

Discordancias en terapia antirretroviral I: Reconstitución inmune sin buena supresión viral

Ernesto Martínez, M.D. – Universidad del Valle, Colombia

Desde su advenimiento hace 6 años, el empleo de terapias antirretrovirales altamente efectivas se ha acompañado invariablemente de varios efectos terapéuticos muy constantes a través de los diferentes estudios clínicos:

Supresión de la carga viral con respuesta duradera en la medida que se mantenga una óptima adherencia y el tratamiento seleccionado no se enfrente a problemas de resistencia pre-existentes o de intolerancia significativos.

Reconstitución inmunológica con recuperación tanto del recuento de células CD4+ como de su función.

Disminución notable tanto de la morbilidad como de la mortalidad por complicaciones relacionadas con el SIDA, lo mismo que de la frecuencia en hospitalizaciones y costos médicos globales.

Dichos resultados han demostrado los beneficios de las terapias con antirretrovirales y han cambiado el curso de la historia natural de la enfermedad por el virus del SIDA. Sin embargo, se observan con alguna frecuencia patrones de respuesta terapéutica que se apartan de los mencionados. Entre ellos es de particular interés la observación de un curso discordante entre la carga viral que aumenta progresivamente y el recuento de células CD4+ que simultáneamente continúa en aumento a pesar del rebote de la carga viral que indica falla terapéutica.

Si bien esta combinación de eventos no es frecuente y, eventualmente, luego de un tiempo es variable, terminará por observarse una declinación en el conteo de los linfocitos CD4+; esta observación ha sido claramente identificada y se han discutido e investigado los siguientes argumentos:

1. En el proceso del desarrollo de mutaciones que finalmente conferirán resistencia a los medicamentos que recibe el paciente, el virus presenta cambios estructurales espaciales fundamentales que alteran o bien su capacidad de replicación o su capacidad de patogenicidad (característica que en idioma inglés es denominada como *fitness*). Modelos experimentales estudiando este fenómeno han identificado cepas VIH con alteración en el “fitness” como resultado de la acumulación de mutaciones tanto primarias como secundarias a las diferentes clases de antirretrovirales, especialmente a inhibidores de

proteasas. La investigación actualmente se dirige a determinar el potencial beneficio de estas alteraciones en el virus y cuáles medicamentos las inducen.

2. Este fenómeno reconocido principalmente con esquemas que incluyen inhibidores de proteasa ha planteado lo que para algunos representa el efecto terapéutico de esta clase de medicamentos antirretrovirales NO relacionado con supresión de la carga viral. En tal sentido se postula que los inhibidores de proteasa poseen un efecto inmunomodulador positivo –reflejado en el aumento persistente de los CD4+– independiente de sus efectos antivirales directos –reflejado en la disociación de la carga viral–. El observar frecuentemente respuestas prominentes en los conteos de CD4+ (elevaciones en término de varios cientos sobre el valor inicial) en pacientes con IP y no observada en igual magnitud con esquemas sin ellos, ha reforzado esta hipótesis y otorga un argumento muy persuasivo en favor de aquellos que defienden el uso de inhibidores de proteasa en los esquemas terapéuticos sobre otros.

Si bien aún no es claro si la disminución o pérdida del “fitness” del virus es benéfica o no en términos de menor daño inmunológico, el reconocimiento de este fenómeno ha conducido a un consenso general de que a pacientes que presentan falla terapéutica definida por rebote de la carga viral NO les sea suspendido el tratamiento SI simultáneamente se observa un efecto beneficioso residual de mantenerse el nivel de células CD4+ o continuarse observando un progresivo aumento, a menos que se dispongan de opciones terapéuticas excelentes aún no víctimas del alto nivel de resistencia que usualmente existe en el virus que se asocia con este fenómeno paradójico.