

Terapia antirretroviral de rescate: estado actual y perspectivas

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

Terapias de rescate

Es importante definir que las terapias de rescate no deberían referirse a cómo afrontar el tratamiento después de múltiples fracasos virológicos sino que ya después de un primer régimen terapéutico que no funciona deberíamos plantearnos que nos hallamos ante una terapia antirretroviral de rescate.

La mayoría de tratamientos iniciales se basan en combinaciones de 2 ITI y un no análogo a nucleósido (Nevirapina o Efavirenz). En caso de fracaso virológico deberá utilizarse un inhibidor de proteasas. En este momento es crucial secuenciar adecuadamente los IPs disponibles para optimizar posteriores rescates. A excepción del Nelfinavir el resto de IPs deben ir asociados a “baby dosis” de ritonavir. Probablemente el perfil de mutaciones que aparecen cuando fracasa un régimen terapéutico basado en Nelfinavir (básicamente la mutación D30N) permite un rescate fácil con otros IPs. Por lo tanto el NFV podría ser una buena elección inicial para cuando existe un rebote de la carga viral en pacientes que iniciaron la terapia anti-VIH con pautas que contiene no análogos a nucleósidos. Sin embargo cuando nos enfrentamos a un enfermo que ha presentado un fracaso virológico a un primer enfoque terapéutico con no análogos y a un segundo con IPs (por ejemplo NFV) la siguiente opción debería plantear opciones basadas en doble terapia con IPs. Esto consiste en utilizar dos IPs asociados a “baby dosis” de ritonavir para mejorar la farmacocinética de ambos. Un buen ejemplo consiste en la utilización de Kaletra con Saquinavir o bien con Amprenavir.

La eficacia de la terapia doble con IPs se basa en que resulta muy difícil que en un mismo genoma del VIH se alberguen mutaciones a los dos IPs que se van a utilizar. Por este motivo las mutaciones presentes en el genoma del VIH podrán ser resistentes a uno de los IPs pero difícilmente a ambos y por lo mismo dicha combinación puede ser eficaz incluso en fases muy avanzadas en las que exista un gran acúmulo de mutaciones.

Asimismo se ha observado que incluso en fases muy avanzadas, con carga viral detectable y cifra muy baja de CD4 ($< 100/\text{mm}^3$) el mantenimiento de la terapia HAART basada en IPs permite reducir significativamente (en un 50%) la morbi-mortalidad asociada a la infección por VIH. Esto podría deberse a que la terapia con inhibidores de la proteasa tiene un efecto importante sobre el mantenimiento de una población viral con baja “fitness” y por lo tanto con un potencial reducido de destrucción de las células CD4. Así pues, a pesar de que queden pocas células CD4, las mismas siguen funcionalmente activas y permiten mantener al individuo fuera del riesgo de infecciones oportunistas.

Un aspecto que se ha debatido recientemente es la utilidad o no de parar la medicación antirretroviral antes de iniciar terapias de rescate. El fundamento de esta hipótesis radica en

que una vez retirado el tratamiento anti-VIH, en un espacio de 3 meses, desaparecen los virus mutantes y predomina la población viral “wild type”. Sin embargo esto no es del todo cierto. A pesar de que aparentemente hayan desaparecido los virus mutantes estos quedan almacenados en los archivos celulares y rápidamente resurgirán si se reinicia la terapia que había desencadenado la aparición de dichas mutaciones. Además, el interrumpir la terapia anti-VIH conlleva una serie de riesgos que deben conocerse. La caída de CD4 es de aproximadamente 120 células CD4 en 3 meses lo cual en función de la cifra basal (al interrumpir la medicación) puede ocasionar un riesgo importante de complicaciones infecciosas oportunistas. También se han observado cuadros compatibles con infección aguda (fiebre, crecimiento de ganglios linfáticos, afectación del sistema nervioso central, etc) todos ellos relacionados con aumentos muy significativos de la carga viral después de la interrupción (aumentos superiores a 100,000 copias/ml). Parece ser que el “nadir” de CD4 o cifra más baja alcanzada por los CD4, así como la carga viral antes de iniciar cualquier tipo de terapia anti-VIH condicionan el riesgo de complicaciones cuando se interrumpe el tratamiento HAART. Aquellos pacientes que iniciaron terapia con cifras elevadas de CD4 y valores bajos de carga viral (< 30,000 copias/ml) son los que toleran mejor la interrupción y presentan un menor número de complicaciones. No obstante, salvo contadas excepciones en las que existe una gran toxicidad del tratamiento anti-VIH, no parece existir un gran beneficio de la interrupción. Generalmente se obtiene más un efecto “cosmético” consistente en una reducción aparentemente mayor de la carga viral (debido a que la misma había aumentado mucho con la interrupción y por lo tanto existe una reducción mayor pero que finalmente acaba situándose al mismo nivel que presentan aquellos que no interrumpieron el tratamiento); asimismo el aumento de la cifra de CD4 al cabo de 24 semanas es parecido tanto en quienes hayan parado o no la medicación.

Actualmente estas estrategias no deben aplicarse a la práctica clínica habitual y deben realizarse únicamente en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Podemos concluir que los tratamientos de rescate deben contener al menos un IP asociado a ritonavir, en los mismos es importante introducir siempre el número mayor de fármacos activos y es necesario favorecer la máxima adherencia (dada la complejidad de dichos tratamientos) para asegurar el éxito terapéutico. Teniendo en cuenta estas premisas puede asegurarse que un 50% de los individuos podrán mantener carga viral indetectable a las 48 semanas de haber iniciado la terapia de rescate.