

Terapia de la infección por VIH

M. del Castillo Hernández

En el curso de los últimos dos años se ha asistido a indudables avances en el manejo terapéutico de la infección por VIH, coincidiendo con los siguientes factores:

1. Una mejor comprensión de la cinética de replicación del VIH.
 2. La disponibilidad de la determinación de la viremia plasmática (carga viral) en pacientes individuales en la práctica clínica.
 3. La introducción de nuevos fármacos antirretrovirales eficaces.
 4. La comprobación de la superioridad del tratamiento combinado frente a la monoterapia sobre la base de la reducción de la resistencia del VIH a los fármacos.
- Estos 4 factores están interrelacionados y han modificado el tratamiento antirretroviral con una repercusión directa sobre el curso de la enfermedad.

118

Cinética de la replicación del VIH

Se ha comprobado que el recambio viral es intenso y continuado durante todas las fases de la enfermedad, lo que se opone a la idea previa de una fase latente virológica que en la mayoría de pacientes duraba años y coincidía con el período asintomático. Por el contrario, la dinámica de replicación es sumamente agresiva: diariamente se producen entre mil y diez mil millones de partículas virales, lo que conlleva la destrucción de entre diez y cien millones de linfocitos CD4. La inmunodeficiencia progresiva resultaría de un agotamiento del sistema inmune para regenerar los linfocitos que se destruyen. La replicación del VIH se produce preferentemente en los órganos

linfoides, siendo la concentración en esta localización muy superior a la plasmática. La primoinfección representa un período de 2-6 semanas en que la replicación viral es muy intensa. Posteriormente hay una caída de la viremia que da comienzo a la fase de «replicación crónica» en la que la carga viral se estabiliza durante años en una concentración específica o «Set point» («punto de partida») para cada individuo que oscila entre 100 y 100.000 copias ARN/ml. Esta concentración se relaciona con la progresión y el tiempo hasta la muerte. Finalmente, a la fase de replicación crónica sigue otra de «replicación acelerada» que se manifiesta por un ascenso de la viremia y coincide con la fase final de la historia natural de la enfermedad, cuando ocurren las infecciones oportunistas graves.

Carga viral

La carga viral o concentración del ARN del VIH por mililitro de plasma, expresada en copias de ARN/ml, se mide por técnicas de amplificación del ácido nucleico. En la actualidad y en nuestro medio, mediante PCR cuantitativa con una sensibilidad de 200 copias/ml. La carga viral —y su reducción tras tratamiento— puede expresarse en logaritmos (por ejemplo, una reducción de 1 logaritmo significa la reducción de 10 veces o dividir por 10 la cifra inicial).

La carga viral es un *factor predictivo* excelente de *progresión* tanto en evolución espontánea como tras la terapia, mejor predictor que el recuento de CD4. La determinación sistemática en la práctica clínica de la carga viral a todos los pacientes, ha

mostrado que la subpoblación con CD4 superior a 500/ul que hasta hace poco no era objeto de tratamiento por un criterio arbitrario de consenso, es un colectivo heterogéneo en cuanto a la carga viral que presentan los pacientes, coincidiendo, por ejemplo, recuentos de CD4 elevados con cargas virales igualmente altas que marcan un mal pronóstico independientemente del recuento de CD4. Por tanto, los pacientes pueden categorizarse en función de la carga viral que presentan en la fase asintomática como progresores lentos o rápidos. Evidentemente una carga viral elevada asocia un descenso mayor en el tiempo de linfocitos CD4, lo que significa llegar antes a la fase sintomática definitoria del SIDA.

Asimismo, la carga viral *orienta*, como ya hemos sugerido, *el inicio del tratamiento*, si bien existen discrepancias sobre cuál sería la cifra de copias ARN/ml considerada umbral por encima del cual iniciarlo.

Además, *evalúa la terapia* según la reducción de la viremia conseguida. Se ha demostrado en este sentido que los cambios en la carga viral plasmática ocurridos por el tratamiento se traducen en una disminución de la concentración del VIH en el tejido linfático aún sin poder conocer la intensidad o la correlación exacta de esa repercusión.

Por último otra utilidad no menos importante es la de permitir *el diseño de estudios* eficaces con menos pacientes al ser un punto de análisis riguroso y a la vez fácil de determinar.

Tratamiento antirretroviral

1. Resistencia a fármacos

El gran problema (aunque no el único) de la terapia anti VIH es la resistencia a los fármacos. Se ha demostrado que antes o después aparecen resistencias frente a todos los fármacos disponibles. La susceptibilidad del VIH frente a los mismos se mide mediante análisis de laboratorio, por la concentración de fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (CI 50). La base

para una resistencia fenotípica (caracterizada sobre todo por la aparición de cepas de VIH inductoras de sincitios de efecto citopático) es la existencia de mutaciones genotípicas con cambio de aminoácidos en posiciones específicas de los enzimas virales. Aunque el estudio de sensibilidad («antivirograma») no está disponible en la práctica, es probable que se utilicen los conocimientos sobre patrones de resistencia para diseñar pautas terapéuticas combinadas o secuenciales individualizadas.

La «variación» viral empieza en la primoinfección, aún en ausencia de fármacos en pacientes no tratados (resistencia primaria). Está establecido que el grado de actividad anti VIH es muy importante para el desarrollo de resistencias. Si un tratamiento tiene escasa actividad antirretroviral, ejercerá una escasa presión selectiva sobre la población de VIH y no se desarrollarán resistencias o lo harán lentamente. Si la actividad antirretroviral es intermedia, el virus seguirá replicándose y se desarrollarán mutaciones de resistencia debido a la alta presión selectiva, la cual otorga una ventaja al virus mutante. Una alta actividad antirretroviral, vinculada a la disminución intensa de la replicación, retrasará sustancialmente la aparición de mutaciones. Por tanto, la supresión máxima de la replicación previene las resistencias y una supresión incompleta de la misma las favorece.

2. Objetivo del tratamiento antirretroviral

De acuerdo con lo referido, la estrategia del tratamiento ha de ser agresiva: intentar suprimir la replicación viral del modo más enérgico posible para evitar resistencias. El objetivo fundamental con este planteamiento sería reducir la carga viral plasmática «todo lo posible» durante el «mayor tiempo posible», es decir, reducirla por debajo del límite de detección de las pruebas disponibles, actualmente y en nuestro medio, por debajo de 200 copias/ml.

3. Antirretrovirales disponibles

Los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa son una familia de compuestos derivados de las bases purínicas o pirimidínicas, que inhiben la replicación del VIH a nivel de la retrotranscriptasa, una enzima de importancia capital en el ciclo biológico de los retrovirus. Requieren ser fosforilados en el citoplasma celular para ser biológicamente activos. Actualmente disponemos de los siguientes: *Zidovudina* (AZT), *Didanosina* (ddI), *Zalcitabina* (ddC), *Estavudina* (d4T) y *Lamivudina* (3TC). Las combinaciones de estos fármacos que se han mostrado sinérgicas y no antagónicas son cinco: AZT+ddI, AZT+ddC, AZT+3TC, d4T+ddI y d4T+3TC. Las dos primeras (AZT+ddI y AZT+ddC) han sido probadas eficaces frente a monoterapia en estudios clínicos (ACTG 175 y Delta), y las otras 3 combinaciones han sido probadas eficaces en estudios de análisis virológicos.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, no precisan ser fosforilados en la célula diana para ejercer su acción. Deben usarse en terapia de combinación dada su labilidad para crear resistencias en monoterapia. Incluyen varios grupos de compuestos siendo los más explorados la *Nevirapina*, la *Delavirdina* y la *Lovirida*, no disponibles en la actualidad.

Los inhibidores de la proteasa son moléculas capaces de bloquear de forma competitiva el centro catalítico de esta enzima. Los 3 comercializados son: *Saquinavir*, *Indinavir* y *Ritonavir*. Tienen escasa solubilidad (lo que dificulta su biodisponibilidad oral), se metabolizan por el citocromo P450 hepático lo que conlleva múltiples interacciones medicamentosas (sobre todo Ritonavir), y su potencia es muy alta (aproximadamente 1.000 veces más potentes in vitro que los inhibidores de la transcriptasa inversa). Penetran por difusión pasiva en las células y no precisan metabolizarse para ser activos (como ocurre con los inhibidores de la transcriptasa inversa); por este motivo son activos frente a células infectadas con replicación lenta (como los monocitos) como con replicación rápida (los inhibidores de la

transcriptasa inversa actúan sólo en fase de replicación rápida).

4. Terapia antirretroviral inicial
(no tratados)

Como hemos referido previamente, el objetivo del tratamiento será reducir al máximo la carga viral durante el mayor tiempo posible. Ello es más planteable en pacientes no tratados, sin resistencias secundarias a fármacos. Está demostrado que una «viremia indetectable» (carga viral por debajo de 200 copias ARN/ml, nivel de sensibilidad de la PCR actual) no se consigue con combinaciones de 2 análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, que han sido hasta hace poco el único tratamiento, sino que es preciso añadir a los dos análogos nucleósidos, uno de los inhibidores de proteasa, los antivirales más potentes disponibles. Por tanto, la terapia actual para conseguir el objetivo planteado es la triple terapia: 2 análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (según las combinaciones referidas antes), más 1 inhibidor de la proteasa. Según varios estudios en marcha, esta triple terapia ha logrado al menos durante 1 año, viremias indetectables en la mayoría de pacientes no tratados previamente sometidos a este régimen.

La cuestión sobre cuándo iniciar el tratamiento, incluso si deben tratarse inicialmente todos los pacientes infectados por el VIH con independencia de su situación inmunológica y virológica, sigue controvertida.

Dado que los fármacos disponibles actualmente son limitados, la aparición de resistencias, la necesidad de contemplar una estrategia de tratamiento indefinido, como un tratamiento secuencial crónico, y la consideración de los costes socioeconómicos, parece razonable limitar el inicio de tratamiento a determinadas situaciones de mayor riesgo.

A) *Carga viral mayor de 10.000-30.000 copias ARN VIH/ml.* Aunque este criterio es arbitrario y puede considerarse este umbral «excesivo», pudiendo establecerse en

5.000 copias/ml e incluso para algunos 500 copias/ml.

B) *Recuento de linfocitos CD4 menor de 500/ul.*

C) *Descenso «rápido» de linfocitos CD4 evaluado en 300 CD4/ul en 12 meses.*

D) *Presencia de síntomas, por ejemplo: candidiasis oral recurrente, leucoplasia oral vellosa, fiebre prolongada, sudación o pérdida de peso.*

E) *Infección aguda por el VIH (primoinfección), en base a razones teóricas (reducir el «set point» viral e intervención cuando la diversión genética del VIH es menor) y a un estudio clínico realizado con monoterapia de zidovudina.*

F) *Profilaxis postexposición de alto riesgo (sanitaria), usando terapia triple con fármacos que no hayan sido utilizados por el paciente origen de la infección (debido al riesgo de transmisión de virus resistentes).*

G) *Profilaxis de la transmisión vertical, recomendándose (comunicaciones preliminares) triple terapia al menos a partir de la 14.^a semana de gestación, durante el parto y posteriormente al recién nacido durante las primeras semanas (6-8 semanas) de vida con zidovudina. Por otra parte, todas las mujeres que reciban tratamiento antiviral deben seguir dicho tratamiento durante la gestación.*

El tratamiento ha de ser continuado, siendo las consecuencias de la interrupción evidentes aun a corto plazo en el sentido de incremento de la carga viral, facilitándose las resistencias, cuestión especialmente grave en el caso de los inhibidores de proteasa que han de utilizarse siempre en regímenes óptimos de triple terapia (nunca en monoterapia por inducir fácilmente resistencia), con cumplimiento riguroso (dosis subóptimas facilitan igualmente resistencias), y evitando las interacciones conocidas con otros medicamentos (de lo que tiene que estar avisado el paciente), todo ello para asegurar su eficacia. Además, dado el patrón de resistencia cruzada existente entre los 3 inhibidores de proteasa disponibles (saquinavir, indinavir, ritonavir), la disminución de la susceptibilidad viral a uno de ellos

conlleva la imposibilidad de recambio con los otros dos.

En el caso de tener que interrumpir el tratamiento antirretroviral por una causa mayor, es preferible suspender «todos» los antivirales, hasta su reanudación, para al menos evitar la aparición de resistencias que deparan regímenes subóptimos.

5. Cambio del tratamiento antirretroviral

El cambio de tratamiento se considera en los siguientes supuestos:

A) *Fracaso terapéutico*, definido por las siguientes circunstancias:

- Retorno a la carga viral pretratamiento.
- Reducción de 0,5 logaritmos o menos de carga viral pretratamiento.
- Reducción de linfocitos CD4 a los valores pretratamiento.
- Progresión clínica.

La carga viral «monitoriza» el tratamiento: ha de determinarse al mes del inicio o del cambio de la terapia, y posteriormente cada 3 meses, coincidiendo también con la determinación del recuento de linfocitos CD4.

B) *Toxicidad o intolerancia.*

C) *Régimen actual subóptimo*, por ejemplo, monoterapia de zidovudina.

Una vez decidido el cambio de tratamiento, ¿a qué fármacos cambiar?

En el caso de fracaso terapéutico debe cambiarse al régimen más potente disponible, incluyendo al menos 2 fármacos nuevos y siempre un inhibidor de la proteasa. Por ejemplo, AZT+ddI puede cambiarse según varias opciones, considerando las características clínicas, virológicas e inmunológicas del paciente: AZT+3TC+IP; AZT+ddC+IP; ddI+d4T+IP; o 3TC+d4T+IP.

En los casos de toxicidad o intolerancia se cambiará a un régimen que el paciente tolere y sea capaz de cumplir. ◀