

Esquemas antirretrovirales iniciales: comparaciones a largo plazo y nuevas opciones.

Bonaventura Clotet, M.D., Universidad de Barcelona, España.

El tratamiento antirretroviral altamente eficaz conocido con las siglas “HAART”, del inglés Highly Active Antirretroviral Therapy, ha resultado eficaz en múltiples estudios para el control de la replicación del VIH. Entre un 60 y un 90% de los pacientes que participan en los mismos consiguen mantener una carga viral indetectable hasta al menos la semana 52 de seguimiento. Sin embargo fuera del contexto de ensayos clínicos, únicamente un 40-50% de los individuos tratados consigue mantener el control virológico a largo término. Esto se debe a que la adherencia al tratamiento antirretroviral resulta difícil si no se invierte mucho tiempo informando al paciente de su gran importancia y estricta necesidad antes de empezar cualquier tipo de terapia HAART por más simple que pueda parecer inicialmente.

Ante la probabilidad alta de que se produzcan fracasos de la terapia HAART deben diseñarse los esquemas terapéuticos pensando siempre en cuál va a ser el rescate del régimen que se prescribe. Es muy importante secuenciar los antirretrovirales actualmente disponibles de acuerdo con la rescatabilidad ulterior de los mismos. Así pues, no sería correcto utilizar en primera línea fármacos que en caso de aparición de resistencias fueran difícilmente rescatables por presentar un patrón de resistencias cruzadas alto que inutilizara la mayoría de las drogas actualmente disponibles.

Hasta la actualidad cuando se hablaba de secuenciar adecuadamente el tratamiento anti-VIH se pensaba siempre en los inhibidores de proteasas (IPs) y casi nunca se hacía referencia a los análogos de nucleósidos. Si bien resulta importante priorizar adecuadamente los IPs y pensar que la elección de los mismos puede ser crucial para poder disponer de un más amplio número de opciones posteriores, resulta igualmente importante valorar la elección de los inhibidores de la transcriptasa inversa.

Todo el problema reside en el tipo de mutaciones que seleccionan los fármacos y las resistencias cruzadas a las que dan lugar cuando se presenta un fracaso virológico de dicha terapia.

En el caso de los inhibidores de la proteasa se ha observado que algunos de ellos comparten el patrón mutacional como por ejemplo: ritonavir, indinavir y kaletra y que por lo tanto el grado de resistencia cruzada puede ser elevado. En cambio por ejemplo el Nelfinavir (NFV) no presenta inicialmente un nivel elevado de resistencias cruzadas puesto que selecciona principalmente la mutación D30N que es única para NFV y además confiere una disminución muy significativa de la “fitness viral” (capacidad replicativa del VIH). Este hecho hace que los pacientes que inician tratamiento con regímenes que contienen NFV, cuando ocurre el fracaso virológico, respondan fácilmente a terapia de rescate con ritonavir+saquinavir, ritonavir+amprenavir, ritonavir+indinavir y kaletra, asociados con análogos de nucleósidos.

Si nos centramos en los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) vemos que de una manera muy generalizada se ha utilizado casi siempre terapia basada en AZT o d4T asociados a otro ITI. Resulta que cuando se produce un fracaso virológico en pacientes que reciben AZT se acumulan las denominadas mutaciones TAM (thymidine associated mutations) constituidas por cambios en las posiciones 41,67,70,210,215 y 219. Estas mutaciones causan una importante reducción de la sensibilidad fenotípica a todo el resto de análogos a nucleósidos, incluyendo el tenofovir, exceptuando únicamente a la lamivudina. Por lo tanto es muy importante secuenciar también adecuadamente los ITIs. Es probable que el número de mutaciones TAMs sea inferior con d4T que con AZT y que por lo tanto los pacientes tratados inicialmente con estavudina sean más fácilmente rescatables con otros ITIs (abacavir, didanosina, tenofovir etc) que cuando se ha iniciado la terapia HAART con AZT y se ha permitido un acúmulo de las mutaciones denominadas TAM. Asimismo es posible que el diseño de estrategias que no contengan ni AZT ni d4T pudiera producir un patrón mutacional distinto, en caso de fracaso virológico, que a su vez fuera más beneficioso para ulteriores rescates. Pautas basadas en Abacavir, 3TC, didanosina o Tenofovir junto a IPs o no análogos a los nucleósidos (Nevirapina o Efavirenz) podrían ser mucho más potentes y a su vez evitar el desarrollo de las mutaciones TAMs que tantas resistencias cruzadas ocasionan.

Así pues, es importante pensar que la terapia inicial es la más importante y que la misma puede determinar en gran medida las posibilidades de rescate posterior. El conocimiento de las resistencias que emergen de las distintas pautas disponibles nos permitirá un uso mucho más racional y optimizado de la terapia antirretroviral.

Finalmente es importante destacar que los tratamientos que funcionan bien y que mantienen una carga viral indetectable no deberían modificarse salvo que existan efectos tóxicos importantes. Una vez el paciente ha integrado en su vida un régimen terapéutico determinado y lo realiza correctamente, los cambios pueden favorecer una pérdida de la “compliance” (adherencia) y conducir a un fracaso virológico. No debe olvidarse que hoy por hoy la terapia anti-VIH debe mantenerse de por vida y que todas las modificaciones de la misma deben ir acompañadas de un esfuerzo adicional muy importante para concienciar de la necesidad de seguir con una estricta adherencia.