

Los antirretrovirales

VICTOR ASENSI

Unidad de Infecciosas VIH. Hospital Central de Asturias.
Universidad de Oviedo. Oviedo.

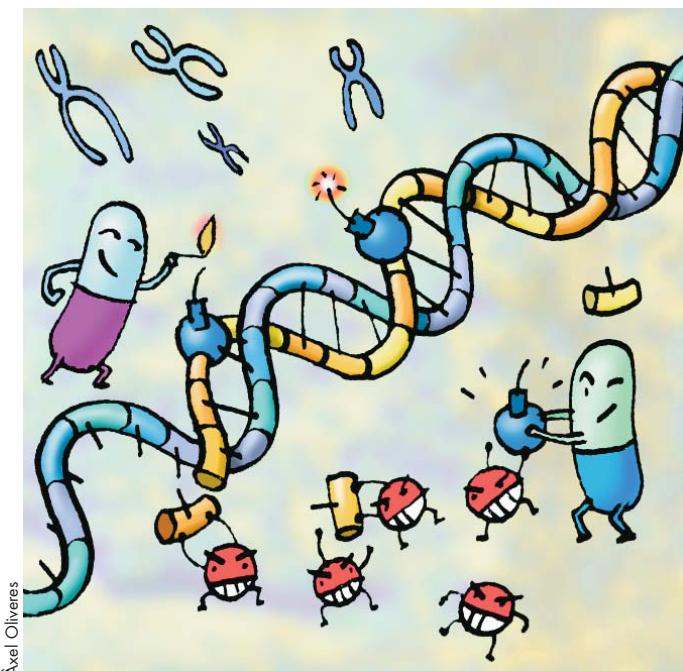
Desde el mismo descubrimiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han ensayado fármacos cada vez más eficaces frente a este agente. Así, desde 1985 disponemos de la zidovudina, el primer antirretroviral nucleósido activo frente a la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Posteriormente han ido apareciendo la didanosina y el resto de inhibidores de la TI análogos de nucleósidos (ITIAN), con eficacia demostrada en monoterapia y, sobretodo, en combinación. Con la llegada en 1996 de los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH, de gran potencia antirretroviral, y posteriormente de los ITI no nucleósidos (ITINN), disponemos de un eficaz arsenal terapéutico frente al VIH. Sin embargo, tanto las características de este retrovirus como su alta replicación, su rápido desarrollo de resistencias a los antirretrovirales y su supervivencia (en determinados santuarios del organismo como los ganglios linfáticos) han impedido la curación de esta infección y han devaluado la terapia antirretroviral de curativa a sólo paliativa o de mantenimiento pero capaz de frenar la evolución de la infección VIH de rápida y letal, como era años atrás, a crónica y manejable como es en la actualidad.

Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

Estos fármacos bloquean la actividad de la transcriptasa inversa del VIH compitiendo con los nucleósidos (zidovudina y estavudina con timidina, didanosina con inosina, etc.). En la actualidad disponemos de seis antirretrovirales de este grupo y dos combinaciones (combivir, trizivir) comercializados (tabla 1). Constituyen el "núcleo duro" del tratamiento antirretroviral, especialmente las combinaciones estavudina + lamivudina, zidovudina + lamivudina, zidovudina + didanosina, y estavudina + didanosina. El abacavir también puede estar asociado con cualquiera de estas combinaciones. La zalcitabina se ha administrado junto con zidovudina y otros ITIAN pero se ha demostrado menos eficaz. Zidovudina y estavudina son las que mejor pasan la barrera hematoencefálica y, por tanto, son de gran utilidad en el tratamiento de la encefalopatía VIH. Por otra parte, la lamivudina es útil también para inhibir la replicación del virus de la hepatitis B (VHB). Desgraciadamente, el 20% de pacientes con coinfección VIH y VHB tratados con lamivudina durante un año desarrolla resistencias al VHB¹.

Toxicidades de los ITIAN

Son múltiples y diferentes de unos a otros ITIAN. La zidovudina produce toxicidad hematológica (anemia macrocítica por competir con el ácido fólico, granulocitopenia), la didanosina y la estavudina pueden producir pancreatitis, mientras que la zalcitabina, estavudina y didanosina se han asociado con neuropatías periféricas. La estavudina se ha asociado también con el desarrollo de lipodistrofia junto con los IP. Tanto la zidovudina como la estavudina deben ser evitados en lo posible como fármacos asociados al tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) con ribavirina porque este fármaco inhibe su fosforilación. Por otra parte, la administración de abacavir puede producir rash cutáneo y en algunos casos una reacción de hipersensibilidad grave. Finalmente, todos los ITIAN, y especialmente la didanosina, la estavudina y la zalcitabina, pueden producir toxicidad mitocondrial por inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial manifestada como acidosis láctica, una complicación que puede ser mortal y se asocia con dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, hepatomegalia por esteatosis hepática, elevación de amilasas y pancreatitis y miopatía y elevación de CPK^{2,3}.



Axel Oliveros

Puntos clave

Nunca administrar antirretrovirales en monoterapia real o encubierta (resistencias). La biterapia tampoco es recomendable.

La buena adherencia al tratamiento antirretroviral es fundamental. Mejor abandono que mala adherencia.

La toxicidad de los antirretrovirales (todos) a medio o largo plazo no es despreciable. Pueden interaccionar con otros medicamentos (antiepilepticos, psicofármacos, anticomiciales, tuberculostáticos, anticoagulantes, antiarrítmicos) cuya dosis debe reajustarse.

Debe hacerse un tratamiento individualizado a cada enfermo considerando su modo de vida, trabajo, enfermedades concomitantes, etc. No tratar a toxicómanos activos.

Tabla 1. Fármacos con actividad antirretroviral empleados en el tratamiento de la infección VIH

Clase de antirretroviral	Comercializados	Dosis para adultos en mg	Investigación clínica o uso compasivo	Dosis para adultos en mg
ITIAN	Zidovudina (AZT, Retrovir)	250-300/12 h	Fluorotiacitidina (FTC, Coviracil)	200/24 h
	Didanosina (ddI, Videx)	250-400/24 h		
	Zalcitabina (ddC, Hivid)	0,750/8 h		
	Estavudina (d4T, Zerit)	30-40/12 h		
	Lamivudina (3TC, Epivir)	150/12 h		
	Abacavir (ABC, Ziagén)	300/12 h		
	Combinaciones			
	AZT + 3TC (Combivir)	300-150/12 h		
	AZT + 3TC + ABC (Trizivir)	300-150-300/12 h		
ITIANT			Adefovir (PMEA)	
			Tenofovir (TNV, PMPA)	300/24 h
			Emivirina (EMV, Coactinon)	500/12 h
ITINN	Nevirapina (NVP, Viramune)	200/12 h	Delavirdina (DLV, Rescriptor)	400/8 h
	Efavirenz (EFV, Sustiva)	600/24 h		
IP	Nelfinavir (NFV, Viracept)	750/8 h	Tipranavir	
	Ritonavir (RTV, Norvir)	600/12 h	Atazanavir (ABT378-RTV)	
	Saquinavir (SQV, Invirase)	600/8 h		
	Saquinavir gelatina (FTV, Fortovase)	1.200/8 h		
	Indinavir (IDV, Crixiván)	800/8 h		
	Amprenavir (AMP, Agenerase)	1.200/12 h		
	Combinaciones			
	Lopinavir-Ritonavir (LPV-RTV, Kaletra)	400-40/12 h		
	IDV + RTV	800-200/12 h		
	FTV + RTV	1.000-100/12 h		
	AMP + RTV	600-100/12 h		
Otros	Hidroxiurea (HU, Hydrea)	500/12 h	T-20	
			Vacuna de VIH inactivado (Remune)	

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITIANT: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; IP: inhibidores de proteasas.

Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIANT)

Es un grupo nuevo de antirretrovirales en el que se incluye el adefovir y el tenofovir, sólo disponibles en España mediante "uso compasivo". Es probable que el adefovir no vaya a jugar un papel muy importante en el tratamiento de los VHB y VIH debido a que las dosis necesarias para el VIH son potencialmente nefrotóxicas. El tenofovir es muy activo frente al VIH, tiene escasa toxicidad y puede ser útil en tratamientos de rescate por lo que ha generado grandes expectativas. Por otra parte, también es útil frente al VHB motivo por el que se puede administrar a pacientes con coinfección por VHB y VIH⁴.

Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Son fármacos de reciente introducción en la práctica clínica, de los que están comercializados dos (nevirapina, efavirenz) y un tercero puede obtenerse por "uso compasivo" (delavirdina). Pueden administrarse combinados con ITIAN como terapia inicial de la infección VIH, como recambio o alternativa a los IP, sensiblemente más tóxicos (p. ej., para reversión de lipodistrofia o para simplificar el tratamiento y aumentar la adherencia) o unidos a IP en tratamientos de rescate de pacientes con múltiples resistencias frente a los antirretrovirales.

Toxicidades de los ITINN

La administración de nevirapina se asocia con el desarrollo de *rash* cutáneo y con alteración de las pruebas hepáticas, especialmente en aquellos coinfecados por los VHB o VHC⁵. El efavirenz se asocia con alteraciones del sistema nervioso central desde sueños intensamente vividos a cuadros psiquiátricos más graves en aquellos pacientes con historia psiquiátrica previa o antecedentes de toxicomanía. La delavirdina se asocia también con *rash* cutáneo.

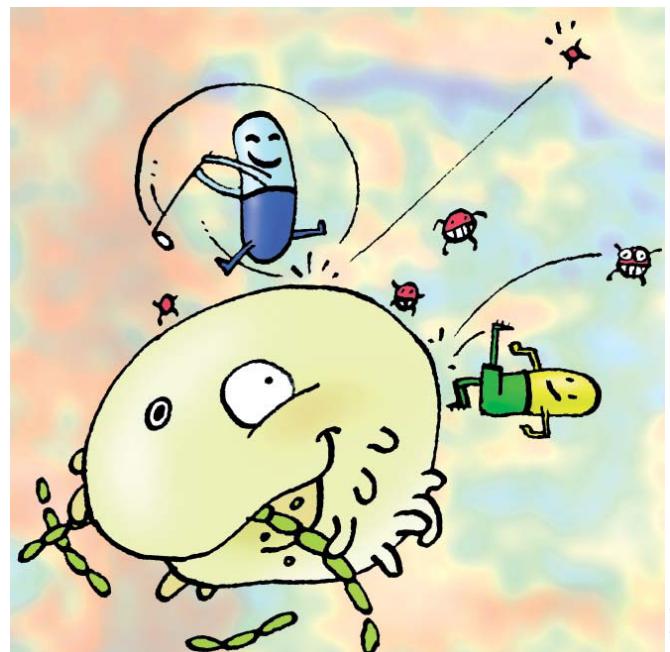
Inhibidores de proteasas (IP)

Su introducción en la práctica clínica ha revolucionado el tratamiento y la evolución de la infección VIH aunque

el elevado número de comprimidos y la aparición de toxicidades ha limitado la adherencia de los pacientes y enfriado algo las halagüeñas perspectivas iniciales. En la actualidad en España disponemos de seis IP y otros se han empleado en ensayos clínicos y están a punto de ser introducidos en la clínica (tipranavir, atazanavir). Pueden administrarse en el tratamiento inicial de la infección VIH, en tratamientos sucesivos y en pautas de rescate. El ritonavir, el primer IP introducido, se ha demostrado como un antirretroviral extraordinariamente potente y además, debido a su inhibición del citocromo CYP3A4, aumenta los niveles plasmáticos de otros IP (saquinavir, indinavir, lopinavir) cuando se administran de forma combinada. Esta interacción citocrómica también modifica los valores plasmáticos de otros fármacos (tuberculostáticos, antiepilepticos, psicofármacos, anticoagulantes antiarrítmicos) cuyas dosis deben ser modificadas.

Toxicidades de los IP

Todos los IP son inductores potenciales de lipodistrofia con modificación de la distribución de la grasa corporal, hiperlipemia y aumento de la resistencia insulínica, aunque también la pueden producir los ITIAN (estavudina fundamentalmente)^{6,7}. El ritonavir tiene mala tolerabilidad debido a su mal sabor (jarabe) y da náuseas y vómitos y parestesias periorales; el indinavir se ha asociado con cólicos nefríticos por cristalización del fármaco en las vías urinarias, y el nelfinavir produce diarrea. El amprenavir, saquinavir y lopinavir-ritonavir son aceptablemente tolerados con alguna toxicidad digestiva. Finalmente, todos los IP pueden elevar las pruebas hepáticas, especialmente el ritonavir y el saquinavir⁸.



Cuándo y con qué antirretrovirales debemos iniciar el tratamiento

Las recomendaciones sobre cuándo comenzar el tratamiento antirretroviral se han ido modificando con el paso de los años a medida que conocemos mejor las toxicidades de estos fármacos, y en la actualidad se tiende a iniciar el tratamiento antirretroviral cada vez más tarde y la filosofía del tratamiento ha pasado del “pega duro y cuanto antes” (*hit hard, hit early*) al “pega

duro pero de forma adecuada” (*hit hard, hit wisely*) (tabla 2). Habitualmente el tratamiento antirretroviral se suele comenzar con dos ITIAN más 1 IP, con 2 ITIAN más 1 ITINN o con 3 ITIAN, basándose en el grado previsible de adherencia del paciente al tratamiento considerando tanto el número de pastillas como su toxicidad y las posibles interacciones con otros fármacos (nevirapina y ritonavir interfieren con la metadona y todos los IP con la rifampicina)^{9,10} (tabla 3).

Tabla 2. Indicaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección crónica por el VIH

Categoría clínica	Nivel de células CD4+	ARN plasmático del VIH	Recomendación
Sintomático (sida sintomático)	Cualquiera	Cualquiera	Tratar siempre
Asintomático, sida	< 200/mm ³	Cualquiera	Tratar siempre
Asintomático	Entre 200 y 350/mm ³	Cualquiera	Ofrecer tratamiento
Asintomático	> 350/mm ³	> 55.000 copias/ml	Tratamiento cuestionado
Asintomático	> 350 /mm ³	< 55.000 copias/ml	Aplazar tratamiento y observar evolución

Modificada de Carpenter CJC, Cooper DA, Fischl MA, and the International AIDS Society-USA panel. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations. JAMA 2000;283:381-90.

Tabla 3. Pautas de tratamiento antirretroviral inicial

Regímenes recomendados	Ventajas	Desventajas
2 ITIAN + 1 IP	Experiencia prolongada	Muchas pastillas. Toxicidad a medio-largo plazo. Invalida nuevos tratamientos con NFV, pero no con otros IP
d4T + 3TC + NFV AZT + 3TC + NFV AZT + ddI + NFV d4T + ddI + NFV		
2 ITIAN + 1 ITINN (NVP/EFV)	Pocas pastillas. Permite reservar IP	Invalida nuevos tratamientos con ITINN
3 ITIAN: AZT + 3TC + ABC	Pocas pastillas. Permite reservar IP y ITINN	Puede invalidar nuevos tratamientos con ITIAN (mutación M184V)
1-2 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP	Potencia elevada	Toxicidad potencial. Invalida todas las alternativas futuras
1-2 ITIAN + 2 IP (FTV-RTV; IDV-RTV)	Potencia elevada. Mejora la dosificación de los IP	Muchas pastillas. Toxicidad a medio-largo plazo. Invalida alternativas futuras con IP

Modificada de Carpenter CJC, Cooper DA, Fischl MA, and the International AIDS Society-USA panel. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations. JAMA 2000;283:381-90.

Tabla 4. Pautas de tratamiento antirretroviral recomendadas en caso de fracaso virológico. Previamente al cambio terapéutico es aconsejable realizar un estudio de resistencias de la cepa VIH del paciente a los distintos antirretrovirales. Deben cambiarse, si es posible, todos los fármacos

Régimen inicial	Alternativa tras primer fallo	Alternativa tras segundo fallo	Alternativas en pacientes con múltiples fallos
2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + RTV + IP	2 ITIAN + 1 ITINN	Mega-TARGA
2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN + 2 IP	Mega-TARGA
3 ITIAN	2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + 1 IP	Mega-TARGA
1 ITIAN + 1 ITINN + 1 IP	2 ITIAN + 2 IP	Mega-TARGA	

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad. Modificada de Munsiff AV. The Antiretroviral Guide. 5th ed, July 2001.

Actitud ante un fracaso terapéutico. Tratamiento antirretroviral secuencial y terapias de rescate

En aquellos pacientes VIH tratados en los que no se consigue suprimir la replicación viral, o ésta repunta tras haber estado suprimida, no se incrementan o descienden tras un ascenso inicial los linfocitos CD4 y/o existe progresión clínica por desarrollar alguna infección oportunista asociada al VIH decimos que están en fracaso terapéutico y precisan modificación del tratamiento antirretroviral. En estos pacientes, además de asegurarnos de que siguen correctamente el tratamiento y que no existe ninguna interacción medicamentosa con otros fármacos que dificulte su farmacocinética, debemos realizar un estudio de resistencias para orientar el cambio terapéutico. En la tabla 4 se detallan las opciones terapéuticas secuenciales más habituales tras progresivos fracasos^{9,10}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

■■■ Epidemiología

1. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1302-6.
2. Brinkman K, Smeitink J, Romijn J, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside analogue-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy related lipodystrophy. *Lancet* 1999;354:1112-5. (revisión)
3. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717-23.
4. Ying C, DeClercq E, Neyts J. Lamivudine, adefovir, and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. *J Viral Hep* 2000;7:79-83. (sensibilidades in vitro en cultivos celulares).
5. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore DR. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
6. Carr A, Samaras K, Chisholm D, Cooper DA. Pathogenesis of HIV protease inhibitor-associated syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance. *Lancet* 1998;351:1881-3. (revisión)
7. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-9.
8. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
9. Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy in adults. *JAMA* 2000;283:381-90. (Recomendaciones sobre el tratamiento frente al VIH)
10. Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Consultado el 4 de febrero de 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>. (Revisión de conjunto del tratamiento antirretroviral)