

Resistencia y Rescatabilidad: Dos conceptos complementarios

Dra. Amneris E. Luque, M.D. Universidad de Rochester, EE.UU.

La terapia antirretroviral es capaz de controlar la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, y prolongar la sobrevida de los pacientes seropositivos. Sin embargo, la emergencia de resistencia puede comprometer estos beneficios. La resistencia es el resultado del surgimiento de mutaciones en las proteínas virales que serían atacadas por los medicamentos antirretrovirales, dificultándose así la efectividad de las estrategias para controlar la replicación viral.

El desarrollo de la resistencia tiene su origen en el alto grado de replicación viral y la alta heterogeneidad de la población viral de cada individuo infectado. La transcripción reversa de RNA viral a ADN está sujeta a ciertos errores, introduciéndose una mutación por cada genoma transcrito. El alto índice de replicación viral en combinación con el alto grado de mutaciones garantiza la diversidad del virus o mezcla de diferentes quasiespecies.

Algunas de estas mutaciones le confieren ventajas especiales al virus, tales como la supervivencia en presencia de compuestos antirretrovirales, en cuya presencia se seleccionan las mutaciones, predominando sobre las variantes susceptibles. La rapidez con que estas mutaciones se suceden dependerá de cuán selectiva sea la ventaja que confiere la mutación al virus, así como de la prevalencia de la mutación en la población viral y el nivel del medicamento presente en el sitio de la replicación.

La terapia combinada puede bloquear la selección de las variantes virales al requerirse diferentes mecanismos para la resistencia a los diferentes antirretrovirales y al causar supresión de la replicación viral. En los pacientes que reciben HAART desde el inicio de su tratamiento, la emergencia de resistencia será posible sólo si el virus continúa multiplicándose, en presencia de niveles antirretrovirales insuficientes para bloquear la replicación, pero suficientes para ejercer presión selectiva sobre las variantes con susceptibilidad disminuida, lo que conduce a la falla virológica.

Una vez que el tratamiento falla debido a la resistencia, se recomienda cambiarlo lo más pronto posible. Así entonces, cuando se decide cambiar el tratamiento antirretroviral no puede asumirse que el virus permanece susceptible a otros antirretrovirales pertenecientes a alguna clase que el paciente haya recibido con anterioridad. En consecuencia, para facilitar la escogencia adecuada de un esquema de rescate eficaz, deben realizarse pruebas de resistencia para evaluar la susceptibilidad del virus frente a antirretrovirales individuales. Los resultados de estas pruebas determinarán la estrategia de rescate a seguir. Sin embargo, cabe destacar que algunos antirretrovirales nuevos pueden mantener actividad supresora sobre virus resistentes a otros medicamentos.

Una vez establecida la resistencia, esta evoluciona, se diversifica y es irreversible, de manera que el éxito de la terapia de rescate radica en la escogencia cuidadosa de los medicamentos antirretrovirales basada en la interpretación de las pruebas de resistencia.

La selección de la terapia de rescate debe también apoyarse en los conocimientos sobre la barrera genética para la resistencia que tienen los diferentes antirretrovirales a escoger, la probabilidad de resistencia cruzada en presencia de mutaciones determinadas y la disponibilidad de medicamentos que tengan patrones únicos de resistencia y que así puedan ser efectivos en presencia de ciertas mutaciones.

En ocasiones los esquemas de rescate serán complejos y engorrosos para los pacientes requiriendo múltiples agentes antirretrovirales, tomas frecuentes, un alto número de pastillas al día, e incluso el uso de medicamentos como los inhibidores de la fusión que requieren administración parenteral. Enfatizar sobre la necesidad de un cumplimiento perfecto con los ARV es fundamental ya que las posibilidades de éxito con los esquemas de rescate disminuyen con el aumento de fallas terapéuticas previas.

Se discutirán los diversos patrones de resistencia más frecuentes con cada clase de ARV y sus repercusiones en tratamientos de rescate. También revisaremos los conocimientos actuales sobre barrera genética a la resistencia para algunos ARV, información sobre los niveles de ARV alcanzados y su implicación clínica en los esquemas de rescate.