sustitución del d4T o AZT por ABC o TFV. -Cambio de la grasa en extremidades (DEXA) y grasa abdominal visceral (TAC) y de los parámetros metabólicos.	-Aumento significativo de la grasa en extremidades en ambos grupos sin diferencias entre las ramas (ABC, +0.5 Kg; TNF, +0.3 Kg). Cambios similares entre ramas en la grasa visceral y subcutánea a nivel abdominal. -Mejores cambios en los parámetros lipídicos (CT, cLDL, TG) en la rama con TFV.	-Una mayor proporción de los pacientes asignados a TFV procedían de terapias con d4T (77% vs. 59%). -Las muestras de sangre fueron extraídas en situación de ayuno y no ayuno. .
Estudios de doble sustitución: IP y d4T			
John M. *JAIDS 2003; 33: 29-33 (49)*	-Prospectivo de 48 semanas y abierto. -Adultos con cargas virales <400 copias/mL, y en tratamiento con d4T o AZT, 3TC y un IP. -Sustitución doble del d4T por AZT y del IP por ABC, o continuación con el mismo régimen. -Cambio de la grasa en extremidades (DEXA) y grasa abdominal visceral (TAC), y de los parámetros metabólicos.	-Aumento significativo de la grasa en piernas en el grupo que cambió el tratamiento en comparación con los que continuaron con el mismo (+0,007 vs. –0,010 Kg/[pierna y mes]; p=0,05). La grasa en brazos aumentó significativamente en los pacientes que cambiaron (+0,012 Kg/[brazo y mes]; p=0,004) mientras que se mantuvo inalterada en los pacientes restantes (+0,006 Kg/[brazo y mes]; p=0,25). La ganancia en el porcentaje de grasa en los brazos fue superior en los pacientes que en los pacientes que cambiaron tanto el d4T como el IP, en comparación con los restantes. -No se observaron diferencias entre las ramas en los valores absolutos ni en los cambios de la grasa visceral abdominal y tampoco en los parámetros metabólicos evaluados (colesterol total, HDL y LDL, TG, lactato).	La presencia de lipodistrofia no era un prerrequisito.En el análisis *on-treatment* se mantuvieron las mismas tendencias que en el *intent-to-treat*, todo y que las significaciones desaparecieron. -La serie era demasiado pequeña (22 pacientes en el grupo cambio y 15 en el grupo control) para detectar diferencias entre ramas.

Abreviaciones por orden alfabético: ABC, abacavir; AZT, zidovudina; d4T, estavudina; DEXA, de absorciometría de rayos X de doble energía; EFV, efavirenz; HDLc, colesterol asociado a las liporproteínas de alta densidad; HOMA, insulinorresistencia estimada por el método del homeostasis model assessment*; INNTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; IP, inhibidor de la proteasa; LDLc, colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad; NVP, nevirapina; TAC, tomografía axial computerizada; TFV, tenofovir; TG, triglicéridos.*

Consideraciones a la hora de interpretar estudios de resistencia fenotípicos

Gastón R. Picchio*.

Resumen *Los regímenes antirretrovirales altamente activos (HAART) son capaces de mantener durante años la replicación viral en niveles indetectables. Desafortunadamente, varios factores pueden contribuir al desarrollo de resistencia viral y consecuente falla terapéutica. Los estudios de resistencia genotípicos presentan utilidad en la selección de un nuevo régimen en primera y segunda falla, sin embargo su utilidad disminuye a medida que el virus continúa acumulando mutaciones. El efecto neto que estas interacciones entre mutaciones pueden tener es a veces difícil de predecir. En estas circunstancias los estudios fenotípicos ofrecen una mejor opción. La interpretación de estudios fenotípicos ha evolucionado significativamente en los últimos años. En particular, la utilización de límite de corte clínico abre nuevas opciones terapéuticas en situaciones donde más se las necesita.*

La utilización de Terapias Antirretrovirales Altamente Activas (HAART), capaces de mantener durante años el RNA viral plasmático en niveles indetectables (<50 copias/ml), ha disminuido significativamente la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (1). En la actualidad se dispone de 21 drogas antirretrovirales (ARV) aprobadas clasificables en 4 grupos diferentes acorde a su mecanismo de acción, la mayoría de las cuales pueden ser combinadas en forma segura y efectiva. El éxito terapéutico de un régimen HAART está asociado a varios factores, entre ellos, conveniencia, tolerabilidad, barrera genética y potencia del mismo. La conveniencia y tolerabilidad juegan un papel fundamental, ya que regímenes que carecen de estas dos características conllevan a una adherencia baja y por lo tanto, a un mayor riesgo de falla virológica. En este marco, o en el causado por algunas interacciones farmacológicas, los niveles plasmáticos e intracelulares de ARV descienden a valores que permiten nuevamente la replicación viral. La coexistencia de replicación viral y concentraciones sub-inhibitorias de ARV crea un entorno en el cual estos últimos actúan ejerciendo una presión de selección que favorece el desarrollo de variantes virales resistentes. En el caso particular del HIV, el proceso de selección de va-

*Director Ejecutivo de Asuntos Científicos, Virco-Tibotec, 700 US HWY 202 South, Raritan, NJ, USA.
Email: gpicchio@vrcus.jnj.com; teléfono: (908) 927-3906; fax: (908) 725-6073.

riantes virales resistentes ocurre rápidamente debido a dos factores: a) La alta tasa de error en la incorporación de nucleótidos que caracteriza a la transcriptasa reversa (TR) del HIV (aproximadamente 1 en 10.000-30.000 nucléotidos) (2); b) La abundante producción de nuevas partículas virales (aproximadamente 10^{10}/día) (3) que ocurre diariamente en un individuo infectado.

Las mutaciones seleccionadas por un régimen pueden tener un efecto poco significativo (i.e. 103N), o marcadamente negativo (i.e. 184V, 65R) sobre la capacidad replicativa viral (4). Cuando el efecto es marcadamente negativo las mutaciones presentes en la población viral pueden: a) requerir de un mayor período de tiempo para emerger como una cuasiespecie predominante ya que necesitan a veces de otras mutaciones compensatorias para restituir la capacidad replicativa, b) desaparecer rápidamente una vez que el régimen es discontinuado (5). Sin embargo es importante enfatizar que, aunque indetectables en plasma, las variantes resistentes seleccionadas por un régimen quedan usualmente archivadas en reservorios virales pudiendo re-emerger rápidamente en caso que el paciente sea expuesto a una combinación idéntica o similar de ARV. Por lo tanto para obtener la caracterización más precisa de susceptibilidad viral en un individuo con falla virológica es importante realizar los estudios de resistencia mientras el paciente se encuentra aún bajo tratamiento ARV, o dentro de las cuatro semanas de haber interrumpido el mismo. Por el contrario cuando el efecto tiende a ser neutro, las mutaciones pueden persistir en las cuasiepecies halladas en plasma durante meses y quizás años luego de interrumpido el tratamiento (6,7). A la luz de las limitaciones en sensibilidad que presentan los estudios de resistencia disponibles actualmente, estas consideraciones enfatizan la utilidad que brinda una historia terapéutica detallada a la hora de seleccionar un nuevo esquema terapéutico.

La probabilidad de pérdida de la actividad antiviral que cada ARV contribuye a un régimen, y por lo tanto del régimen en su totalidad, está asociada a la barrera genética que caracteriza a cada uno de los mismos. Ciertos ARV como los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) disponibles actualmente poseen una barrera genética baja. La sola presencia de una mutación como la 103N o 188L en la transcriptasa reversa (RT) del virus, usualmente seleccionadas por el NNRTI efavienz, confieren total resistencia a todos los miembros de esta clase (8). Los inhibidores de la proteasa (PI) por el contrario, se caracterizan usualmente por poseer barreras genéticas más altas. En este caso, la proteasa debe acumular varias mutaciones para que el virus pierda completamente la susceptibilidad a los PI. Este proceso es gradual y generalmente comienza con la aparición de mutaciones primarias, que por sí solas en la mayoría de los casos no disminuyen significativamente la susceptibilidad viral a los PI y por ende su acción terapéutica. La subsiguiente aparición de mutaciones secundarias en el gen de la proteasa incrementa aún más los niveles de resistencia. Las mutaciones en la proteasa pueden también acompañarse de cambios en la zonas de clivado p7/p1 y P1/p6 de la región *gag* (9). Los ensayos de resistencia fenotípicos, como se verá más adelante, poseen la ventaja de diferenciar con mayor grado de resolución la actividad de un PI que los estudios genotípicos ya que estos últimos no proveen información cuantitativa.

Aunque el fenómeno de resistencia cruzada también existe entre los diferentes PI disponibles actualmente, el desarrollo de resistencia contra un PI específico conlleva también en ciertos casos a incrementar la susceptibilidad contra otros miembros de esta clase. Por ejemplo, la mutación 50L seleccionada por atazanavir confiere, en ausencia de otras mutaciones, hipersusceptibilidad a la mayoría de los miembros de esta clase (10). El fenómeno de re-sensibilización se observa también con otras clases de ARV como los NNRTI (11) y NRTI (12). En resumen, las interacciones que ocurren entre las diferentes mutaciones seleccionadas por los ARV pueden ser complejas por lo que se hace difícil predecir con precisión la susceptibilidad viral a un determinado ARV con el sólo uso de información genotípica.

Las recomendaciones del Departamento de Salud de los Estados Unidos (13), sugieren el uso de estudios de resistencia con ensayos genotípicos o fenotípicos en la selección de un nuevo régimen en pacientes con falla virológica o respuesta virológica subóptima. Asimismo, su uso debe considerarse en pacientes con infección aguda por HIV o en aquellos con infección crónica donde se sospeche que existe riesgo de infección con variantes virales resistentes. Es importante destacar que las actuales recomendaciones para el uso de ensayos de resistencia no ofrecen información acerca de las ventajas o desventajas que, *per se* o

en una situación clínica determinada, ofrecen los estudios genotípicos y fenotípicos. En la práctica diaria sin embargo, los ensayos genotípicos tienden a ser utilizados para estudiar la falla virológica durante el primer o segundo régimen terapéutico, cuando el patrón de mutaciones es relativamente sencillo de interpretar (i.e. 184V, 103N) y existen aún numerosas opciones terapéuticas para ser utilizadas en el próximo régimen. Asimismo en esta instancia, la ausencia de mutaciones sirve como indicador de falta de adherencia. Los estudios de genotpificación son también la metodología de elección cuando se trata de estudiar la transmisión de virus resistentes. Por el contrario, los estudios de fenotipificación son de mayor utilidad para estudiar la presencia de resistencia en pacientes experimentados. Esta clase de pacientes se caracterizan por poseer variantes virales con patrones de mutaciones muy complejos cuyo comportamiento ante los diferentes ARV (fenotipo) es usualmente difícil de predecir (14). La información cuantitativa que ofrecen los estudios fenotípicos, combinada con el uso de límites de corte clínicos (ver más adelante), permiten identificar en forma más sencilla y precisa que ARV retienen aún actividad antiviral. Paradójicamente y a pesar del uso rutinario que se le da a la fenotipificación en los Estados Unidos, y en menor grado en Europa, un estudio que comparó el impacto en respuesta virológica de terapias guiadas por el uso de uno u otro ensayo no logró demostrar que la fenotipificación brinda un claro beneficio sobre la genotipificación (15). Sin embargo, dicho estudió sufrió de algunas limitaciones como por ejemplo la utilización de un ensayo fenotípico que carecía del nivel de estandarización que presentan los ensayos disponibles comercialmente y la falta de interpretación mediante el uso de límites de corte clínicos.

Actualmente existen en el mercado 4 estudios fenotípicos (Tabla 1). Este artículo se concentrará en los ensayos ofrecidos por las empresas Monogram BioSciences (South San Francisco, CA, USA) y Virco (Mechelen, Bélgica).

Tabla 1. Estudios de fenotipificación disponibles actualmente en forma comercial para estudio de susceptibilidad viral a los nucléosidos de la transcriptasa reversa, análogos no-nucléosidos de la transcriptasa reversa, e inhibidores de la proteasa

Empresa	Estudios de Fenotipificación	
Monogram Biosciences (South San Francisco, CA, USA)	PhenoSense™	PhenoSense GT™
Virco (Mechelen, Bélgica)	Antivirogram®	virco®TYPE
VirAlliance (Paris, Francia)	Phenoscript™	–––

Estudios fenotípicos

Los ensayos fenotípicos proveen una medida directa de la habilidad de un virus de crecer en presencia de diferentes concentraciones de un ARV. Los resultados se expresan como la concentración de ARV necesaria para inhibir la replicación viral en un 50% (CI_{50}) y usualmente se presentan en los informes como el "cambio" (en inglés *fold-change* abreviado usualmente como "FC") en la CI_{50} tomando como referencia la CI_{50} de una cepa viral tipo salvaje de laboratorio (Figura 1). Cada ARV posee un rango dinámico de resistencia propio (o rango medible) que a su vez varía con el tipo de ensayo utilizado. En general los NRTI poseen rangos cortos mientras que la medición de resistencia a los PI y NNRTI alcanza valores de cambio en CI_{50} superiores a 100.

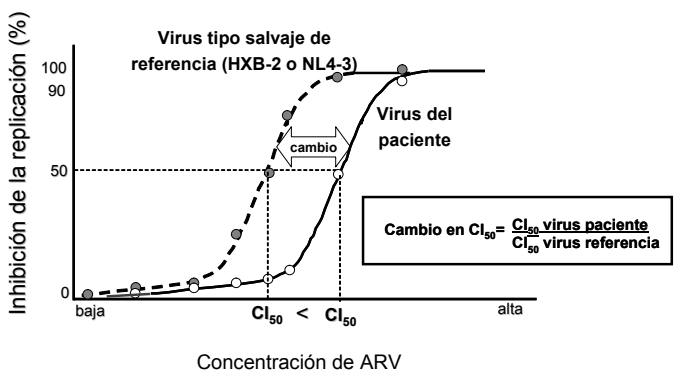


Fig 1. Cálculo del valor de cambio en concentración inhibitoria 50% para un antirretroviral (ARV) hipotético.
La curva dosis-respuesta discontinua representa un virus de referencia tipo salvaje (HXB-2 o NL4-3) mientras que la curva continua representa al virus del paciente bajo estudio. La concentración del ARV capaz de inhibir la replicación viral en un 50% se define como la concentración inhibitoria 50% (CI_{50}). En este ejemplo, el virus del paciente exhibe una CI_{50} mayor que la del virus de referencia dando lugar a un valor de cambio >1

Actualmente existen dos tipos de ensayos fenotípicos; los convencionales y los virtuales. Los ensayos fenotípicos convencionales se basan en el análisis de un virus recombinante creado a partir de partes del genoma del virus del paciente y de

un virus de laboratorio. Los ensayos convencionales que ofrecen las empresas mencionadas anteriormente difieren levemente en las regiones del genoma que se incluyen en el virus recombinante, en el hecho que el *Antivirogram*® utiliza virus capaz de replicarse múltiples veces *in vitro* (16) y en otras diferencias metodológicas menores. A pesar de estas diferencias, ambos ensayos demostraron proveer resultados similares en un estudio (17) mientras que en otro, el *PhenoSense*™ resultó más reproducible que el *Antivirogram*® a la hora de medir susceptibilidad a los ARV ddI, ABC, y d4T (18). El ensayo *PhenoSense*™ (19) incluye información acerca de la capacidad replicativa del virus y se encuentra también disponible en combinación con información genotípica (*PhenoSense™/GT, Monogram BioSciences*). La combinación de información fenotípica y genotípica en un mismo informe de resistencia al HIV ayuda a sobrellevar algunas de las limitaciones que cada ensayo posee en forma individual. Por ejemplo en el caso de existir mezclas de virus resistentes y sensibles en la muestra analizada, fenómeno frecuente en las primeras etapas del desarrollo de resistencia o luego de la interrupción de un régimen ARV, los estudios fenotípicos pueden en ciertas ocasiones arrojar resultados incorrectos. Esto sucede especialmente cuando la variante resistente representa una proporción baja de la población viral total (i.e. 25%) y la mutación involucrada tiene un impacto leve en la CI_{50} del virus (i.e. 65R). El valor de cambio en CI_{50} de la población viral total puede resultar insuficiente para superar el valor de referencia o límite de corte asignado al ARV en cuestión, llevando por lo tanto a un resultado falsamente negativo. En este caso, la identificación de la mutación por medio del estudio genotípico brinda la información necesaria adicional para una correcta decisión terapéutica.

El fenotipo virtual (virco®TYPE) calcula los valores de cambio en CI_{50} para todos los NRTI, NNRTI y PI aprobados utilizando un sistema bioinformático que compara la secuencia nucleotídica del virus del paciente contra una base de datos que consta de información genotípica y fenotípica correlativa para más de 42,000 aislamientos virales. Los información presente en la base de datos es actualizada periódicamente utilizando el *Antivirogram*® y un sistema de genotipificación propio que incluye parte de la región *gag*, la proteasa y la RT hasta el aminoácido 400. El sistema promedia para cada ARV los resultados fenotípicos (valores de CI_{50}) de los aislamientos presentes en la base de datos que son genotípicamente similares a los del virus del paciente que está siendo analizado y los reporta conjuntamente con información genotípica. En caso que el genotipo analizado presente evidencia de virus susceptibles y resistentes (i.e. M184M/V), el sistema provee exclusivamente la CI_{50} del virus resistente presente en la mezcla minimizando de esta manera la generación de resultados fenotípicos falsamente negativos. Un estudio reciente sugiere que el sistema de fenotipo virtual provee resultados de susceptibilidad similares a los generados con el fenotipo convencional *PhenoSense*™ para 15 ARV diferentes (20).

Independientemente del método de fenotipificación utilizado, los valores de cambio en CI_{50} deben ser interpretados en el contexto de uno o más valores de límites de corte. En los últimos años se ha producido un gran avance en el desarrollo y utilización de estos valores en la interpretación de resistencia. A continuación se describen los tres tipos de límites de corte disponibles.

Límites de corte técnicos

Este tipo de valor de corte se basa en la variabilidad o reproducibilidad de la metodología utilizada. Para cada ensayo fenotípico en particular, los valores proporcionados son similares independientemente del ARV bajo análisis. Luego de la introducción de límite de corte biológico en el 2001 (ver más adelante), la mayoría de los límites de corte técnicos dejaron de ser utilizados con excepción del análisis de resistencia a los NNRTI en el ensayo *PhenoSense*™.

Límites de corte biológicos

El concepto de límites de corte fue modificado posteriormente para reflejar la variación natural en susceptibilidad que caracteriza a los diferentes ARV. Para ello se utilizó una gran población de aislamientos de HIV provenientes de pacientes vírgenes al tratamiento antirretroviral (21). Los aislamientos utilizados en este análisis fueron cuidadosamente seleccionados ya que no debían poseer mutaciones asociadas con resistencia a los diferentes ARV. Los límites de corte biológicos fueron definidos como el valor de cambio en CI_{50}

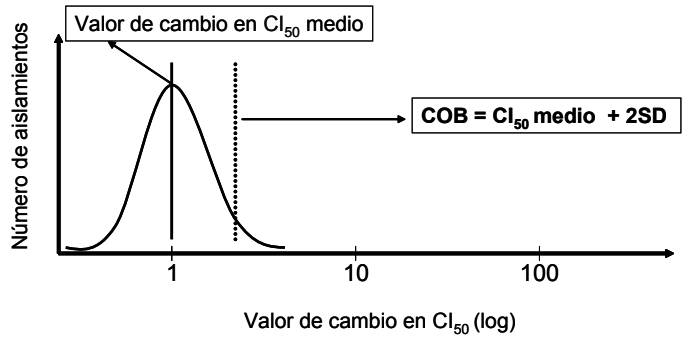


Fig 2.Ejemplo de determinación de un *cut-off* (COB) para un antirretroviral (ARV) hipotético.
La curva en forma de campana representa la distribución de valores de cambio en CI_{50} obtenidos *in vitro* para una población de aproximadamente 1000 aislamientos de HIV provenientes de pacientes vírgenes al tratamiento ARV. La línea continua representa el valor de cambio en CI_{50} medio de la población bajo estudio y la discontinua el COB. El COB se establece como la suma del valor de cambio en CI_{50} medio de la población, más dos desvíos estándar (SD). Aislamientos virales que presentan valores de cambio en CI_{50} superiores al COB se consideran "resistentes"

medio de la población viral estudiada mas dos desvíos estándar de la media (Figura 2). A diferencia de los límites de corte técnicos, los límites de corte biológicos adoptaron valores diferentes para cada ARV reflejando de esta manera la variabilidad en susceptibilidad que existe entre los aislamientos de HIV. Actualmente, los límites de corte biológicos siguen siendo utilizados en la interpretación de susceptibilidad en aquellos casos para los cuales los límites de corte clínicos no se encuentran aún disponibles. A pesar del avance significativo que constituyen los límites de corte biológicos en la definición de resistencia viral *in vitro*, los mismos sufren de la limitación que no han sido obtenidos a partir de datos fenotípicos ligados a respuesta virológica *in vivo*. Además, los límites de corte biológicos no toman en consideración el efecto "potenciador" que ejerce el ritonavir sobre otros PI. Esta limitación puede llevar en algunos casos a la sobrestimación de resistencia a los PI (ver más adelante).

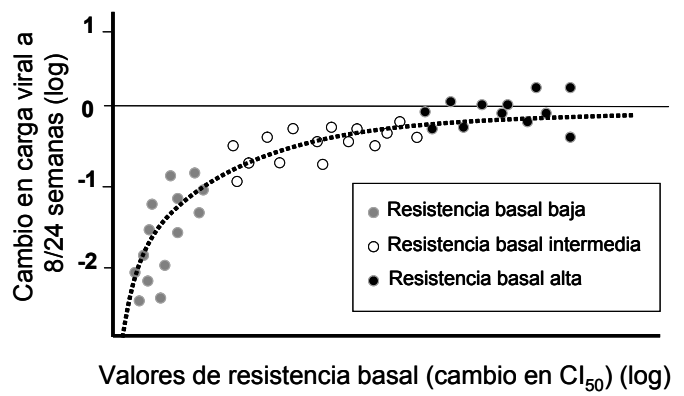


Fig 3. Relación entre resistencia basal a un ARV hipotético y respuesta virológica a 8 o 24 semanas de iniciado el nuevo régimen.
La línea discontinua representa un modelo de regresión lineal hipotético.

Límites de corte clínicos

Por el contrario, los límites de corte clínicos disponibles actualmente han sido derivados a través del estudio de la relación que existe entre la resistencia basal contra un determinado ARV presente en un nuevo régimen y la respuesta virológica observada a un tiempo determinado de iniciado el mismo (Figura 3). La respuesta puede ser estudiada a diferentes tiempos, por ejemplo a 8 y 24 semanas. Como es de esperarse, aquellos pacientes que presentan niveles bajos de resistencia basal al ARV en cuestión experimentan una respuesta virológica mayor que aquellos que presentan un nivel de resistencia basal mayor (Figura 3); sin embargo, suele existir variabilidad en esta relación. La relación entre resistencia basal y respuesta virológica puede ser estudiada utilizando diferentes modelos matemáticos y datos clínicos. La Figura 3 muestra también un modelo hipotético de regresión lineal que explica esta relación.

Actualmente existen al menos dos corrientes metodológicas a la hora de establecer límites de corte clínicos para ensayos fenotípicos. Una de las corrientes se caracteriza por: a) utilizar exclusivamente datos de respuesta virológica obtenidos a partir de ensayos clínicos de fase II/III; b) utilizar diferentes modelos matemáticos dependiendo del ARV y en algunos casos de un único valor de límite de corte clínico; c) atribuir al ARV para el que se trata de estimar el límite de corte clínico la totalidad de la respuesta virológica obtenida con un régimen determinado. Esta última característica se ve claramente ilustrada en el estudio publicado por Kempf y colaboradores (22). Los autores establecieron límites de corte clínicos para Kaletra® utilizando datos de respuesta virológica obtenidos a partir de 56 pacientes con experiencia terapéutica previa, incluyendo 2 PI, que recibieron un

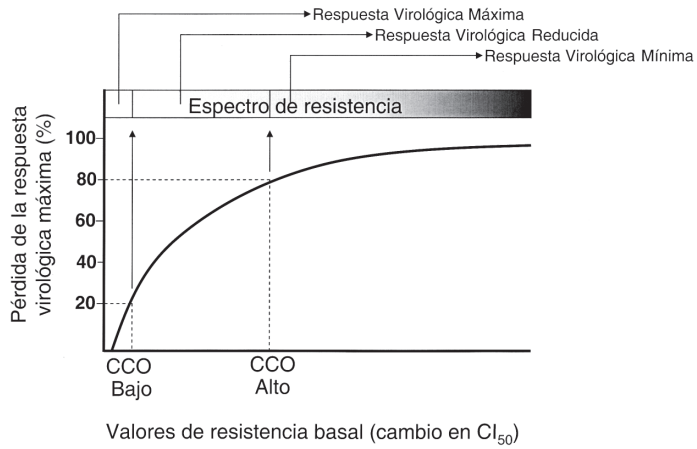


Fig 4. Modelo que relaciona la resistencia basal a un antirretroviral (ARV) hipotético y la pérdida de respuesta virológica máxima atribuible a un virus completamente susceptible al ARV en cuestión.
En el modelo propuesto por Bacheler y colaboradores (23), el *cut-off* (COC) "bajo" se define como el valor de cambio en CI_{50} basal que corresponde a una pérdida del 20% de la respuesta virológica máxima mientras que el COC "alto" se define como el valor de cambio en CI_{50} basal que corresponde a una pérdida del 80% de la respuesta virológica máxima. La parte superior de la figura incluye una representación gráfica de la pérdida gradual de susceptibilidad (espectro de resistencia) para el mismo ARV creada por el modelo. El uso de dos COC crea 3 categorías de respuesta *in vivo*, respuesta máxima, respuesta reducida y respuesta mínima al ARV.

nuevo régimen compuesto por Kaletra® + Sustiva® + 2 NRTI. Todos los pacientes analizados eran naive a los NNRTI al comienzo del nuevo tratamiento por lo que se hace difícil descartar que la respuesta virológica observada no haya sido en parte atribuible a la actividad del NNRTI presente en el régimen y no exclusivamente a Kaletra®.

La segunda corriente metodológica (23) se diferencia de la primera en que: a) utiliza una combinación de datos de respuesta virológica provenientes de cohortes y estudios clínicos de fase II/III; b) define consistentemente dos valores de límites de corte clínicos para cada ARV, ofreciendo de esta manera una mejor apreciación de la pérdida gradual en susceptibilidad que caracteriza a la mayoría de los ARV y especialmente a los PI (Figura 4). Acorde a la definición propuesta, el límite de corte clínico "bajo" es el valor de cambio en CI_{50} que se asocia con a una pérdida del 20% de la respuesta virológica máxima atribuible a un virus completamente susceptible mientras que el límite de corte clínico "alto" representa una pérdida del 80% del mismo valor; c) utiliza un único modelo matemático (regresión lineal) en forma consistente para todos los ARV que permite estudiar en forma aislada, la respuesta antiviral atribuible a un sólo componente del régimen. Para ello, los modelos para cada ARV toman en consideración la actividad contribuida por los restantes ARV presentes en el régimen analizado por medio de una variable conocida como Puntaje de Susceptibilidad Fenotípico (en inglés, *Phenotypic Susceptibility Score o "PSS"*) (24).

A pesar de las diferencias existentes, aún no existen estudios que sugieran que el uso de límites de corte clínicos derivados utilizando una u otra me-

Tabla 2. Valores de *cut-offs* clínicos (COC) y biológicos (COB) para los ensayos fenotípicos PhenoSense™ y virco®TYPE

ARV	PhenoSense™	Virco®TYPE		
	COC	COB	COC*	COB
NRTI				
Abacavir	4.5©	—-	—-	2.1
Didanosida	1.7	—-	1.3 – 3.0	—-
FTC	—-	3.5	—-	3.7
Lamivudina	3.5	—-	1.1 – 3.7	—-
Stavudina	1.7	—-	1.1 – 2.2	—-
Tenofovir	1.4§ – 4.0§	—-	1.0 – 2.0	—-
Zidovudina	—-	1.9	1.9 – 14.0	—-
NNRTI				
Delavirdina	—-	2.5#	—-	7.7
Efavirenz	—-	2.5#	—-	3.4
Nevirapina	—-	2.5#	—-	5.2
PI				
Amprenavir	—-	2.0	0.7 – 1.4	*1.8*
Amprenavir/r	—-	—-	0.9 – 6.5	*1.8*
Atazanavir	2.2	—-	—-	2.0
Atazanavir/r	5.2	—-	—-	—-
Indinavir	—-	2.1	0.8 – 2.2	*2.1*
Indinavir/r	10.0	—-	4.1 – 21.0	*2.1*
Lopnavir/r	10.0+ – 40.0+	—-	10.0 – 62.0	*1.6*
Nelfinavir	—-	2.5	1.0 – 1.5	*2.3*
Ritonavir	—-	2.5	—-	2.4
Saquinavir	—-	1.7	0.7 – 1.0	*1.7*
Saquinavir/r	—-	—-	1.1 – 12.0	*1.7*
Tipranavir/r	4.0	—-	3.0 –10.0	1.6

*El primer valor en la columna de COC representa el COC "bajo" y el segundo el COC "alto". ARV: antirretroviral, r: ritonavir, #*cut-off *técnico. +Los valores para lopinavir/r fueron establecidos por Kempf et al (22). §Los valores para tenofovir fueron establecidos por Miller et al (25). ©Los valores para abacavir fueron establecidos por Lanier et al (26).*Los valores de COC para virco®TYPE fueron establecidos por Bacheler et al (23).*

ARV: antirretroviral, NRTI: análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa, NNRTI: análogos no-nucleósidos de la transcriptasa reversa, PI: inhibidores de la proteasa. Los valores de COB para los PI en itálica para el ensayo virco®TYPE se incluyen con carácter comparativo solamente ya que los mismos no son parte del informe disponible actualmente.

todología estén asociados con respuestas virológicas superiores o más sostenibles. Además, ninguna metodología desarrollada a la fecha puede considerarse óptima. Por ejemplo, ninguna de ellas toma en consideración importantes variables que afectan la respuesta virológica como adherencia e interacciones farmacológicas. Independientemente de estas limitaciones, los límites de corte clínicos toman en consideración la mejoría en el perfil fármaco-cinético de los PI que brinda la co-administración de dosis bajas de ritonavir. Por lo tanto, es importante recordar que los valores de referencia de respuesta fenotípica para un PI combinado con ritonavir serán diferentes de los valores para el mismo PI administrado sin ritonavir (Tabla 2) a pesar que el nivel de resistencia medido *in vitro* sea el mismo.

El uso de información fenotípica en combinación con dos límites de corte clínicos realza la posibilidad de utilización del concepto de actividad parcial de un ARV especialmente cuando las opciones terapéuticas son escasas. La Figura 5 presenta un ejemplo en el cual un valor de cambio en CI_{50} para un PI es interpretado mediante el uso de límites de corte biológicos y clínicos. Nótese que con el uso de límites de corte biológicos, la clasificación de susceptibilidad viral sólo adopta dos categorías, "sensible" o "resistente". Esta percepción de pérdida abrupta de susceptibilidad al PI creada mediante el uso de límites de corte biológicos no refleja el proceso gradual que caracteriza a estos ARV. Sin embargo, el mismo valor de cambio en CI_{50} puede ser interpretado en el contexto del espectro de pérdida gradual de susceptibilidad (representado en forma de gradiente) creado por dos límites de corte clínicos que tienen en cuenta el efecto potenciador del ritonavir. Esta alternativa permite determinar que el ARV en cuestión aún retiene actividad parcial (respuesta reducida) contra el virus. En pacientes muy experimentados, el régimen más efectivo podría ser uno que consista de varios ARV con actividad parcial, incluyendo quizás algunos fármacos reciclados que el paciente haya recibido en el pasado. En resumen, el uso combinado de información fenotípica y límite de corte clínico puede ampliar el número de opciones terapéuticas cuando más se las necesita.

El futuro

Los modelos matemáticos utilizados en la estimación de límites de corte clínicos continuarán perfeccionándose en los próximos años a través de la incorporación de nuevas variables que permitan explicar los efectos en respuesta virológica causados por diferentes niveles de adherencia e interacciones farmacológicas presentes en los regímenes analizados. Este nivel de sofisticación ayudará indudablemente a establecer nuevos valores capaces de predecir y cuantificar con mayor precisión la actividad de un ARV en forma individual y posiblemente la de un régimen en su totalidad.

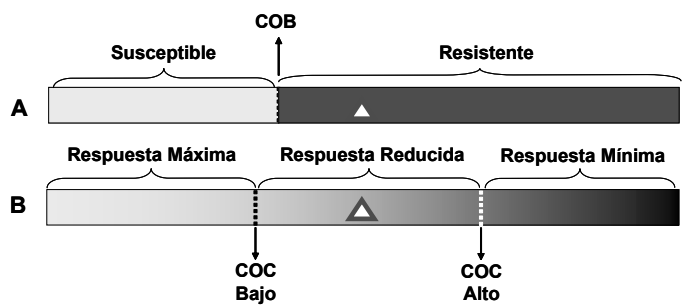


Figura 5. Ejemplo de interpretación de valores de cambio en CI_{50} para un inhibidor de la proteasa (PI) hipotético en el contexto de *cut-offs* biológicos (COB) (A) y clínicos (COC) (B). Los triángulos representan un mismo valor de cambio en CI_{50} obtenido *in vitro*. A diferencia de la interpretación con COB, la utilización de COC permite establecer que el PI en cuestión aún retine actividad antiviral *in vivo*.

Referencias

1. Palella FJ, Moorman AC, Loveless MO et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998; 338:853-60.
2. Mansky LM, Temin HM. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. J Virol. 1995; 69:5087-94.
3. Markowitz M, Louie M, Hurley A et al. A novel antiviral intervention results in more accurate assessment of human immunodeficiency virus type 1 replication dynamics and T-cell decay in vivo. J Virol. 2003; 77:5037-8.
4. Bates M, Wrin T, Huang W et al. Practical applications of viral fitness in clinical practice. Curr Opin Infect Dis. 2003; 16:11-8.

5. Zaccarelli M, Perno CF, Forbici M et al. Using a database of HIV patients undergoing genotypic resistance test after HAART failure to understand the dynamics of M184V mutation. Antivir Ther. 2003; 8: 51-6.

6. Hance A, Lemiale V, Izopet J et al. Changes in human immunodeficiency virus type 1 populations after treatment interruption in patients failing antiretroviral therapy. J Virol. 2001; 75: 6410-7.

7. Halfon P, Durant J, Clevenbergh P et al. Kinetics of disappearance of resistance mutations and reappearance of wild-type during structured treatment interruptions. AIDS 2003; 17: 1351-61.

8. Domaoal RA, Demeter LM. Structural and biochemical effects of human immunodeficiency virus mutants resistant to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Int J Biochem Cell Biol. 2004; 36: 1735-51.

9. Zhang Y, Imamichi H, Imamichi T et al. Drug resistance during indinavir therapy is caused by mutations in the protease gene and in its Gag substrate cleavage sites. J Virol. 1997; 71: 6662-70.

10. Weinheimer S, Discotto L, friborg J et al. Recombinant HIV gag-pol proteins display the unique I50L ohenotyoe of selective atazanivr resistance and increased susceptibility to other PIs. (poster 625) Program and Abstracts of the 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8-11, 2004.

11. Shulman N, Zolopa A, Passar D et al. Phenotypic hypersusceptibility to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-experienced HIV-infected patients: impact on virological response to efavirenz-based therapy. AIDS. 2001; 15: 1125-32.

12. Gotte M, Arion D, Parnia MA et al. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. J Virol. 2000; 74: 3579-85.

13. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Available at: htt://aidsinfo.nih.gov. April 7, 2005.

14. Zolopa A, Lazzeroni LC, Rinehart A et al. Accuracy, precision, and consistency of expert HIV type 1 genotype interpretation: an international comparison (The GUESS Study). Clin Infect Dis. 2005; 41: 92-9.

15. Vray M, Maynard JL, Dalban C et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). Antivir Ther. 2003; 8: 427-34.

16. Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. A rapid method for simultaneous detection of phenotypic resistance to inhibitors of protease and reverse transcriptase in recombinant human immunodeficiency virus type-1 isolates from patients treated with antiretroviral drugs. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 269-276.

17. Qari SH, Respess R, Weinstock H et al. Comparative analysis of two commercial phenotypic assays for drug susceptibility testing of human immunodeficiency virus type 1. J Clin Microbiol. 2002; 40: 31-5.

18. Zhang J, Rhee SY, Taylor J et al. Comparison of the precision and sensitivity of the Antivirogram and PhenoSense HIV drug susceptibility assays. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 38: 439-44.

19. Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44:920-928.

20. Van Houtte, M, Picchio G, Van Der Borght K et al. Comparison of HIV drug susceptibility information as compared by two drug susceptibility assays (poster 803). Program and Abstracts of the 43rd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, CA, October 6-9, 2005.

21. Harrigan RP, Montaner JG, Wegner S et al. World-wide variation in HIV phenotypic susceptibility in untreated individuals: biologically relevant values for resistance testing. AIDS 2001; 15: 1671-1677.

22. Kempf D, Brun S, Rode R, et al. Identification of clinically relevant phenotypic and genotypic breakpoints for ABT-378/r in multiple PI-experienced, NNRTI naïve patients (poster 89). Antivir Ther. 2000; 5(suppl. 3):70.

23. Bacheler L, Winters B, Harrigan R et al. Estimation of phenotypic clinical cut-offs for vircoTYPE HIV-1 through meta analyses of clinical trial and cohort data (poster H-1133). Program and abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; October 30-November 2, 2004; Washington, DC.

24. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. Antivir Ther 2000; 5:41-8.

25. Miller M, Margot N, Lu B et al. Genotypic and phenotypic predictors of the magnitude of response to tenofovir disoproxil fumarate treatment in antiretroviral-experienced patients. J Infect Dis. 2004; 189: 837-46.

Lanier ER, Hellmann N, Scott J et al. Determination of clinically relevant phenotypic resistance «cutoff» for abacavir using the PhenoSense assay (poster 254). Program and Abstracts of the 8th Conference on retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago, IL, February 4-8, 2001.

Summary *Highly-active antiretroviral therapies (HAARTs) are liable to keep viral replication at undetectable levels for years. Unfortunately, several factors can contribute to resistance development and to the resulting therapeutic failure. The studies on genotypic resistance are useful in the selection of a regimen after the first and second failure; However, its usefulness decreases as the virus continues to accumulate mutations. The net effect of these interactions among mutations is sometimes hard to predict. Under these circumstances, the phenotypic studies offer the best option. The interpretation of phenotypic studies has undergone a significant evolution during the last few years. Particularly, the use of clinical cut-offs leads the way to new therapeutic options for situations in which they are most needed*

Desarrollo de linfomas de posible etiología viral en pacientes infectados con el HIV

Germán R. Pérez[*†], Miguel A. Taborda[*], Adriana A. Giri[*†].

Resumen *Los linfomas son neoplasias malignas del tejido linfoide. El Linfoma No Hodgkin (LNH) de inmunofenotipo B es el más frecuentemente observado en el sida. El riesgo de desarrollo de linfomas está muy incrementado en personas con infección por HIV, y aproximadamente 25-40% de los enfermos de sida desarrollan LNH. El Virus Epstein-Barr está implicado en la patogénesis de diferentes neoplasias. La asociación de los LNH con el EBV es indiscutible, variando desde el 30% para LNH sistémicos al 100% en LNH del SNC. Además, en los LNH sistémicos, el riesgo de involucrar al SNC está significativamente incrementado cuando el tumor es EBV-positivo. La posible contribución etiológica del EBV en la transformación maligna se realiza mediante el análisis del número de repeticiones terminales del genoma del EBV presente en las células tumorales.*

Palabras clave: virus de Epstein-Barr, linfomas, inmunodeficiencia.

HIV y cáncer

En la actualidad es aceptada la hipótesis del patrullaje inmunológico propuesta por Burnet como un modo de controlar o erradicar clones celulares malignos (1). Según este pensamiento, los pacientes severamente inmunocomprometidos deberían exhibir una alta incidencia de cáncer. La terapia inmunosupresora para transplantes de órganos y la pandemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) son dos situaciones que ponen a prueba esta hipótesis. Así, se ha observado que los pacientes inmunosuprimidos por trasplante como los que presentan etapas avanzadas de la infección por el HIV presentan una incidencia incrementada de neoplasias (2).

La infección por HIV produce una amplia gama de consecuencias clínicas que van desde la portación asintomática hasta infecciones oportunistas y procesos malignos. En el estado patológico denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) se observan defectos en la función inmune de distintos tipos celulares debido a efectos directos del HIV (células T y macrófagos) o a efectos indirectos (células B y NK) (3). Junto con las infecciones oportunistas y las manifestaciones clínicas atribuidas directamente al HIV, las neoplasias malignas son causa frecuente de morbilidad grave y mortalidad. Existen 2 tipos de tumores asocia-

*Area Virología. Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). †Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (CONICET).
Correspondencia: Bioq. Germán R. Pérez
Área Virología, Departamento de Microbiología, Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, Rosario. Argentina
Fax: 54-341-439 0465 e-mail: gperez@fbioyf.unr.edu.ar

dos con la infección por el HIV: el linfoma de células B (LCB) y el sarcoma de Kaposi (SK).

El SK fue la neoplasia más comúnmente observada en pacientes infectados con HIV con una incidencia de 7-8 casos por cada 1000 individuos/año. Desde la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE) en el tratamiento de personas infectadas con HIV, la incidencia del SK disminuyó a menos de 3 casos por cada 1000 individuos/año (4,1). Sin embargo, en paralelo a este efecto beneficioso de la TAAE, hubo un incremento de un 2–4 casos por cada 1000 individuos/año en la incidencia de los LCB (1). El individuo infectado por HIV posee un riesgo incrementado de 60-165 veces más de desarrollar LCB cuando se compara con la población seronegativa (5).

Los linfomas son neoplasias malignas del tejido linfoide que afectan tanto ganglios linfáticos como a los tejidos linfoides extraganglionares. Los linfomas se dividen en dos grandes grupos: linfomas no Hodgkin (LNH) y enfermedad de Hodgkin (EH). Los LNH son un grupo heterogéneo de neoplasias y según distintos criterios (morfología de las células, patrón de crecimiento, inmunofenotipo, alteraciones cromosómicas) se los clasifica en grados de malignidad según la *Working Formulation* (6) o en grupos pronósticos según la R.E.A.L. (*Revised European-American Lymphoma*) (Tabla 1) (6).

El LNH de inmunofenotipo B es el más frecuentemente observado en el sida, siendo casi todos de células grandes, con una presentación clínica e historia natural que concuerdan con un aspecto anatomopatológico sumamente agresivo (7). La incidencia del LNH ha aumentado paralelamente con la epidemia del sida y se manifiesta en el 2-3% de los casos de sida recién diagnosticados (8).

El LNH asociado al sida puede presentarse en sitios únicos o múltiples. El LNH del sistema nervioso central (SNC) es una complicación del sida muy avanzado y se manifiesta cuando el recuento de células T CD4-positivas es menor de 25 células/mm3 (9). Al contrario, el LNH periférico es sumamente común y puede observarse casi en cualquier estadío de la enfermedad asociada al HIV. Mas allá de la ubicación del LNH, su pronóstico en la infección por el HIV es extremadamente grave y, si se ha de emplear un tratamiento, debe utilizarse un régimen agresivo para lograr tasas de respuesta aceptables. Sin embargo, como los pacientes con sida tienen una reserva medular limitada, el clínico debe seleccionar un régimen y una dosis de quimioterapia que controle el tumor sin agravar un cuadro que de por sí es complicado (9,10).

Virus de Epstein-Barr

El virus de Epstein-Barr (EBV) es un gamma-herpesvirus y se halla mundialmente distribuido (Figura 1). Las infecciones por EBV ocurren dentro de los primeros años de vida en la mayor parte del mundo. En áreas geográficas donde las condiciones de saneamiento e higiene son deficientes, la primoinfección se documenta en los primeros 6-12 meses de vida y los individuos afectados no manifiestan sintomatología. En áreas donde las condiciones de sanidad son mejores, la primoinfección con EBV se produce en adolescentes o adultos

Tabla 1. Linfomas de Células B: comparación entre las clasificaciones del "*NCI Working Formulation*" y la clasificación revisada Europea-Americana

Working Formulation	Clasificación Europea-Americana
Linfomas de Bajo Grado	*Linfoma/Leucemia linfoblástica de precursores B
*Linfoma de linfocitos pequeños / LLC	*Linfoma de linfocitos pequeños/LLC tipo-B
*Linfoma folicular a predominio de células pequeñas hendidas	*Linfoma linfoplasmocítico
*Linfoma folicular mixto de células pequeñas hendidas y grandes	*Linfomas de células del manto
Linfomas de Grado Intermedio	*Linfomas foliculares de centros germinativos
*Linfoma folicular a predominio de células grandes	*Linfomas difusos de células de centro germinativo
*Linfoma difuso a predominio de células hendidas	*Linfomas extranodonales de células-B de la zona marginal (MAL Tomas)
*Linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes	*Linfoma del bazo de células de la zona marginal
*Linfoma difuso de células grandes	*Leucemia de células peludas
Linfomas en Alto Grado	*Plasmocitoma/mieloma
*Linfoma de células inmunoblásticas, plasmocitoides, de células claras, polimorfas, y con alto contenido de células epiteliodes	*Linfoma difuso de células grandes tipo-B
*Linfoma linfoblástico, de células convolutas y no-convolutas (cerebriforme)	*Linfoma de células grandes primario del mediastino
*Linfoma maligno de células pequeñas no-hendidas tipo Burkitt	Linfoma de Burkitt
	Linfoma de alto grado, tipo Burkitt

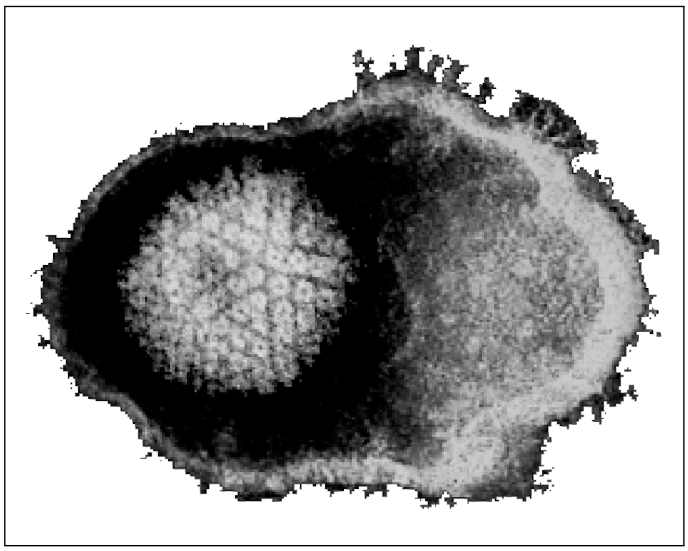


Fig 1. Fotografía por microscopía electrónica de una partícula viral del EBV

jóvenes y se manifiesta como un síndrome linfoproliferativo autolimitado denominado mononucleosis infecciosa (11). El EBV está implicado en la patogénesis de diferentes neoplasias: en la forma endémica del linfoma de Burkitt, en el carcinoma nasofaríngeo, en los síndromes linfoproliferativos post-trasplante, en los LNH y en la EH, entre otros (Tabla 2) (12).

El EBV es transmitido mediante saliva infectada, a menudo a partir de adultos asintomáticos. En la orofaringe el EBV ingresa a las células epiteliales donde inicia un ciclo replicativo autolimitado (fase lítica) con la subsecuente producción de viriones. Se determinó que entre 10-20% de los adultos sanos seropositivos asintomáticos son portadores del EBV en sus secreciones orales. Durante la fase lítica, el EBV expresa alrededor de 90 proteínas virales, incluidos el *early antigen* (EA) y el *viral capside antigen* (VCA) (13).

Tabla 2. Enfermedades en donde el EBV puede tener rol etiológico.

Rol definido
Mononucleosis Infecciosa
Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X
Fuerte asociación
Linfoma de Burkitt
Enfermedad de Hodgkin
Linfoma de células B en pacientes con inmunodeficiencias
Carcinoma Nasofaríngeo
Linfomas no Hodgkin
Asociación controversial
Artritis Reumatoidea
Esclerosis Múltiple
Síndrome de Fatiga Crónica
Lupus Eritematoso Sistémico

El genoma lineal ADN doble cadena del EBV está flanqueado en ambos extremos por un número variable de repeticiones terminales (RTs). El EBV ingresa a las células B circulantes mediante su unión al receptor celular CD21 (receptor del C3d del complemento) (11). En las células B, el genoma lineal del EBV se circulariza por recombinación homóloga de sus RTs produciendo extremos terminales fusionados de longitud única. Esto origina la formación de una molécula de ADN extracromosómica cerrada covalentemente (episoma) en el núcleo de las células B infectadas. En estas condiciones, el EBV establece una infección latente y las células B adquieren la propiedad de inmortalidad (14). Cuando se produce la reactivación del EBV en las células B, el episoma se replica y durante este proceso se forma un intermediario de replicación (concatémero) constituido por múltiples copias del genoma viral unido por sus RTs (Figura 2). El concatémero es clivado en algún sitio dentro de las RTs para dar monómeros lineales de longitud genómica única que pueden ser empaquetados en viriones nacientes. Estos monómeros producidos tendrán un número variable de RTs. El mecanismo molecular de este proceso viral todavía sigue sin elucidarse completamente (15,16).

En el proceso de latencia, el EBV expresa un número controlado de genes que codifican para 3 proteínas latentes de membrana (LMP 1, 2A y 2B), 6 proteínas nucleares (EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C y LP) y 2 ARNs no codificantes (EBER 1 y 2) (14). Los mecanismos patogénicos por los que el EBV es capaz de inducir la aparición de tumores se relacionan con estas proteínas de latencia (17).

Se han descrito tres tipos de latencia que permiten eludir el control inmunitario mediado por las células T citotóxicas (Tabla 3). El tipo de latencia I es típico del linfoma Burkitt y se caracteriza por la expresión únicamente de EBNA-1 y EBERs. El tipo de latencia II, presente en el carcinoma nasofaríngeo y EH, se caracteriza por la expresión de LMP-1/2 además de EBNA-1 y EBERs. El tipo de latencia III, que se observa en procesos linfoides en individuos con inmunodeficiencia y en las líneas celulares linfoblastoides, muestra un patrón en el cual todas las proteínas se hallan expresadas (EBNA-1, LMP-1/2 y EBNA 2/3) además de EBERs (17,18).

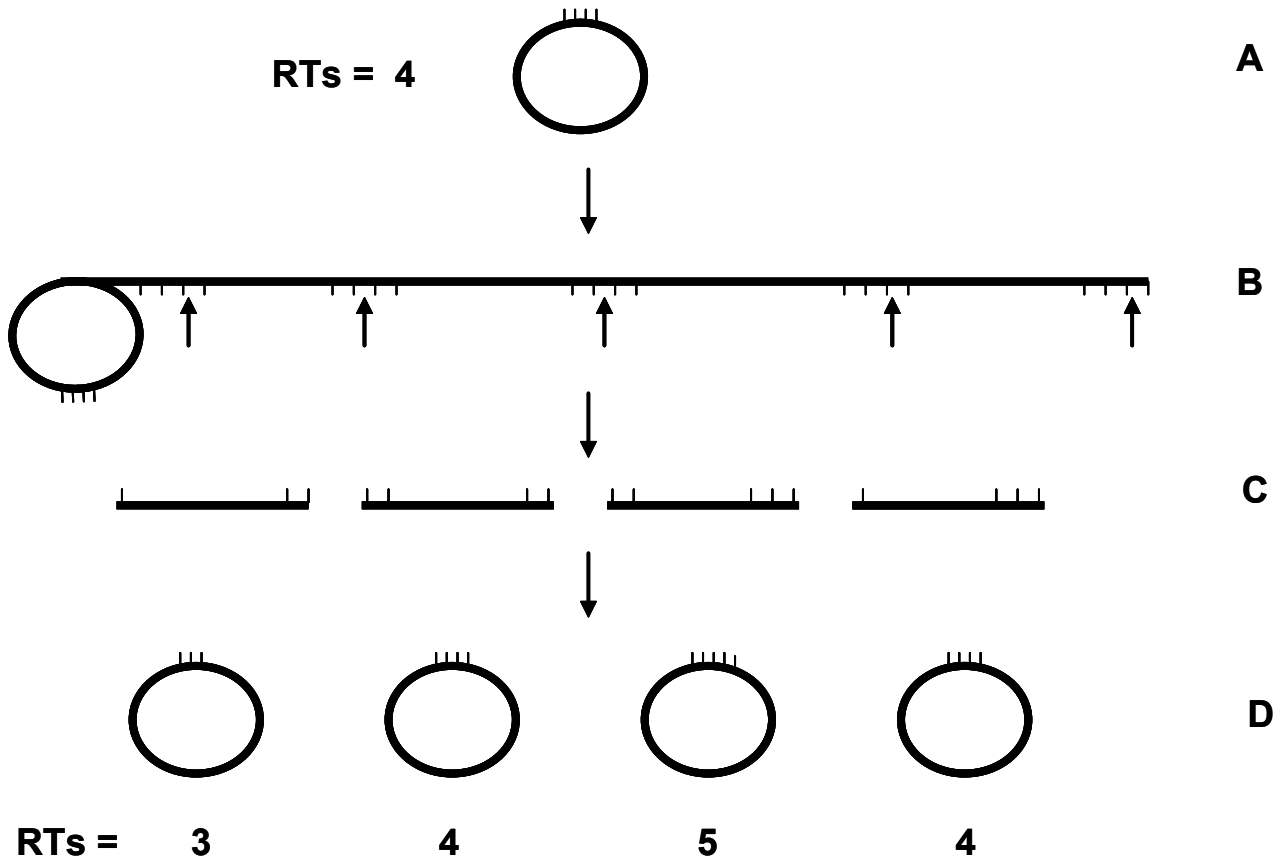


Fig 2. Replicación concatemérica del EBV: variación del número de RTs en las formas episomales en células infectadas.
A. Replicación del genoma del EBV con 4 copias de RTs, mediante la formación del un intermediario concatémerico.
B. Clivaje del intermediario concatémerico.
C. Genoma lineal de la progenie con número variable de RTs.
D. Genoma circularizado (episoma) de la progenie con número variable de RTs.

Tabla 3. Marcadores de las distintas formas de latencia del EBV

	EBNA-1	EBNA-2, 3, LP	LMP-1	LMP-2 A/B	EBERs
Latencia I					
LB	+	-	-	-	+
Latencia II					
EH, CNF	+	-	+	+	+
Latencia III					
SLP, LCL	+	+	+	+	+

LB: Linfoma de Burkitt; EH: Enfermedad de Hodgkin; CNF: Carcinoma Nasofaríngeo; SLP: Síndrome Linfoproliferativo; LCL: Línea Celular Linfoblastoide

Después de la transformación, la célula B se multiplica y las células hijas contienen varias copias de episomas del EBV. Además de los antígenos virales, las células B transformadas producen o secretan inmunoglobulinas (Ig) que si bien en la mayoría de las veces son de tipo IgM, son capaces de inducir síntesis de las clases IgG o IgA (19).

Linfomas, EBV Y HIV.

Como mencionamos previamente, el riesgo de desarrollo de linfomas está muy incrementado en personas con infección por el HIV, y aproximadamente 25-40% de los enfermos de sida desarrollan LNH (20). Esto no es casual ya que en estos pacientes se

observa generalmente una activación pronunciada de las células B que se manifiesta como un aumento en su proliferación en forma espontánea *in vitro* y un incremento en el título de los niveles séricos de IgG, IgA e IgD *in vivo* (21).

Hay diversas evidencias por las cuales la infección con el HIV podría resultar en activación policlonal de las células B: i) activación policlonal directa de células B por el HIV o por superantígenos relacionados al HIV (22, 23, 24, 25,26); ii) estimulación antigénica crónica de las células B por el HIV (27); iii) la infección con el HIV resulta en la pérdida de la inmunorregulación mediada por las células T de las células B infectadas con el EBV (28,29); iv) el HIV induce sobreproducción de IL6 y otras citoquinas estimuladoras de las células B (30,31,32,33,34,35); v) la inapropiada expresión de moléculas estimuladoras de células T y B no específicas (36, 37).

Esta hiperactivación crónica de células B precede y probablemente contribuye a la linfomagénesis en la infección por HIV simplemente por incrementar la población celular a riesgo de accidentes genéticos, como ser las traslocaciones genéticas o deleciones cromosomales (38). Sin embargo, la estimulación antigénica crónica por el HIV no puede ser la responsable primaria de la hiperactivación de las células B, puesto que la mayoría de los clones de células B activados en estos pacientes no presentan especificidad con los antígenos del HIV (39).

Más allá del tipo de linfoma en cuestión, la asociación de éstos con el EBV es indiscutible, variando desde el 30% para LNH sistémicos al 100% en LNH del SNC (40). Además, en los LNH sistémicos, el riesgo de involucrar al SNC está significativamente incrementado cuando el tumor es EBV-positivo (40,41).

La técnica de hibridización *in situ* para la detección de los EBERs del EBV en muestras de secciones de tejidos provenientes de LNH ha servido para determinar la presencia de la infección con EBV (42). Recientemente, la detección por Reacción en Cadena de la Polimerasa de diversas secuencias génicas del EBV en esas muestras de biopsias ha podido aumentar la sensibilidad de la detección del virus (43). Sin embargo, estos ensayos no nos sirven para evaluar la posible contribución etiológica del EBV en la transformación maligna. Para ello se debe determinar si la infección con EBV precede, y así probablemente contribuye a la expansión clonal de las células B, o si ésta ocurrió después de la expansión clonal (44). Una forma de discriminar estos dos eventos es el análisis de la estructura de los RTs del EBV como marcadores de la infección clonal (Figura 3). La heterogeneidad de las RTs puede determinarse, luego de digerir el genoma del EBV con enzimas de restricción como BamHI y posterior análisis por Southern blot mediante la visualización de fragmentos de diferentes tamaños. Los RTs fusionados con un número idéntico de unidades repetitivas (banda única) indican la presencia de una progenie clonalmente expandida a partir de una única célula infectada, es decir que dentro de cada célula B tumoral, cada genoma del EBV es idéntico con un mismo número de RTs. La clonalidad del genoma viral sugiere que los LCB son, por ende, clonales. La detección de un patrón homogéneo de RTs (Figura 3A) sugiere que las células tumorales provienen de una única célula infectada con EBV antes de la expansión clonal. Las RTs fusionadas de formas heterogéneas (bandas múltiples, Figura 3B) se encuentran en expansiones policlonales características de las infecciones primarias con el EBV (45).

Por lo tanto, la detección de una banda única de RTs de EBV en todas las células tumorales, sugiere que la hiperactividad de las células B fue inducida por el EBV. Esto se corroboró en estudios donde las formas clonales de RTs del EBV se detectaron uniformemente en LNH y linfomas de Burkitt, sugiriendo que la infección con EBV precedió y, así posiblemente, contribuyó con el desarrollo de estas malignidades (44,45,46).

Conclusiones

El aumento en las células T CD4-positivas inducido por la TAAE mejora la respuesta inmunológica en pacientes HIV positivos con LNH (47). Si bien la TAAE ha contribuido a disminuir notablemente la mortalidad y morbilidad asociada al HIV, es una terapia que no logra erradicar al HIV ni restaurar el funcionamiento del sistema inmunológico, y ésto puede llevar a la aparición a largo plazo de patologías asociadas a agentes infecciosos que se encontraban en estado de latencia (1,12,14,48). En base a estas consideraciones podemos suponer que en el futuro la incidencia de linfomas de células B se verá incrementada por el desgaste inmunológico asociado a la aplicación de terapias que, como la TAAE, no logran la completa erradicación del HIV. En este escenario será necesario considerar nuevas estrategias de tratamiento, en especial en aquellos individuos que siendo HIV-positivos presenten además infección por el EBV.

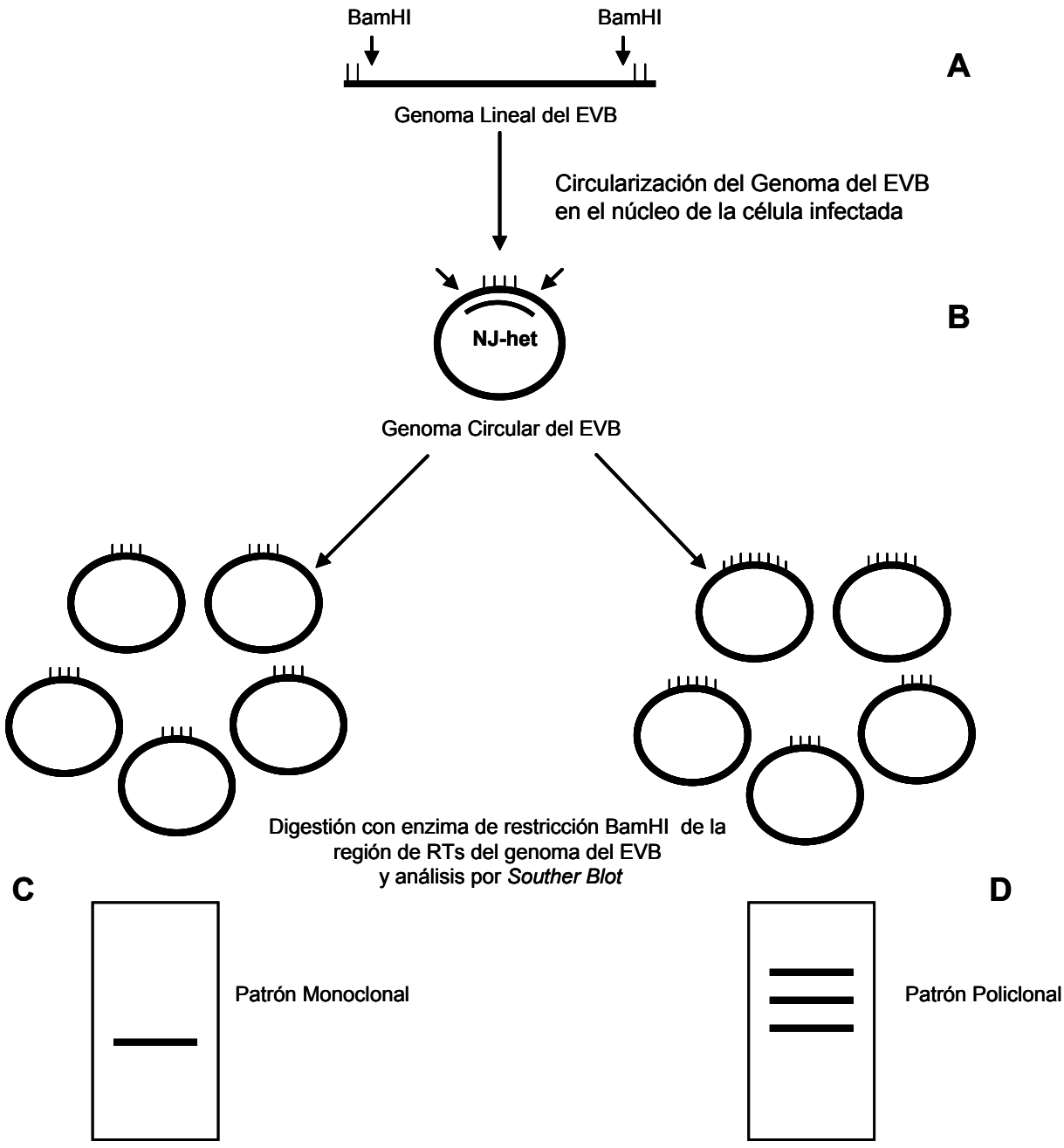


Fig 3. Esquema del análisis de los RTs del EVB.
A. Genoma lineal del EVB. Las flechas indican los sitios de corte de la enzima de restricción BamHI.
B. El genoma lineal del EVB se circulariza por recombinación homóloga de los RTs en el núcleo de las células Binfectadas para formar episomas. La regíon de RTs hibridiza con el fragmento específico NJ-het, detectándose por *Southern blot*.
C. La aparición de una única banda indica expansión clonal de una única célula B sugiriendo que la hiperactividad de esta célula B fue inducida por el EVB.
D. La presencia de múltiples bandas representa RTs fusinados de manera heterogénea lo cual es característico de las expansiones policlonales observadas en las infecciones primarias con el EVB.

Referencias

1. International Collaboration on HIV and Cancer. Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Cancer in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults J Natl Cancer Inst 2000; 92: 1823-30.
2. Ziegler J, Beckstead J, Volberding P, Abrams D, Levine A, Lukes R et al. Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men: relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. NEJM 1984; 311: 565-70.
3. Levine A. AIDS-related malignancies. Curr. Opin Oncol 1994; 6:489-91.
4. Rabkin C. Epidemiology of AIDS-related malignancies. Curr Opin Oncol 1994; 6: 92-6
5. Tirelli U, Franceschi S, Carbone A. Malignant tumours in patients with HIV infection. BMJ 1994; 308: 1148-53
6. Lee Harris N. A practical approach to the pathology of lymphoid neoplasms: a revised European-American classification from the International Lymphoma Study Group. In: De Vita V, Hellma S, Rosenberg S, editors. Important Advances in Oncology. Philadelphia: Lippincott Company, 1995, p. 111-40.
7. Di Carlo E, Amberson J, Metroka C, Ballard P, Moore A, Mouradian J. Malignant lymphomas and the acquired immunodeficiency syndrome. Evaluation of 30 cases using a working formulation. Arch Pathol Lab Med 1986; 110:1012-6
8. Nador R, Cesarman E, Knowles D, Said J. Herpes-like DNA sequences in a body-cavity-based lymphoma in an HIV-negative patient. NEJM 1995; 333:943.
9. Abrams D., Kaplan L., McGrath M, Volberding P. AIDS-related benign lymphadenopathy and malignant lymproma clinical aspects and virology interactions. AIDS Res 1986; 2 Suppl 1: S131-40.
10 Gisselbrecht C, Oksenhendler E, Tirelli U, Lepage E, Gabarre J, Farcet J, et al. Human immunodeficiency virus-related lymphoma treatment with intensive combination chemotherapy. French-Italian Cooperative Group. Am J Med 1993; 95: 188-96.
11. Cohen J. Epstein-Barr virus infection. NEJM 34;7: 481-92.
12. Rickinson A, Kieff E. Epstein-Barr virus. In: Knipes DM, Howley PM, Griffin DE, Martín MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE, editors. Fields Virology. 4º ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001, p 2575-628.
13. Perez G, Taborda M, Toffi A, Palonsky M, Pagotto M, Gardiol D, Giri A. Desarrollo de improntas para el diagnóstico del Virus Epstein-Barr por inmunofluorescencia indirecta. Medicina (B Aires) 2005; 65: 315-20.
14. Liebwitz D. Epstein-Barr Virus pathogenesis. In: McCance DJ, editors. Human Tumor Virus. Washington DC: ASM Press; 1998, p 133-72.
15. Raab-Traub N. Epstein-Barr virus en the pathogenesis of NPC. Sem Canc Biol 2002; 12: 431-41
16. Zimmermann J, Hammerschmidt W. Structure and role of the terminal repeats of Epstein-Barr virus in processing and packanging of virion DNA. J Virol 1995; 69: 3147-55
17. Yoshioka M, Ishiguro N, Ishiko H, Ma X, Kikuta H, Kobayashi K. Heterogeneous restricted patterns of EBV latent gene expression in patients with chronic active EBV infection. J Gen Virol 2001; 82:2385-92.
18. Kieff E, Rickin son A. Epstein Barr virus and its replication. In: Knipes DM, Howley PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE, editors. Fields Virology. 4º ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, p 2511-574.
19. Ammann A, Schiffman G, Abrams D, Volberding P, Ziegler J, Conant M. B cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. JAMA 1984; 251:1447-9.
20. Biggar R, Rabkin C. The epidemiology of AIDS-related neoplasms. Hematol Oncol Clin North Am 1996; 10: 997-1010.
21. Brown N, Miller G. Immunoglobulin expression by human B lymphocytes clonally transformed by Epstein-Barr virus. J Immunol 1982; 56: 518-25.
22. Pahwa S, Pahwa R, Saxinger C, Gallo R, Good R. Influence of HTLV/LAV on functions of human lymphocytes: evidence for immunosuppressive effects and polyclonal B-cell activation by banded viral preparations. PNAS 1985; 82: 8198-202.
23 Pahwa S, Pahwa R, Good R, Gallo R, Saxinger C. Stimulatory and inhibitory influences of HIV on normal B lymphocytes. PNAS 1986; 83: 9124-8.
24 Schnittman S, Lane H, Higgins S, Folks T, Fauci A. Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the acquired immune deficiency syndrome virus. Science 1986; 233: 1084-6.
25. Yarchoan R, Redfield R, Br0oder S. Mechanisms of B cell activation in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related disorders. Contribution of antibody-producing B cells, of Epstein-Barr virus-infected B cells, and of immunoglobulin production induced by human T cell lymphotropic virus, type III/lymphadenopathy-associated virus. J Clin Invest 1986; 78: 439-47.
26. Berberian L, Goodglick L, Kipps T, Braun J. Immunoglobulin VH3 gene products: natural ligands for HIV gp120. Science 1993; 261: 1588-91.
27. Amadori A, Zamarchi R, Ciminale V, Del Mistro A, Siervo S, Alberti A, et al. HIV-1-specific B-cell activation: a major constitutent of spontaneous B cell activation during HIV-1 infection. J Immunol 1989; 143: 2146-52.
28. Birx D, Redfield R, Tosato G. Defective regulation of EBV infection in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. NEJM 1986; 314: 874-9.
29. Martínez-Maza O. HIV-induced immune dysfunction and AIDS-associated neoplasms. In: Mitchell MS, editors. *Biological Approaches to Cancer Treatment - Biomodulation*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 181-204
30. Rosenberg Z, Fauci A. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. Immunol Today 1990; 11:176-80.
31. Breen E, Rezai A, Nakajima K, Beall G, Mitsuyasu R, Hirano T, et al. Infection with HIV is associated with elevated IL6 levels and production. J Immunol 1990; 144: 480-4.
32. Amadori A, Zamarchi R, Veronese M, Panozzo M, Barelli A, Borri A, et al. B cell activation during HIV-1 infection. II. Cell-to-cell interactions and cytokine requirement. J Immunol 1991; 146: 57-62.
33. Martínez-Maza O. IL6 and AIDS. Res Immunol 1992; 143: 764-9.
34. Macchia D, Almerigogna F, Parronchi P, Ravina A, Maggi E, Romagnani S. Membrane tumor necrosis factor-alpha is involved in the polyclonal B-cell activation induced by HIV-infected human T cells. Nature 1993; 363: 464-6.
35. Martínez-Maza O, Widney D, van der Meijden M, Knox R, Echeverri A, Breen EC, et al. Immune Dysfunction and the

Pathogenesis of AIDS associated non-Hodgkin's Lymphoma. Mem Inst Oswaldo Cruz 1998; 93: 373-81.

36. Macchia D, Parronchi P, Piccini M, Simonelli C, Mazzetti M, Ravina A, et al. *In vitro* infection with HIV enables human CD4+ T cell clones to induce noncognate contact-dependent polyclonal B cell activation. J Immunol 1991; 146: 3413-8.

37. Chirmule N, Kalyanaraman V, Lederman S, Oyaizu N, Yagura H, Yellin MJ, Chess L, et al. HIV-gp160-induced T cell-dependent B cell differentiation. Role of T cell-B cell activation molecule and IL6. J Immunol 1993; 150: 2478-86.

38. Füppers R, Klein U, Hansmann M, Rajewsky K. Cellular origin of human B-cell lymphomas. NEJM 1999; 341:1520-9.

39. Amadori A, Zamarchi R, Ciminale V, Del Mistro A, Siervo S, Alberti A, et al. HIV-1-specific B-cell activation: a major constitutent of spontaneous B cell activation during HIV-1 infection. J Immunol 1989; 143: 2146-52.

40. Cingolani A, Gastaldi R, Fassone L, Pierconti F, Giancola M, Martini M, et al. Epstein-Barr virus infection is predictive of CNS involvement in systemic AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2000; 18: 3325-30.

41. Cingolani A, De Luca A, Larocca L, Ammassari A, Scerrati M, Antinori A, et al. Minimally invasive diagnosis of acquiered immunodeficincy syndrome-related primary central nervous system lymphoma. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 364-9.

42. Preciado M, Fallo A, Chabay P, Calcagno L, De Matteo E. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in HIV-infected children. Pathol Res Pract 2002; 198: 327-32.

43. Antinori A, Cingolani A, De Luca A et al. Epstein-Barr virus in monitoring the response to therapy of acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 1999; 45: 259-62.

44. Neri A. Barriga F. Inghirami G, Knowles D, Neequaye J, Magrath I,. et al. Epstein-Barr virus infectin precedes clonal expansion in Burkitt's and AIDS-lympromа. Blood 1991; 77: 1092-5.

45. Moody C., Scott R., Su T, Sixbey J. Length of Epstein-Barr virus termini as a determinant of epithelial cell clonal emergence. J. Virol 2003; 77:8555-61.

46. Lifr owitz D. Epstein-Barr virus and cellular signaling pathway in lymphomas from immunosupressed patients. NEJM 1998; 338: 1413-21

47. van Baarle D, Hovenkamp E, Callan MF, Wolthers KC, Kostense S, Tan LC, et al. Dysfunctional Epstein-Barr virus-specific CD8+ T lymphocytes and increased EBV load in HIV-1 infected individuals progressing to AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Blood 2001; 98:146-55.

48. Rabkin CS, Yellin F. Cancer incidence in a population with a high prevalence of infection with human immunodeficiency virus type 1. J Nat Cancer Inst 1994; 86:1711-6.

Summary *The lymphomas are human lymphoid malignancies. The Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of immunophenotype B is the more often observed in AIDS patients. The risk of the lymphomas development is very increased in HIV-infected people, and approximately 25-40% of AIDS patients develop NHL. Epstein-Barr virus (EBV) is associated with the pathogenesis of several neoplasias. The association of the LNH with the EBV is indisputable, varying since 30% for systemic LNH to 100% in primary central nervous system (CNS) LNH. In the systemic LNH, the risk to involve CNS is significantly increased when the tumor is EBV-positive. The possible etiologic contribution of EBV in the malignant transformation would be determined by the analysis of the number of EBV genome terminal repeats hosted in tumorals cells.*

Key words: Epstein-Barr virus, lymphomas, immunodeficiency

Manejo de profilaxis postexposición sexual en un Hospital General de Agudos

Mercedes Cabrini*, Natalia Laufer, Maria Ines Figueroa, Romina Hansen, Alicia Sisto, Paula Fried, Maria José Rolón, Héctor Pérez, Pedro Cahn.

Resumen **Objetivo:** *Describir: a)características epidemiológicas de pacientes que consultan por exposición sexual; b) necesidad de profilaxis; c) efectos adversos; d) seguimiento.*
Métodos: *Analizamos 335 casos de exposición sexual (ES) entre enero 2002 – agosto 2005, incluyendo casos de abuso sexual (AS) y exposición sexual accidental (ESA).*
Resultados: Grupo I: *284 episodios de ES en 281 adultos (60% AS, 39% ESA), edad mediana =25 (17-60), 204 mujeres. Demora en consultar mediana =24 hs (1-1032); una seroconversión en el grupo ESA. El 10% de los pacientes completó los 6 meses de seguimiento. Se indicó profilaxis post exposición (PPE) en el 82% de los casos: 76% con 3 ARV. Hubo 40 efectos adversos (EA) en 35 pacientes (7,6% suspendió indinavir).* **Grupo II:** *51 casos en menores de 16 años, edad mediana =15 (8-16), 43 mujeres. Dos ESA y 49 AS, demora en consultar mediana =29 hs (2-2880). Siete pacientes (13,7%) completaron el seguimiento. Se comenzó PPE en 39 pacientes: 69% 3 ARV; 10 EA en 6 pacientes (todos con 3 ARV), 12,5 % suspendió indinavir.*
Conclusiones: 1) Corto tiempo de demora en la consulta. 2) La PPE sexual en el grupo de ESA no se asoció con reexposiciones. 3) La única seroconversión ocurrió en un paciente no adherente a la indicación médica de PPE. 4) Dado el pobre seguimiento, advertimos la necesidad de implementar un programa activo de control en estos pacientes.

*Sección Infectología. Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Cerviño 3356.
Correspondencia: mercedescabrini@fibertel.com.ar

Introducción

La exposición sexual de alto riesgo, involuntaria en el caso de abuso sexual, y accidental en el caso de parejas discordantes con ruptura de preservativo o sexo no protegido, lleva a la necesidad de implementar estrategias de prevención de la transmisión de enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Esta estrategia implica la evaluación del riesgo de transmisión de ETS en cada caso, indicación de profilaxis postexposición sexual, seguimiento clínico y serológico de los pacientes hasta completar 6 meses, y en los casos asociados a conductas de riego, implementar estrategias que promuevan el cambio de las mismas para evitar nuevas exposiciones.

En contraste con el manejo claramente establecido de los accidentes laborales de riesgo biológico, las recomendaciones oficiales para la profilaxis postexposición sexual (PPES) han sido motivo de controversia, sobre todo en cuanto a su relación costo-efectividad (1, 2). Recién en el año 2005 ha sido publicada la primer guía del CDC para el manejo de la exposición no ocupacional (3), reflejando la necesidad de pautas que permitan un manejo apropiado de estos casos.

En este trabajo describimos las características epidemiológicas de los casos de exposición sexual registrados en nuestro hospital, la indicación de PPES, efectos adversos y seguimiento.

Material y métodos

Se analizaron 335 casos (284 adultos y 51 menores de 16 años) de exposición sexual (ES) registrados en el Hospital General de Agudos Juan A. Fernández de la Capital Federal en el período Enero 2002 – Agosto 2005, incluyendo casos de abuso sexual (AS) y exposición sexual accidental (ESA): ruptura de preservativo o sexo no protegido.

Resultados

Se registraron 335 casos: 72 en el 2002, 69 en el 2003, 99 en el 2004 y 95 hasta Agosto del 2005. Solo 3 pacientes consultaron por segunda vez. Se dividieron en dos grupos según edad mayor o menor de 16 años (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen comparativo de Grupo I y II

	Grupo I (n = 284)	Grupo II (n = 51)
Edad (Md)	25 años (17-60)	15 años (8-16)
Sexo femenino	72%	84%
Abuso sexual	60%	96%
Demora consulta (Md)	24 hs (1-1032)	29 hs (2-2880)
PPES	82%	74%
3 ARV	76%	69%

Grupo I: 284 episodios de ES en 281 adultos: 170 (60%) de AS y 111 (39%) de ESA, 3 casos no especificados, con una mediana de edad de 25 años (r 17-60), relación femenino/masculino 204/80. La mediana de demora en la consulta fue de 24 hs (r 1-1032). La fuente fue conocida como HIV+ en 1/170 (0,6 %) de los casos de abuso sexual versus 53/111 (47,7%) de los casos de exposición accidental. Se indico PPES a 233 pacientes: 3 ARV en el 76% y 2 ARV en el 24%. Se reportaron 40 efectos adversos en 35 pacientes (Tabla 2). En el análisis estadístico (X^2) no se evidenció diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de efectos adversos entre el grupo que recibió 2 ARV y el que recibió 3 ARV (p 0.094). Trece de los 171 pacientes (7,6%) que recibieron indinavir debieron suspender por la presencia de toxicidad. Se constató una seroconversión en el grupo ESA durante el periodo estudiado, en un paciente con indicación de PPES que solo tomo la primera dosis y luego discontinuó por su voluntad. Durante el periodo de seguimiento de 6 meses, 206 pacientes recibieron la primera dosis de vacuna para hepatitis B, 44 la segunda y solamente 7 completaron el esquema de vacunación. Se documentaron 186 screening basales para HIV al momento de la consulta (se solicitaron serologías basales, a los 45 días, 3 y 6 meses en todos los casos), 62 la efectuaron a los

Tabla 2. Efectos Adversos en Grupo I y II

	Grupo I	Grupo II
Gastrointestinales	25	6
Cólicos renales	6	1
Aumento Bilirrubina	4	1
Cefalea	2	-
Anemia	1	-
Leucopenia	1	-
Rash	1	2

45 días, 21 a los 3 meses y solo 28 (10%) completaron el seguimiento de 6 meses (Fig. 1).

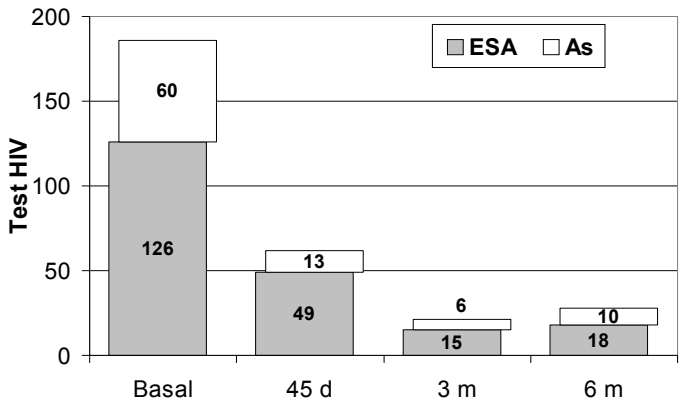


Fig 1. Seguimiento Grupo I.

Grupo II: Se asistieron 51 casos en menores de 16 años con una mediana de edad de 15 años (r 8-16), F/M 43/8. La gran mayoría fueron casos de abuso sexual, solo 2 de exposición sexual accidental, una cuya fuente era conocida HIV+. La mediana de la demora en la consulta fue 29 hs (r 2-2880). Se indico PPES a 38 pacientes; el 69% recibió 3 ARV y el 31% restante 2 ARV. En este grupo todos los efectos adversos (10 efectos adversos en 6 pacientes, Tabla 2) se presentaron en el grupo que recibió 3 ARV. Tres de 24 pacientes a los que se les indicó indinavir debieron suspender por aparición de efectos adversos. En los 6 meses de seguimiento, 39 pacientes recibieron la primera dosis de vacuna para hepatitis B, 10 la segunda y solamente 3 la tercera dosis. Se documentaron 38 serologías basales para HIV, 17 a los 45 días, 6 a los 3 meses, y solo 7 (13,7%) completaron los 6 meses de seguimiento (Fig. 2).

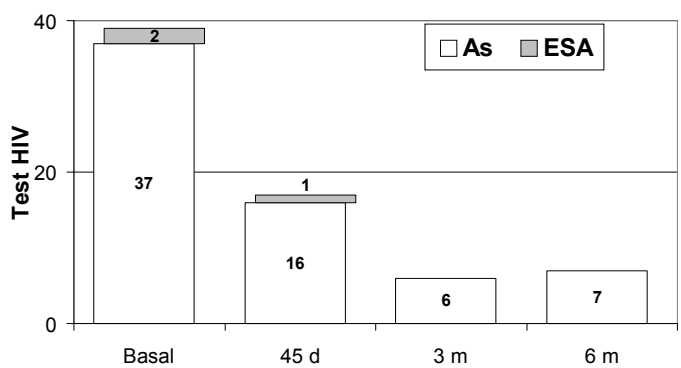


Fig 2. Seguimiento Grupo II.

Discusión

El riesgo de adquirir la infección por HIV luego de la exposición sexual es variable, teniendo en cuenta distintos factores como tipo de exposición, siendo la forma anal receptiva la de mayor posibilidad de contagio (0,1-3%) (4), el estado inmunológico de la fuente (CD4, CV, historia de tratamiento antirretroviral) y las características de violencia que suelen acompañar a la violación (5). Estos factores deben considerarse en el momento de decidir la indicación de PPES, balanceando bien los riesgos versus los potenciales beneficios, teniendo en cuenta que no hay trabajos clínicos que evalúen la seguridad y eficacia de esta profilaxis. La relación costo-efectiva es favorable en el caso de fuente conocida HIV +, en los casos de sexo anal receptivo no protegido con un individuo con serología desconocida o la exposición con una fuente que pertenece a un grupo con alto riesgo de ser HIV+ (usuarios de drogas EV, trabajadoras sexuales, etc.)(3). En las demás situaciones el médico tratante deberá evaluar en cada caso el riesgo de contagio y la indicación de PPES, considerando los potenciales efectos adversos que pueden producirse como consecuencia del tratamiento. Otro aspecto a tener en cuenta, sobre todo en las exposiciones de mayor riesgo, es la potencial generación de resistencia en los casos donde los ARV fallan en la prevención del desarrollo de la infección, muchas veces favorecida por la falta de adherencia a la toma de la profilaxis.

En el grupo de ESA en nuestra serie, casi el 50% tenía fuente conocida HIV +, grupo que requiere un abordaje diferenciado respecto de los casos de exposición sexual con pareja desconocida.

La demora en la consulta es uno de los factores decisivos a tener en cuenta para la indicación de PPES, ya que ésta debe realizarse cuando la consulta se presenta dentro de las 72 hs posteriores a la exposición. En nuestra casuística la demora en la consulta se encontró dentro de dicho periodo para la mayoría, tanto de los adultos como los menores de 16 años.

La elección del esquema antirretroviral utilizado en profilaxis debe realizarse en base al tipo de exposición, las características del paciente, adherencia y posibilidad de toxicidad. En los casos de fuente HIV + conocida es importante considerar en dicha elección el tratamiento antirretroviral (TARV) actual de la fuente como así también el fallo a esquemas ARV previos. La implementación de

estrategias de administración de PPES para los casos de exposición accidental en hospitales públicos es motivo de controversia dado que podría favorecer un aumento en las conductas de riesgo por estos pacientes, si bien en nuestro trabajo esto no ha ocurrido. Sólo 3 de los 281 adultos tuvieron una segunda exposición durante el período estudiado. Se ha sugerido que los pacientes con conductas de riesgo persistentes y recurrentes no deben recibir PPES (3). Para estos casos es importante la realización de intervenciones que logren modificar estas conductas. La indicación de PPES nunca puede reemplazar las medidas que tengan por objetivo evitar la exposición sexual de riesgo. Todo paciente atendido por ESA debe ser informado y aconsejado a modificar estas conductas para evitar futuras exposiciones y recordar el riesgo de adquisición de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) como HBV, HCV, sífilis, gonorrea y *Chlamydia* y la posibilidad de embarazo.

Distinto es el análisis de los casos de abuso sexual, que siempre que cumplan los criterios médicos de indicación de PPES, deben recibirlo. Estos criterios incluyen la realización de la consulta dentro de las 72 hs del episodio y la evaluación del riesgo de la exposición: número de agresores, exposición anal o vaginal receptiva, oral receptiva con eyaculación y la presencia de lesiones mucosas. En este grupo de pacientes también es importante la administración de profilaxis para el resto de las ITS. Es de gran importancia ofrecer a estas victima apoyo psicológico que ayude a sobrellevar la situación y promueva la adherencia a la toma de la medicación.

El seguimiento de estos pacientes debe incluir el monitoreo hematológico y bioquímico por la posibilidad de desarrollo de efectos adversos secundarios a la medicación ARV. En nuestro trabajo la incidencia de toxicidad secundaria a ARV fue similar en ambos grupos (Grupo I 12,4% vs. Grupo II 11,76%, p=0,926). Tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que presentaron efectos adversos (EA) y debieron suspender indinavir (Grupo I 7,6% vs. Grupo II 8,33%, p=0,673). En los menores de 16 años todos los EA se registraron en pacientes que recibieron 3 ARV. Entre los adultos no se hallaron diferencias en la incidencia de toxicidad entre los que recibieron 2 o 3 ARV (p=0,094). La mayor parte de los EA reportados fueron de origen gastrointestinal, siendo en algunos casos fácilmente controlados con tratamiento sintomático, mientras que en otros la severidad de los mismos llevó a la suspensión de la profilaxis. Es importante en cada consulta interrogar sobre la presencia de posibles EA que lleven a una inadecuada toma de los ARV y falla en la intervención implementada.

Según las guías actuales el paciente con exposición sexual de riesgo e indicación de PPES debe completar 28 días de TARV. En este trabajo no se evaluó la duración de la toma de ARV dado el bajo nivel de cumplimiento con las visitas de control programadas. Remarcamos la necesidad de implementar mecanismos que aseguren la adherencia a los sucesivos controles.

Durante el período analizado hemos constatado la seroconversión de un paciente con exposición sexual accidental de alto riesgo a quien se le indicó tomar PPES pero abandonó luego de la primera dosis por propia determinación. En un reciente trabajo (12) se evaluaron 877 exposiciones sexuales, 7 de los 702 con controles a las 12 semanas tuvieron conversión serológica. Tres de ellos no tenían otra exposición luego de la consulta inicial, en cambio 3 si habían referido nuevas exposiciones de riesgo y 1 ya presentaba ARN detectable en los controles basales (<600 cop/ml).

El monitoreo de estos pacientes debe realizarse hasta los 6 meses luego de la exposición de riesgo, con serología para HIV, HCV y HBV basal, a los 45 días, 3 y 6 meses, como también la evaluación con VDRL basal y a los 45 días, y test de embarazo al momento de la consulta. Nuestra serie muestra un déficit importante en el seguimiento, con menos del 15% de serologías de control a los 6 meses de la exposición para ambos grupos. Como conclusión podemos establecer que:

- ☞ El tiempo de demora en la consulta fue relativamente corto en ambos grupos.
- ☞ La prescripción de PPES en el grupo de ESA no se asoció con reexposiciones.
- ☞ Se registró una seroconversión en el grupo ESA, en un paciente no adherente a la indicación médica de PPES.
- ☞ Existe un bajo nivel de adherencia al programa de seguimiento, lo que nos advierte la necesidad de implementar un programa activo de seguimiento.

Referencias

1- Pinkerton S D, Martin J N, Roland M E, Katz M H, Coates T J, Kahn J O. Cost-effectiveness of HIV post exposure prophylaxis following sexual or injection drug exposure in 96 metropolitan areas in the United States, AIDS 2004, 18: 2065-2073.

2- Pinkerton S D, Martin J N, Roland M E, Katz M H, Coates T J, Kahn J O. Cost-effectiveness of post exposure prophylaxis after sexual or injection drug exposure to Human Immunodeficiency Virus, Arch Intern Med 2004; 164: 46-54.

3- Antiretroviral Post exposure Prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States, MMWR, January 2005.

4- McCauslan J B, Linden J A, Degutis L C, Ramanujam P, Sullivan L, D´Onofrio G. Nonoccupational Post exposure HIV Prevention: Emergency Physicians´ Current Practices, Attitudes and Beliefs, Ann Emerg Med, 2003; 42: 651-656.

5- Fong C. Post-exposure prophylaxis for HIV infection after sexual assault: When is it indicated?, Emerg Med 2001; 18: 242-245.

6- Donovan B. The repertory of human efforts to avoid sexually transmissible diseases: past and present, strategies used during or after sex. Sex Transm Inf 200; 76: 88-93.

7- Kalichman S C. Post-exposure prophylaxis for HIV infection in gay and bisexual men. Am J Prev Med 1998; 15(2): 120-127.

8- Recomendaciones para la profilaxis postexposición no ocupacional al HIV, Consenso Español, Enferm Infecc Microbiol Clin 2002; 20(8): 391-400.

9- Merchant R C, Mayer K H. Perspectives on new recommendations for nonoccupational HIV postexposure prophylaxis, JAMA 2005; 293 (19): 2407-2409.

10- Martin J N, Roland M E, Neilands T B, Krone M R, Bamberger J D, Khon R P, Chesney M A, Franses K, Kahn J O, Coates T J, Katz M H. Use of postexposure prophylaxis against HIV infection following sexual exposure does not lead to increases in high-risk behavior, AIDS 2004; 18: 787-792.

11- Winston A, McAllister J, Amin J, Cooper DA, Carr A. The use of a triple nucleoside-nucleotide regimen for nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis, HIV Medicine 2004; 6: 191-197.

12. Roland ME, Nielands TB, Krone MR, Katz MH, Franses K, Grant RM, Busch MP, Hecht FM, Shacklett BL, Kahn JO, Bamberger JD, Coates TJ, Chesney MA, Martin JN. Seroconversion following nonoccupational postexposure prophylaxis against HIV, CID, 2005; 41: 1507-1513.

Summary Objective: *To describe epidemiological characteristics of sexual exposure, evaluate post-exposure prophylaxis, adverse effects and follow-up.* ***Methods:*** *We analyzed 335 cases of sexual exposure (SE) between January 2002 – August 2005, including cases of sexual assaults (SA) and accidental sexual exposure (ASE).* ***Results: Group I****: 284 episodes of SE in 281 adults (60% SA and 39% ASE), median age 25 (17-60), 204 female. Median time to consultation 24 hrs (1-1032). One seroconversion was registered in ASE group. Only 10% completed 6 month follow-up. 82% received post exposure prophylaxis (PEP), 76% with 3 ARV. 40 adverse effects (AE) were reported in 35 patients, 7,6% stopped indinavir.* ***Group II:*** *51 cases in children less than 16 years old, median age 15 (8-16), 43 female. Two were ASE and 49 SA. Median time to consultation 29 hrs (2-2880). Only 7 (13,7%) complete follow up. 39 received PEP, 69% 3 ARV; with 10 AE in 6 patients, all receiving 3 ARV, 12,5 % stopped indinavir.*

Conclusions: 1. Patients requiring care for SE do so relative short time after exposure. 2. Providing PEP was not associated with new exposures in ASE group. 3. One seroconversion occurred in the ASE group, in a patient who was recommended to take PEP but refused. 4. We notice poor compliance with follow-up, which prompt us to develop an active program to tackle this problem.

CROI 2006: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Abstracts seleccionados

29 Non-AIDS Related Mortality Risk Exceeds AIDS-related Mortality among Injecting Drug Users with CD4+ Counts above 200 Cells/mm^3

Bryan Lau*[1,2], S Gange[2], and R Moore[1,2]
[1]Johns Hopkins Univ, Baltimore, MD, US and [2]Johns Hopkins Univ, Bloomberg Sch of Publ Hlth, Baltimore, MD, US

Background: In the current HAART era, individuals may be less likely to die due to AIDS-related causes than in previous eras. By not properly accounting for the competing risk of dying due to an AIDS-related cause, standard survival methods are likely to overestimate the non-AIDS related mortality risk.

Methods: The risk of mortality (all-cause, AIDS-related, and non-AIDS related) were estimated in the Johns Hopkins HIV Clinical Cohort, an observational clinic-based cohort in Baltimore, MD. Competing risk methods were used to determine the cumulative AIDS-related and non-AIDS related mortalities.

Results: With the introduction of HAART, all-cause mortality declined from 112 deaths/1000 person-years (PY) in 1995 to 39 deaths/1000 PY in 1997, but has remained stable since. However, AIDS-related mortality has declined (p-value for trend=0.008) to approximately 20.22 (95% CI: 14.86-26.90) deaths/1000 PY in 2003, whereas non-AIDS related mortality has risen (p-value for trend<0.001) to a high of 22.73 (95% CI: 17.17-29.52) deaths/1000 PY in 2003. Competing risk analyses indicate that the risk of dying in the current era of HAART due to AIDS-related causes remains significantly higher than non-AIDS related causes (3-year cumulative mortality: 15.7 vs. 4.2%; 95% CI for difference between cumulative mortalities 8.6-14.4%) for patients who enrolled in the clinic with CD4 counts <200 cells/mm^3. In contrast, non-AIDS related mortality was greater than AIDS-related mortality for those with CD4 >200 cells/mm^3. This higher non-AIDS mortality was observed among injecting drug users (IDU) with a 5-year cumulative mortality of 14.0 (95% CI: 6.7-21.4), 8.1 (95% CI: 0.5-15.7), and 13.5 (95% CI: 5.3-21.7) percent for those with CD4 counts between 200-350, 350-500, and >500 cells/mm^3 respectively, as compared to AIDS-related 5-year cumulative mortality of 4.6 (95% CI: 0.2-8.9), 6.3 (95% CI: 0.0-13.2), and 1.7 (95% CI: 0.0-4.9) percent. Other transmission risk categories had similar AIDS and non-AIDS related cumulative mortalities. Standard Kaplan-Meier methods overestimated the risk of cause-specific mortality by up to 21%.

Conclusions: Competing risk analyses indicate that non-AIDS related mortality exceeds AIDS-related mortality for those enrolling with higher CD4 counts, especially among IDU. Efforts to reduce mortality among HIV-infected populations will be hampered unless attention is also directed towards conditions that may not traditionally be considered HIV-related.

68 Tuberculosis among HIV-infected Patients Receiving HAART: Long-term Incidence and Risk Factors in a South African Cohort

Stephen Lawn*[1,2], M Badri[1], and R Wood[1]
[1]Desmond Tutu HIV Ctr, Univ of Cape Town, South Africa and [2]London Sch of Hygiene and Tropical Med, UK

Background: Although the risk of tuberculosis (TB) among HIV-infected individuals decreases greatly during the first 1 to 2 years of HAART, it remains substantially higher than the risk among individuals without HIV. As a result, modeling calculations have estimated that HAART may have little effect on TB incidence rates in low-income countries. However, we hypothsized that TB incidence rates may continue to decrease during long-term HAART and that modifiable risk factors for TB during HAART may also exist.

Methods: Microbiologically or histologically confirmed cases of incident TB were identified in a prospective hospital-based cohort of 346 patients receiving HAART between 1996 and 2005 in Cape Town, South Africa.

Results: During 1107 person-years of observation, 27 cases of incident TB occurred. The TB incidence density rate was 3.5 cases/100 person-years in the first year and significantly decreased during follow-up (p trend = 0.002), reaching a rate of 1.01 cases/100 person-years in the fifth year of treatment. TB incidence was highest among patients with baseline CD4 cell counts <100 cells/uL and those with World Health Organization (WHO) clinical stage 3 or 4 disease (5.71 and 3.88 cases/100 person-years, respectively). Risk of TB was independently associated with CD4 cell count <100 cells/mL (adjusted risk ratio [ARR] = 2.38; 95%CI 1.01 to 5.60; $p = 0.04$), WHO stage 3 or 4 disease (ARR = 3.60; 95%CI 1.32 to 9.80; $p = 0.01$), and age <33 years (ARR = 2.86; 95%CI 1.29 to 6.34; $p = 0.01$). Risk of TB was not independently associated with plasma viral load, previous history of TB, low socioeconomic status or sex. Despite similar virological responses to HAART, blood CD4 cell count increases were much smaller among patients who developed TB compared to those who remained TB-free.

Conclusions: TB incidence continued to decrease during the first 5 years of HAART, with a 3.5-fold reduction occurring beyond the first year of treatment. HAART may therefore contribute more to TB control in low-income countries than has previously been estimated. Patients with advanced pre-treatment immunodeficiency had persistently increased risk of TB during HAART and TB occurred among those with poor immunological recovery during HAART. Advanced immunodeficiency among patients accessing HAART in low-income countries may limit immune recovery and lead to chronically heightened risk of TB.

74 Better Antiretroviral Penetration into the Central Nervous System Is Associated with Lower CSF Viral Load

Scott Letendre*[1], E Capparelli[1], B Best[1], D Clifford[2], A Collier[3], B Gelman[4], J McArthur[5], J McCutchan[1], D Simpson[6], R Ellis[1], and the CHARTER Group
[1]Univ of California, San Diego, US; [2]Washington Univ, St Louis, MO, US; [3]Univ of Washington, Seattle, US; [4]Univ of Texas Med Branch, Galveston, US; [5]Johns Hopkins Univ, Baltimore, MD, US; and [6]Mt Sinai Sch of Med, New York, NY, US

Background: The importance of ART penetration into the central nervous system (CNS) for HIV suppression in cerebrospinal fluid (CSF) and neurological improvement is controversial. The objective of this study was to evaluate whether CNS ART penetration, as measured by an overall index, the total penetration score, is associated with lower CSF viral load.

Methods: We enrolled 374 HIV$^+$ persons in the CHARTER study, a North American observational cohort were taking at least 1 ART and had CSF and plasma viral loads measured. Their ART were assigned a penetration score of 0 (low), 0.5 (intermediate), or 1 (high), based on published data on CSF concentrations and/or chemical properties (see Table). Summing the individual penetration scores for each ART in a regimen yielded a total penetration score.

Results: The median penetration score was 1.5 (IQR 1 to 2). Higher penetration scores correlated with lower CSF viral load ($p = 0.006$). In contrast, penetration scores did not correlate with plasma viral load ($p = 0.26$). Since higher penetration scores also correlated with larger numbers of ART, a multivariate regression was performed to determine if this accounted for the observed effect. Higher penetration scores (parameter $p = 0.001$) were still associated with lower CSF viral load even after adjusting for total number of ART and plasma viral load (model $r^2 = 0.34$, $p < 0.0001$).

	Increasing CNS Penetration →		
	0	**0.5**	**1**
NRTIs:	TFV ddI ddC	d4T 3TC FTC	ZDV ABV
NNRTIs:		EFV	DLV NVP
PIs:	NFV SQV SQV-r RTV TPV-r	APV f-APV ATV IDV	APV-r f-APV-r ATV-r IDV-r LPV-r
Fusion Inhibitors:	T-20		

Conclusions: These findings support that better penetration of ART across the blood-CSF barrier leads to better control of HIV replication in CSF. Since inhibition of HIV replication in the CNS is important in treating patients who have HIV-associated neurocognitive disorders, they may benefit from CNS-targeted ART therapy.

101 Predictors of HIV Disease Progression in Patients Who Stop ART with CD4 Cell Counts >350 cells/mm^3

Daniel Skiest*[1], D Havlir[2], R Coombs[3], E Adams[4], P Cain[5], T Petersen[6], D Rusin[7], C Jennings[8], K Robertson[9], D Margolis[9], and the ACTG 5170 Team

[1]Baystate Med Ctr, Springfield, MA, US; [2]Univ of California, San Francisco, US; [3]Univ of Washington, Seattle, US; [4]NIAID, NIH, DHHS, Bethesda, MD, US; [5]Stanford Univ Med Ctr, CA, US; [6]Univ of Texas Southwestern Med Ctr, Dallas, US; [7]Frontier Sci & Tech Res Fndn, Amherst, NY, US; [8]Rush Presbyterian/St Luke's Med Ctr, Chicago, IL, US; and [9]Univ of North Carolina at Chapel Hill, US

Background: HIV-infected patients often interrupt ART because a of toxicity, treatment fatigue, or other factors. We studied disease progression and the predictive value of virologic and immunologic factors in subjects stopping ART. We sought to determine the safety of interruption and to identify parameters that would define patients in whom ART interruption was of low risk.

Methods: ACTG 5170 was a multicenter, prospective study of HIV-infected patients with CD4 cell count >350 cells/mm^3 prior to ART and within 45 days of study entry, HIV RNA viral load <55,000 copies/mL within 45 days of study entry, and on ART (e»2 drugs) for e»6 months. Subjects stopped ART at entry and were followed for 96 weeks. ART was restarted at the discretion of the patient and health care provider. The primary endpoint was time to CDC Category B or C event or death or CD4 count d»250 cells/mm^3.

Results: We enrolled 167 subjects. The median entry CD4 count was 833 cells/mm^3 and 136 subjects had viral load d»400 copies/mL. The median nadir CD4 count was 436 cells/mm^3 (IQR 375 to 510). The median time on ART was 3.9 years and the median number of cumulative adverse reactions was 3 (range, 3 to 9). The median length of ART interruption was 96 weeks. CD4 cell decline following ART cessation occurred in 2 phases: 198 cells/mm^3 in the first 8 weeks, then 1.74 cells/mm^3 per week, from week 8 through 96. The median time to reaching viral load set-point off ART was 4.3 weeks (IQR 3.1 to 8.4 wks). Following ART cessation, 1 subject had the acute retroviral rebound syndrome and 4 subjects had thrombocytopenia (platelet count <55,000). A possible or definite CDC category B or C diagnosis occurred in 3 and 2 subjects, respectively (all with CD4 >350 cells/mm^3). At 96 weeks, 17 patients had confirmed CD4 count d»250 cells/mm^3 and 46 subjects had restarted ART. During the study, 5 subjects died, but no death was related to HIV/AIDS diagnoses. Of 28 subjects, 24 with viral load d»400 copies/mL at entry, and who restarted ART achieved a viral load of d»400 copies/mL. In univariate analysis, shorter time to primary endpoint at week 48 and 96 was predicted by low CD4 count nadir, lower entry CD4 count entry, and higher entry viral load. In multivariate analysis only CD4 nadir was predictive ($p = 0.049$). Activated CD4 or CD8 phenotype at entry correlated with greater CD4 decline at week 96 ($p < 0.05$).

Conclusions: ART interruption was generally safe in this cohort. Low nadir CD4 count is the best predictor of CD4 decline or clinical events following ART cessation.

102 CD4-guided Scheduled Treatments Interruptions Compared to Continuous Therapy: Results of the Staccato Trial

Jintanat Ananworanich*[1], A Gayet-Ageron[2], M Le Braz[2], W Prasithsirikul[3], P Chetchotisakd[4], S Kiertiburanakul[5], P Phanuphak[1], D Cooper[6], K Ruxrungtham[1], B Hirschel[2], and the Staccato Study Group

[1]HIV Netherlands Australia Thailand Res Collaboration, Bangkok; [2]Geneva Univ Hosp, Switzerland; [3]Bamrasnaradura Inst, Nonthaburi, Thailand; [4]Khon Kaen Univ, Thailand; [5]Mahidol Univ, Bangkok, Thailand; and [6]Natl Ctr in HIV Epidemiology and Clin Res, Univ of New South Wales, Sydney, Australia

Background: Stopping HIV therapy may reduce costs and side effects, but carries the risk of increased immune suppression and of emergence of resistance.

Methods: We randomized 430 patients with CD4 counts >350, and viral load <50 1:2 to either continuous therapy ($n = 146$) or scheduled treatment interruption (STI) ($n = 284$), with treatment stops as long as CD4 counts exceeded 350. The median time on randomized treatment was 21.9 months. At the end of the study, both groups were again treated continuously for 12 to 24 weeks. In Thailand, 352 patients received 1600 mg of saquinavir (SQV) with 100 mg of ritonavir (RTV) once daily with 2 nucleoside reverse transcription inhibitors (NRTI): didanosine/stavudine (ddI/d4T) from 2002 until March 2003, and tenofovir/lamivudine (TDF/3TC) after that. In Swiss and Australian patients, the type of HAART used was defined by the treating physician.

Results: The probability of restarting treatment in STI was 53% at 6 months, 64% at 12 months, and 74% at 24 months. Drug savings in STI, compared to continuous therapy, amounted to 61.2% during randomized treatment. In an intent-to-treat analysis, the percentage with viral <50 copies was 91.8 % in continuous therapy, compared to 90.3% in STI after re-treatment at the end of the trial (delta 1.6%, 95%CI –4.0 to 7.3%). At the end of randomized treatment, median CD4 counts were 374 in STI (60.5% >350), and 601 in continuous therapy (96.2% >350, $p < 0.002$). After re-treatment, median CD4 counts rose in STI from 374 to 459 after 12 weeks, with 85.9% >350, compared with 96.9% in continuous therapy ($p < 0.01$). During STI, 17 patients (5.8%) had symptoms of acute retroviral syndrome. Diarrhoea ($p = 0.04$) and neuropathy ($p = 0.03$) were more frequent in continuous therapy, whereas oral and vulvo-vaginal candidiasis ($p = 0.03$) and thrombocytopenia ($p = 0.06$) were more frequent in STI. Sequencing was attempted in 125 patients where resistance was most likely because of numerous stop-start cycles, problems with compliance, and/or viral breakthrough. We observed no resistance mutations in the *RT* and *P* genes in 115. Resistance mutations occurred in 7 patients in the *RT* gene, and 3 in the *P* gene.

Conclusions: During 484 patient-years of STI, little evidence of treatment resistance emerged. Treatment-related adverse effects were more frequent in continuous therapy, but minor manifestations of HIV infection were more frequent in STI.

103 Final Results of a Randomized, Controlled Trial of Structured Treatment Interruptions vs Continuous HAART in Chronic HIV-infected Subjects with Persistent Suppression of Viral Replication

Lucia Palmisano*, M Giuliano, R Bucciardini, M Andreotti, V Fragola, C Galluzzo, M Pirillo, M Mancini, L Weimer, S Vella, and the Italian ISS PART Clin Ctrs

Inst Superiore di Sanità, Rome, Italy

Background: The clinical and biological characteristics that influence the outcome of structured treatment interruptions have not been fully clarified. The final analysis of the ISS PART study may help define patients potentially candidate to this therapeutic strategy.

Methods: Were enrolled 273 subjects, 136 in arm B (5 structured treatment interruptions of 1-, 1-, 2-, 2-, and 3-month duration, each followed by 3 months of therapy) and 137 in arm A (continuous HAART). Primary end-point was the proportion of patients with >500 CD4/mm^3 after 24 months. Mutations in proviral DNA and residual replication (assay cut-off: 2.5 copies HIV RNA/mL) were measured at baseline. Genotypic resistance was tested during structured treatment interruptions. Both per-protocol and intention-to-treat analyses were conducted.

Results: Risk of protocol discontinuation was higher in arm B (66.5% vs 19.4% in A, hazard ratio = 4.6, 95%CI 3.0 to 7.3); conversely, more patients achieved primary endpoint in arm A (86.5 % vs 69.1% in B in the per-protocol analysis, $p = 0.0075$). Probability to complete study protocol and achieve the primary endpoint in arm B were independently predicted by pre-HAART CD4$^+$ and

male sex. Similar rates of virological failure were observed in A and B (24% and 26%, respectively). However, in arm B 2 factors entailed a higher risk of failure: baseline residual replication >2.5 copies/mL (30.4% virological failure vs 11.3% in those with <2.5 copies/mL, HR =2.9, 95%CI 1.1 to 7.5) and plasma mutations during structured treatment interruptions. Indeed, of 136 subjects, 40 (29.4%) developed mutations in arm B, corresponding to a 32% (95%CI 23.5 to 40.0) cumulative risk over 24 months. Of them, 13 (32.5%) failed to achieve HIV viremia values <400 copies on e»1 occasion at treatment resumption, compared with 14 of 96 (14.6%) patients without mutations. In a time-dependent Cox regression model this yielded a higher risk of virological failure associated with resistance (HR 2.3, 95%CI 1.0 to 5.1). The emergence of plasma mutations was independently predicted by the presence of archived mutations in proviral DNA at baseline and the use of a regimen based on unboosted protease inhibitor (PI) in a multivariate model (p = 0.001 for DNA mutations and p= 0.040 for PI-HAART).

Conclusions: Potential candidates to structured treatment interruptions are subjects with high pre-HAART CD4 count, absence of archived mutations, and residual replication <2.5 copies HIV RNA/mL. For this therapeutic strategy NNRTI-based regimens appear preferable to unboosted PI HAART.

104 Structured Treatment Interruptions in HIV-infected Patients with High CD4 Cell Counts and Virologic Suppression: Results of a Prospective, Randomized, Open-label Trial (Window - ANRS 106)

Bruno Marchou*[1], P Tangre[2], I Charreau[2], J Izopet[1], P M Girard[3], T May[4], J M Ragnaud[5], J P Aboulker[2], J M Molina[6], and ANRS 106 Study Group

[1]Hosp Purpan, Toulouse, France; [2]INSERM SC10, Villejuif, France; [3]Hosp St Antoine, Paris, France; [4]Hosp Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France; [5]CHU Pellegrin, Bordeaux, France; and [6]Hosp St Louis, Paris, France

Background: Continuous HAART is standard of care for HIV-infected patients but lifelong adherence and tolerance are important concerns. We assessed the safety of a 50% drug-sparing strategy.

Methods: We randomly assigned to 2 groups 403 adults with a nadir CD4 >100/µL, plasma HIV RNA viral load <200 copies/mL, and CD4 e»450/µL for e»6 months while on HAART. One group switched to an 8-weeks-off/8-weeks-on intermittent therapy; the other maintained continuous therapy for 96 weeks. The primary outcome was the cumulative incidence of immunologic failures (confirmed CD4 <300/µL). Non-inferiority of the intermittent vs continuous therapy arm was obtained if the upper bound of the 95% confidence interval of the difference (UBCID) in proportion of immunologic failures remained £7%.

Results: Of 403 patients, 12 withdrew consent. At baseline, 80% of patients were male, with a median age of 41.6 years, and 8% had AIDS. Median CD4 was 741/µL with a nadir at 280/µL; 43% and 46% of patients were on a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)- and protease inhibitor (PI)-based regimen, respectively; 7 (4%) and 12 (6%) patients in the intermittent and continuous arm were lost to follow-up. In the intermittent are, 2 patients died (deaths were not related to HIV). No AIDS-defining event was recorded. Median (IQR) proportion of time on therapy, intermittent vs continuous, was 51.5% (49.5, 55.7) and 100% (100, 100). The proportion who reached the primary immunologic endpoint was: in intent-to-treat analysis 7 (3.6%) vs 3 (1.5%) (UBCID: 5.6%); in per patient analysis 6 (3.5%) vs 1 (0.6%) (UBCID: 6.5%). All these patients had a nadir CD4 <300/µL. At week 96, the proportion of patients, intermittent vs continuous, with CD4 >450 /µL and with viral load d»400 copies/mL was 75% vs 92% (p <0.0001) and 81% vs 90% (p = 0.02). The first 200 patients were enrolled in a virologic sub-study. The proportions of patients with a viral load e»1000 copies/mL after e»6 weeks of therapy (defined as virologic failure) were similar in the intermittent therapy (17 of 98) and continuous therapy arms (14of 99, Log rank p = 0.51). Resistance genotype available for 24 patients (14 intermittent therapy, 10 continuous therapy) was wild type in 9 (7, 2, respectively) and with main resistance mutations in 15 patients (7, 8, respectively). Median number of mutations per patient was 4 in the intermittent therapy and 5 in the continuous therapy arm (p = 0.07). Resistance mutations to protease inhibitors were detected in only 3 patients (1, 2, respectively), to NRTI in 13 patients (7, 6, respectively), and to NNRTI in 7 patients (1, 6, respectively).

Conclusions: In this population of patients, a fixed structured treatment interruption strategy of 8-weeks-off/8-weeks-on appeared clinically and immunologically safe over 96 weeks while sparing 48.5% of drug exposure. Patterns of drug resistance mutations in patients with virologic failure appeared similar.

105LB The CD4-guided Strategy Arm Stopped in a Randomized Structured Treatment Interruption Trial in West-African Adults: ANRS 1269 Trivacan Trial

Christine Danel*[1], R Moh[1], S Sorho[1], A Minga[1], A Anzian[1], O Ba-Gomis[1], D Gabillard[2], E Bissagnene[1], R Salamon[2], X Anglaret[2], and ANRS 1269 Study Group

[1]Ctr Hosp Univ de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire and [2]Univ Bordeaux 2, France

Background: The Trivacan trial was launched in Abidjan in December 2002 to compare 2 different structured treatment interruption strategies with continuous HAART in chronically HIV-infected adults.

Methods: Patients on suppressive HAART with CD4 >350/mm^3 and plasma viral load <300 copies/mL were randomized to receive either: continuous therapy (CT) (1 of 6 patients); or CD4-guided therapy (CGT) with introduction/interruption thresholds of 250/350 CD4/mm^3 (2 of 6 patients); or 2-month-off/4-month-on therapy (2MO/4MOT) (3 of 6 patients). The endpoints were death and serious morbidity (any WHO stage 3 or 4 classifying event). An interim analysis was reviewed by an independent Data Safety Monitoring Board (DSMB) in October 2005. The DSMB recommended continuing the CT and 2MO/4MOT arms until trial termination, and stopping the CGT arm prematurely. We report only data from the CT and CGT arms.

Results: We randomized 110 patients in the CT and 216 in the CGT arms. The main baseline characteristics (all non-significantly different between arms) were: 77% women; 95% infected with HIV-1 alone; median age 34 years; median CD4 460/mm^3; HAART regimen: 91% 2 NRTI + 1 NNRTI, 9% 2 NRTI + 1 PI. By October 31, 2005, overall median follow-up was 20 months, 4 patients were lost to follow-up, 5 patients were dead (incidence 0.6/100 person-years in CT arm, 1.2/100 person-years in the CGT arm, relative risk [RR] 0.48, 95%CI 0.01 to 4.91), and 60 patients had experienced 84 serious morbidity events (CT 6.7/100 person-years, CGT 15.2/100 person-years, RR 0.44, 95%CI 0.21 to 0.87). These clinical events were 42 oro-pharyngeal candidiasis (CT 2.3/100 person-years, CGT 6.4/100 person-years, RR 0.36, 95%CI 0.09 to 1.08), 24 invasive bacterial events (CT 0.6/100 person-years, CGT 6.7/100 person-years, RR 0.08, 95%CI 0.01 to 0.52), 16 tuberculosis (CT 2.3/100 person-years, CGT 3.6/100 person-years, RR 0.65, 95%CI 0.15 to 2.14), and 2 others. Of the 24 bacterial events, 14 occurred with documented bacteremia (all in the CGT arm) and 10 occurred without bacteremia but with hospital admission. In the 286 patients who reached month 12 after randomization (CT 96, CGT 190), the median (interquartile range [IQR]) month 12 CD4 count was 546/mm^3 (IQR 452 to 645) in the CT arm and 333/mm^3 (IQR 286 to 404) in the CGT arm.

Conclusions: CGT led to a 2-fold higher serious morbidity rate than CT, mainly due to invasive bacterial diseases. Further structured treatment interruption trials assessing CGT strategies in sub-Saharan Africa should use higher CD4 thresholds for interruption/introduction. Whether a fixed treatment-interruption strategy is appropriate in Côte d'Ivoire requires further follow-up.

106LB Episodic CD4-Guided Use of ART Is Inferior to Continuous Therapy: Results of the SMART Study

Wafaa El-Sadr* and J Neaton
for the SMART Study Investigators

Background: Use of ART is associated with known benefits and potential risks, eg, adverse events, metabolic and cardiovascular complications, waning adherence, and HIV resistance. The SMART trial was designed to identify an ART strategy that maximizes benefits while minimizing risks through use of ART to maintain CD4 above specific threshold.

Methods: Patients with CD4 >350 cells/mm^3 were randomized to a CD4-guided drug conservation (DC) arm or to continuous ART aimed at viral suppression (VS arm). In the DC arm, ART was stopped until the CD4 count fell to <250 cells/mm^3, when ART was initiated; ART was stopped again when CD4 >350 cells/mm^3. The primary endpoint was HIV disease progression or death. To detect a 17% difference between arms, 6000 patients were required. On 10 January 2006, the DSMB notified the team of increased HIV progression risk in the DC arm. Enrollment was stopped on January 11.

Results: A total of 5472 patients were enrolled from 318 sites in 33 countries. The majority (95%) were ART experienced (median 6 years prior ART use). The mean age was 46 years; 26% were women and 31% black, 69% white or other. At baseline, median CD4 was 598 cells/mm^3, nadir CD4 was 253 cells/mm^3, 70% had HIV RNA <400 and 24% prior AIDS diagnosis. By December 10, 2005, median follow-up was 10 months (IQR 4 to 23), with 6139 person-years of follow-up; 2.1% of patients were lost to follow-up. In the DC and VS arms, ART

was used 33% and 93% of the follow-up time and patients spent 938 (31.7%) and 236 (8.1%) patient-years at CD4 <350 cells/mm^3, 276 (9.3%) and 59 (2.0%) patient-years at CD4 <250 cells/mm^3, respectively. Confirmed clinical endpoints are shown in the table. The relative risk of disease progression or death (DC/VS) was greater in the first 2 years of follow-up (RR = 2.7, 95%CI 1.8 to 4.2) compared to afterward (RR = 1.1, 95%CI 0.6 to 2.2).

Endpoint	DCn(rate*)	VSn(rate)	RR(DC/VS)	95%CI (*p* value)
Progression of disease or death	93(3.1)	44(1.4)	2.15	1.50-3.08 (<0.0001)
Serious AIDS events	16(0.5)	3(0.1)	5.82	1.68-20.16 (0.01)
Fatal/non-fatal: myocardial infarction, stroke, CAD requiring surgery, renal, & liver disease	59(2.0)	37(1.2)	1.62	1.07-2.44 (0.02)
Death	47(1.5)	29(0.9)	1.63	1.02-2.58 (0.04)

* per 100 person-years

Conclusions: SMART, a large international trial, demonstrated that CD4-guided episodic ART use aimed at maintaining CD4 >250 cells/mm^3 is associated with increased short-term risk of progression of HIV disease and death compared to continuous ART.

247 Higher Transactivation Activity Associated with LTR and Tat Elements from BF Intersubtype Recombinant Variants

Gabriela Turk*, M Carobene, A Monczor, A Rubio, M Gomez-Carrillo, and H Salomon
Argentinean Natl Reference Ctr for AIDS, Univ of Buenos Aires Sch of Med

Background: In spite of extensive molecular and epidemiological data about HIV-1 circulating recombinant forms (CRF), the implications of recombination are still not clear for accessory protein biological activities. We therefore studied transcriptional activity associated to the long terminal repeat (LTR) and Tat structures from the BF intersubtype recombinant virus.

Methods: We included in this study, 25 samples from HIV-infected patients. LTR and Tat coding region were polymerase chain reaction (PCR)-amplified and sequenced. Tat primary structure of 23 of these samples, corresponding to BF recombinants, was analyzed in search of polymorphisms at active domains. Phylogenetic analysis of LTR was performed and sites for transcription factors binding were investigated. LTR and Tat of representative samples were cloned into a GFP-reporter and an expression vector, respectively. After co-transfection of 293T cells, GFP expression was analyzed by flow cytometry; *t* test was used for statistical analysis.

Results: Of 23 samples previously characterized as BF recombinants, 22 showed a recombination breakpoint within the *tat* coding region. LTR region from 14 of 25 BF samples clustered with the F subtype while the remaining clustered with the B subtype. At both HIV regions, major active domains were conserved, when compared with F and B subtypes consensus, although characteristic polymorphisms were observed. At the functional level, LTR BF and Tat BF showed the strongest activity, while LTR B and Tat BF turned out to be the weaker combination ($p = 0.004$ and $p = 0.001$ when compared to LTR B / Tat B, respectively).

Conclusions: Data presented here show transcriptional differences associated with the LTR and Tat coding region from BF recombinants circulating in Argentina. Although LTR and Tat sequences were thoroughly studied and several changes were observed, no direct relationship between these changes and transcriptional level differences could be established. This improvement might be a consequence of the recombination process between 2 different HIV-1 subtypes. Selection forces would have favored the spreading of these recombinant forms. To our knowledge, this is the first work that shows higher transcriptional activity of a widely spread HIV-1 circulating recombinant form than its pure subtype counterpart.

313 South African Patients Have Decreased CD4$^+$ T Cell Replenishment and Persistently Elevated T Cell Activation during HAART Compared with North American Patients, despite Better Virologic Responses

Gopala Yadavalli*[1], M Lederman[1], M Lisgaris[1], W Stevens[2], I Sanne[2], P Cahn[3], A Landay[4], S Schnittman[5], T Kelleher[5], and B Rodriguez[1]
[1]Case Western Reserve Univ, Univ Hosp of Clevelend, Ctr for AIDS Res, OH, US; [2]Univ of the Witwatersrand, Parktown, South Africa; [3]Univ of Buenos Aires, Argentina; [4]Rush Med Coll, Chicago, IL, US; and [5]Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, US

Background: Previous work suggests differential HAART-associated CD4$^+$ T cell reconstitution in Africans than in other populations, but the mechanism remains unclear.

Methods: The parent study population consists of 301 treatment-naïve patients followed for 48 weeks in a randomized clinical trial of 3 different doses of atazanavir vs nelfinavir plus didanosine and stavudine (BMS-424-007). We herein report on detailed immunologic analyses in a subset of 79 study subjects. Data are presented as medians. Nonparametric statistics were used throughout; a *p* value £0.05 was considered significant.

Results: South Africans had reduced CD4$^+$ T cell reconstitution at 48 weeks than North Americans (109 vs 162 cells/mm^3, p <0.001), despite a higher proportion of complete virologic responses. South African subjects in the immunology substudy exhibited a similar pattern, and had lower CD4$^+$ T-cell counts at every time point during the study period, even after controlling for baseline CD4 (estimated difference/week 30 cells/mm^3, 95% CI, 6 to 54, p = 0.01). These differences were largely driven by differences in naïve T-cell increase, which was significantly greater among North Americans from week 24 on (53 vs 32 cells/mm^3, $p = 0.05$); memory CD4$^+$ T cell increases were similar in the 2 groups. Overall CD4$^+$ and CD8$^+$ T cell activation declined consistently during the study period. Among South Africans, the proportion of activated CD8$^+$ T cells was greater at baseline (40 vs 24%, $p = 0.05$), and remained higher through week 48 (14 vs 5%, $p = 0.03$); this trend persisted in analyses restricted to subjects with complete virologic response. CD4 activation showed a similar pattern. CD4 and CD8 activation levels showed a strong inverse correlation with CD4$^+$ T cell count both at baseline ($r = -0.66$ and $r = -0.49$, respectively, p<0.01) and at subsequent time points.

Conclusions: Despite better virologic response, South African subjects exhibited smaller total and naïve CD4 cell count increases in response to an initial HAART regimen, compared with North Americans. These differences were accompanied by strikingly higher levels of CD4 and CD8 activation among South Africans, which persisted through 48 weeks of follow-up and correlated inversely with CD4$^+$ T cell count at most time points. Heightened immune activation, perhaps reflecting increased cellular turnover or persistence in tissue, may underlie the disparity in HAART-associated immune reconstitution seen in certain patient groups.

520 Tipranavir Achieves Twice the Rate of Treatment Response and Prolongs Durability of Response vs Comparator PI in ART-experienced Patients, Independent of Baseline CD4 Cell Count or Viral Load: Week 48 RESIST 1 and 2 Combined Analyses

Christine Katlama*[1], S Walmsley[2], C Hicks[3], P Cahn[4], D Neubacher[5], J Villacian[5], and for the RESIST Investigators
[1]Hosp Pitié-Salpétrière, Paris, France; [2]Toronto Gen Hosp, Univ of Toronto, Canada; [3]Duke Univ Sch of Med, Durham, NC, US; [4]Fndn Huésped, Buenos Aires, Argentina; and [5]Boehringer Ingelheim Pharma, Ridgefield, CT, US

Background: Tipranavir/ritonavir (TPV/r), a potent agent against multi-protease inhibitor (PI)-resistant HIV, is now approved in several countries. We present week-48 treatment responses to TPV/r or comparator PI/r (CPI/r) regimens in ART-experienced, RESIST 1 and 2 patients, stratified by PI, baseline CD4 cell counts and baseline viral loads.

Methods: RESIST 1 and 2 are randomized, ongoing, open-label phase III studies of TPV/r (500/200 mg twice daily) or CPI/r, plus optimized background regimen. Patients had e»3-class ART experience, e»2 previous PI-based regimens, e»1 primary PI mutation, and <3 mutations among 33, 82, 84, and 90. CPI/r and optimized background regimen were selected pre-randomization. TR rates (confirmed e»1 $\log_{10}$ copies/mL viral load reduction without treatment change) at week 48 were determined for PI, baseline CD4 count, and baseline viral load strata, in a combined analysis.

Results: We randomized 1483 patients: 746 to TPV/r; 737 to CPI/r. Baseline mean CD4 cell counts were 196/195 cells/mm^3 and mean viral loads were 4.73/4.73 $\log_{10}$ copies/mL in TPV/r and CPI/r arms, respectively. Median prior ART were 12. Pre-selected PI were lopinavir (LPV; 722), saquinavir (SQV; 323), amprenavir (APV; 392), and indinavir (IDV; 46). 20.5% of patients took enfuvirtide (EFV).

Risk of treatment failure was 34% lower in TPV/r vs CPI/r patients (p <0.001). Median TTF was 113 days in TPV/r (IQR 0 to >494) vs 0 in CPI/r (IQR 0 to 119): TPV/r responses were more durable. Week-48 TR rates were higher in the TPV/r arm than the CPI/r in all PI (Table 1), baseline viral load and CD4 strata (Table 2). Treatment response fell in both arms with increased viral load or lower CD4 count.

Conclusions: A high percentage of children who have been infected with virus that have mutations associated to ART resistance were found among the population studied. This will certainly have serious implications in their progression to AIDS, as it may reduce the choice of active antiretroviral drugs. These results demonstrate that in developing countries, such as Argentina, where HIV MTCT is frequent, monitoring of drug resistance in children prior to treatment should be mandatory.

Table 1: Week-48 Treatment Response and Baseline Viral Load (%; n/N) by PI Stratum (ITT NCF)

	TPV/r			CPI/r		
	Treatment response	<400 copies/mL	<50 copies/mL	Treatment response	<400 copies /mL	<50 copies /mL
LPV	33.0(120/364)	31.0(113/364)	23.9(87/364)	17.0(61/358)	16.8(60/358)	11.5(41/358)
IDV	34.8(8/23)	30.4(7/23)	17.4(4/23)	4.3(1/23)	4.3(1/23)	4.3(1/23)
SQV	35.4(57/161)	32.3(52/161)	22.4(36/161)	11.1 (18/162)	9.3(15/162)	6.2 (10/162)
APV	33.3(66/198)	27.8(55/198)	21.7(43/198)	17.0 (33/194)	13.4(26/194)	11.9(23/194)

Table 2: Week-48 TR rate by CD4 Cell Count and Viral Load Strata (ITT NCF)

	TPV/r	CPI/r
CD4 (cells/mm^3)		
>350	41.3 (45/109)	21.8 (27/124)
>200-350	40.9 (76/186)	18.4 (33/179)
50-200	33.8 (99/293)	16.0 (40/250)
<50	18.4 (28/152)	6.3 (11/174)
VL (copies /mL)		
d»10,000	54.1 (60/111)	33.3 (39/117)
>10,000-100,000	33.5 (119/355)	15.7 (52/331)
>100,000	25.7 (72/280)	7.6 (22/289)

Conclusions: Week-48 treatment response rates were superior in TPV/r patients vs CPI/r, regardless of PI/r, baseline viral load or CD4 cell count. Initiating TPV/r in ART-experienced patients with lower baseline viral loads or higher baseline CD4 cell counts improved virological responses.

682 High Frequency of Mutations Associated to Antiretroviral Drug Resistance in Recently Diagnosed HIV-infected Children

Moira Vignoles*[1], S González-Ayala[2], G Barboni[3], M R Agosti[2], V Giraudi[3], and H Salomón[1]
[1]Argentinian Natl Reference Ctr for AIDS, Buenos Aires; [2]Superiora Sor María Ludovica Hosp, La Plata, Argentina; and [3]"Dr. Pedro de Elizalde» Children Hosp, Buenos Aires, Argentina

Background: The efficacy of ART to prevent mother-to-child transmission (MTCT) has been widely proven. Since 1993, Argentina has had the AIDS National Law that protects and guaranties universal and free ART to every HIV-infected person. In spite of this, in Argentina, as in many other underdeveloped countries, many children every year are infected vertically. HIV treatment failure can have a variety of causes, including limited drug potency, poor adherence to regimens, and variations in drug metabolism. Yet, one of the most important factors associated with treatment failure is the transmission of viral strains resistant to ART. The aim of our study was to evaluate the presence of HIV variants susceptible or resistant to ART in children with recent HIV diagnosis.

Methods: We evaluated 41 recently diagnosed HIV-infected children (born to HIV-infected mothers). Patients were recruited from December 2004 until September 2005. Genotypic sequencing of *pol* gene, with further Stanford University drug-resistance analysis, was performed. Plasma viral load and T lymphocytes count were also measured.

Results: Of 41 children, 4 (9.75%) had viral strains with at least 1 mutation associated with ART resistance. These were: L74V, K103N, V108I, Y181C, M184V, G190A, M46I, V118I, and T215I, conferring resistance to almost all nucleoside reverse transcription inhibitors (NRTI) and non-NRTI (NNRTI—didanosine, dideoxycytidine, abacavir, nevirapine, delavairdine, efavirenz, lamivudine, emtricitabine, zidovudine) and indinavir. Median viral load was 5.7 $\log_{10,}$ (range 3.34 to >5.7 copies/mL) and CD4 T lymphocytes median percentage was 16.0% (range 1 to 49%).

687 Population Pharmacokinetic Assessment of Systemic Steady-state Tipranavir Concentrations for HIV$^+$ Pediatric Patients Administered Tipranavir/Ritonavir: BI 1182.14 and PACTG 1051 Study Team

John P Sabo*[1], P Cahn[2], M Della Negra[3], G Castelli-Gattinara[4], C Fortuny[5], R Yogev[6,7], J Salazar[7,8], C L Yong[1], J Mikl[1], and A Jelaska[1]
[1]Boehringer Ingelheim Pharma, Ridgefield, CT, US; [2]Fndn Huésped, Buenos Aires, Argentina; [3]Inst de Infectologia Emílio Ribas, Sao Paulo, Brazil; [4]Bambino Gesù Children's Hosp, Rome, Italy; [5]Hosp St Joan de Deu, Barcelona, Spain; [6]Children's Memorial Hosp, Northwestern Univ Med Sch, Chicago, IL, US; [7]PACTG 1051 Study Team; and [8]Connecticut Children's Med Ctr, Hartford, US

Background: Tipranavir (TPV), a novel non-peptidic protease inhibitor (PI), exhibits potent activity against multiple PI-resistant HIV in adults. TPV requires co-administration with low-dose ritonavir (r) to achieve adequate systemic exposure. After administration of TPV/r 500 mg/200 mg capsules to adult HIV$^+$ patients, geometric mean predicted 12-hour TPV C_{trough} is approximately 31 mM. In the present analysis, nonlinear mixed effects modeling (NONMEM) characterized the pharmacokinetics of TPV oral solution in a pediatric patient population. The lower TPV/r dose (290/115 mg/m^2) was allometrically scaled to the 500/200 mg adult dose (BSA 1.73 m^2); the higher dose (375/150 mg/m^2) reflected a 30% increase in the adult dose.

Methods: TPV pharmacokinetics at steady state was assessed for 52 patients ages 2 to £6 (12/dose), 6 to £12 (8/dose), and 12 to 18 years (6/dose) using 352 TPV C_{trough} and sparse sample concentrations from an ongoing open-label, randomized clinical study (BI 1182.14/PACTG 1051). The NONMEM data set consisted of 52% males, 48% females; 71% white, 25% black, 4% other; 2.2 to 16.6 years; 11 to 62 kg; BSA 0.48 to 1.70 m^2. TPV concentration-time data were fit to a 1-compartment model with first order absorption described in terms of absorption rate constant, apparent oral clearance and volume of distribution.

Results: TPV oral clearance ranged from 0.29 to 1.45 L/hour for the lower dose and 0.19 to 2.93 L/hour for the higher dose. The NONMEM predicted geometric mean 12-hour TPV C_{trough} was 34.4 and 53.7 mM for the TPV/r 290/115 and 375/150 mg/m^2 doses, respectively. The table summarizes the pharmacokinetic parameters by age group for the 2 pediatric doses of TPV/r.

Conclusions: Model-based TPV oral clearance, AUC, and half-life values in this population of pediatric patients were in general agreement with those observed in adults. TPV C_{trough} for pediatric patients receiving TPV/r 290/115 mg/m^2 (500/200-mg adult allometric equivalent) were consistent with TPV trough concentrations in adults.

25 Post-partum Interruption of a Triple Drug Regimen Containing Nevirapine for Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission Does Not Select the K103N Mutation

H Perez[1], M Vignoles[2], N Laufer[1,2], N Schvachsa[2], G Dolcini[2], P Coll[1], J Lattner[1], M Rolon[1], H Salomon[2], and Pedro Cahn*[1]
[1]Hosp Juan A Fernandez, Buenos Aires, Argentina and [2]Natl Reference Ctr for AIDS, Buenos Aires, Argentina

Background: A high frequency of HIV resistance to nevirapine (NVP) has been described, when this drug is administered to HIV-infected mothers in labor as a simple prevention of mother-to-child transmission (MTCT) regimen. Emergence of non-nucleoside resistance transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance has been shown to be less frequent if NVP is given with a short course of zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). The aim of this study was to evaluate the emergence of resistant strains to NVP after discontinuation of ART with 3TC/ZDV/NVP in HIV-positive women, in whom ART had been prescribed only because of their pregnancy to prevent HIV MTCT.

Methods: We studied 230 HIV-infected women during their pregnancy, of whom 20 were naïve to ART or had been pre-exposed only to ZDV in previous pregnancies, in whom 3TC/ZDV/NVP had been prescribed during the second or third trimester. They received ART during 1 to 8 months (median 4 months) and their median viral load at labor was <50 copies/mL (<50 to 108 copies/mL). We collected 25 plasma samples from these mothers between 1 and 15 months (median: 3 months) after ART interruption. HIV-1 RNA was extracted and real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was carried out. cDNA products were amplified by PCR and used for standard sequencing (Stanford University drug resistance analysis) and sequence-selective real-time PCR (SPCR). SPCR was performed in parallel reactions using primers and probes that permitted the quantification of either all viral sequences or those containing the K103N mutation, as a result of the AAC codon change. Clones containing the mutated or wild type insert were used as standards for quantification.

Parameter		2 to £6 years	6 to £12 years	12 to 18 years
CL/F (mean±SD) (L/h)	Low dose	0.45±0.16	0.55±0.30	0.78±0.44
	High dose	0.34±0.11	0.45±0.08	0.99±0.96
Elimination half-life (mean±SD) (h)	Low dose	7.6±5.1	7.5±3.7	8.3±9.0
	High dose	8.1±3.3	7.1±2.1	5.17±2.3
Predicted AUC_{0-12h} (mean±SD) (h•μM)	Low dose	710±223	971±469	1102±526
	High dose	1190±332	1354±256	1194±517
Geometric mean observed concentrations	Low dose	28.2	43.8	35.3
10-14h post-dosing (μM)	High dose	48.7	63.9	46.1

Results: No mutations associated to resistance to either3TC or NVP were found by standard sequencing, although 1 sample showed the M41L mutation. SPCR detected as much as 0.1% of control strains with AAC mutation. Of 25 samples, 22 (88%) had 100% wild type virus; 1 sample (4%) had 0.13%, and 2 (8%) had <0.1% of virus with AAC mutation. None of these women transmitted the infection to their newborns.

Conclusions: The triple combination ZDV/3TC/NVP, as a regimen to prevent MTCT, was highly effective in this population. Our data suggest that use of NVP in the context of triple therapy carries a low risk of selection of NNRTI-resistant strains.