

## Consideraciones en torno a la terapia antirretroviral

J. Sillero F. de Cañete

**L**a infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia última, el SIDA, representan en el momento actual un foco de máxima atención tanto en el plano médico como en el interés público general. No en vano la infección por VIH afecta ya a 10 millones de humanos y el síndrome de inmunodeficiencia es azote que agobia a no menos de un millón de pacientes. Y, por ende, los informes que se derivan de los congresos mundiales celebrados a su respecto distan mucho de ofrecer motivos para el optimismo.

Por eso, parece bueno dar una visión sintética de nuestro armamentario presente frente a la infección por este retrovirus y posibles vías de progreso futuro. Es algo que interesa a todos los médicos, desde el práctico general a cualquier especialista.

Conocemos hoy bastante bien, gracias a un esfuerzo investigador considerable, los principales pasos de la biología viral una vez que su inoculación al hombre ha tenido lugar (1). Y así, hay que contar con etapas sucesivas de penetración de la partícula infectante en la célula (linfocito CD4+, pero también otras estirpes celulares), pérdida de su cubierta y transcripción inversa de su RNA a un DNA bicatenario, capaz luego de integrarse en el DNA cromosomal del huésped, promoviendo desde allí la transcripción de RNA vírico, que luego de su traslación va a convertirse en partícula viral completa, que protruye en la membrana celular y finalmente se libera... a la búsqueda de nuevas células, eventualmente agrupadas en sincitios. Al menos en teoría, los pasos más críticos de esta biología viral intracelular puede ser interferidos terapéuticamente (1):

- a) La fusión del VIH con la membrana celular puede ser contenida por el empleo de análogos del receptor CD4, anticuerpos anti-VIH y vacunas.
- b) El paso fundamental de la transcripción inversa puede impedirse mediante análogos nucleosídicos (zidovudina y otros) y no nucleósidos.
- c) Puede obstaculizarse la integración del DNA resultante en el dispositivo cromosomal del huésped, mediante inhibidores de la integrasa.
- d) Cabe oponerse a la transcripción con inhibidores de la proteína Tat.
- e) Es dable el uso de terapias que se oponen a la formación final del virión infectante, principalmente por acción bloqueante sobre la proteinasa.
- f) Una competencia para la protrusión y suelta del virus se intenta

conseguir mediante interferones, anticuerpos anti-VIH y linfocitos citotóxicos equipados especialmente.

En nuestra breve referencia, haremos mención de la medicación antirreversotranscriptasa —ya en uso— y a las posibilidades de los anti-Tat y anti-proteasas, concluyendo con alguna consideración sobre la terapia de combinación.

A) Todos estamos hoy de acuerdo en la efectividad de zidovudina frente al VIH, importante aunque limitada. El primer ensayo con AZT en pacientes afectados de enfermedad VIH avanzada, realizado en 1985, hubo de ser suspendido cuando después de 7 meses se demostró una clara ventaja en punto a supervivencia a favor de los tratados en el fármaco (2). Menos de un año después, se produjo su aprobación por la FDA para aplicación clínica.

En su mecanismo de acción, hay que contar con la capacidad de zidovudina en forma de trifosfato para incorporarse al ácido nucleico en vías de formación, compitiendo con el trifosfato de timidina; inhibe además —actuando como monofosfato— en forma directa la reversotranscriptasa de TEMIN.

Las consecuencias de su aplicación al paciente con infección VIH avanzada son obvias:

- mejoría del estado general (peso, capacidad física, etc.);
- reducción de la incidencia de infecciones oportunistas;
- incremento del recuento de células CD4+;
- disminución de la carga viral y de la antigenemia p24;
- aumento significativo de la supervivencia.

En lo que hay menos coincidencia es en el momento en que su aplicación resulta más ventajosa (3). Bien sabido es que en principio zidovudina se empleaba en el paciente con SIDA o complejo relacionado exclusivamente, aunque la experiencia ulterior se ha mostrado en general favorable a una utilización más precoz.

En este sentido se inscribe el estudio del AIDS Clinical Trials Group (ACTG 019), iniciado en 1987 y que dos años más tarde publicaba sus primeros resultados (4), en los que se hacía explícito el retraso en la progresión de la enfermedad entre pacientes que recibían AZT (incluso a dosis bajas: 500 mg. diarios) desde que su nivel de linfocitos CD4+ descende por bajo de  $500 \times \text{mm}^3$ . La «regla de los 500» ha sido ampliamente aceptada, aunque ello significa una multiplicación por 10 del número de sujetos que deben someterse a tratamiento con zidovudina. Justamente ahora ha sido completado el estudio ACTG 019, confirmándose las conclusiones previas (5). El tratamiento precoz ofrece las siguientes ventajas:

- ataque a la infección en una fase de aparente quiescencia, en la que sin embargo se ha demostrado una real replicación viral en linfocitos y macrófagos (6);
- mejor tolerancia a la medicación, presentándose anemia o neutropenia severas sólo en 2-3% de los tratados, frente a un 25% cuando se usa en fases avanzadas;
- una aparición de resistencias del virus a más largo plazo, del

orden de 24 meses frente a los 6-18 de la terapia ulterior;  
— un neto retraso en la evolución hacia la fase final sintomática del proceso;

— posiblemente, un aumento en el tiempo de supervivencia (si bien hay quien opina que tras la dilación en la fase final, esta última una vez alcanzada se consume con rapidez).

En este mismo sentido deponen un estudio recientemente publicado en *New England*, el correspondiente al European-Australian Collaborative Group (7). Comenzado en 1988 con dosis de 500 mg. dos veces al día, se aplicó a pacientes con un promedio de células CD4+ a la entrada de  $650 \times \text{mm}^3$ . Y aunque en el interludio ha surgido la nota discordante del ensayo anglo-francés Concorde (8), que niega ventajas al tratamiento precoz, es lo cierto que la tendencia actual se orienta a una iniciación de la medicación cada vez más pronta, acaso desde el momento mismo del diagnóstico inmunológico o virológico de la infección VIH.

Otro punto de discusión es el papel que debe asignarse a otros nucleósidos análogos, de los que hay dos en uso: didanosina (ddI) y zalcitabina (ddC). Hasta ahora, didanosina se ha empleado fundamentalmente en dos situaciones (9): fracaso o agotamiento de la acción de AZT (ya que no existen resistencias cruzadas entre ambos fármacos), y acciones colaterales indeseables, especialmente una condición hematológica adversa (porque ddI tiene efectos secundarios distintos: neuropatía, pancreatitis). Dosis: 200 mg. cada 12 h.

Por su parte, zalcitabina ha sido autorizada para tratamiento combinado con zidovudina, en pacientes con 300 células CD4+  $\times \text{mm}^3$  o menos, en los que AZT aisladamente no había evitado un progresivo deterioro (10).

B) La proteína Tat, un producto genético específico proviral, se enlaza a un producto Tar del RNA vírico, permitiendo así la transcripción (11). En ausencia de la interacción Tat-Tar no se forman proteínas virales y la partícula vírica no puede ser completada.

Hay algunos derivados relacionados a las benzodiazepinas que han mostrado, al menos *in vitro*, un claro antagonismo con la función Tat (12). El análogo mejor tolerado, Ro24-7429, se encuentra aún en ensayos de fase I en USA.

C) La proteasa (una aspartil-proteinasa análoga a la renina) del VIH es esencial para el procesamiento del core viral y prótidos polimerizantes, a fin de completar el virión infectante; ello se consigue por escisión de un precursor poliproteico Gag-Pol (13).

Cuando la proteasa es inhibida o mutada, se producen partículas virales no infectantes, con características de inmadurez y muy limitada capacidad de reversotranscriptasa.

Uno de esos varios inhibidores, el Ro31-8959, ha sido ya estudiado *in vitro* y está siendo sometido a ensayo clínico (14). Se ha demostrado potente inhibidor de la proteasa tanto del VIH-1 como del VIH-2, sin influencia en cambio sobre otras proteinasas del huésped (renina, pepsina, catepsina, etc.).

D) El porvenir puede ir, además de al descubrimiento de fármacos de mayor potencia, hacia el uso de terapias de combinación. De este modo, pueden eludirse problemas de resistencias virales y de toxicidad determinada por dosis muy elevadas. Los puntos de impacto sobre el virus pueden diversificarse, e incluso los objetivos celulares en los que la infección asienta.

Ya hemos anticipado algo acerca del uso combinado de nucleósidos análogos (zidovudina + zalcitabina (15) y también zidovudina + didanosina) (16). Podemos ahora añadir la utilización de estos fármacos en asociación a interferón alfa (capaz de inhibir la replicación de VIH-1 y actuar sinérgicamente con zidovudina) (17), así como el empleo conjunto de AZT e inhibidores de la proteasa o combinaciones con inmunoterapia del tipo interleukina 2 (18).

El futuro nos dirá si estas vías de investigación (y otras omitidas en gracia a la brevedad) nos permitirán alcanzar el desideratum terapéutico de la erradicación definitiva de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

## Referencias bibliográficas

1. HIRSCH, M. S.; D'AQUILA, R. T.: «Therapy for human immunodeficiency virus infection». *N. Engl. J. Med.* 1993. 328:1686-95.
2. FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; GRIECO, M. H., et al.: «The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial». *N. Engl. J. Med.* 1987. 317:185-91.
3. BARLETT, J. G.: «Zidovudine now or later?». *N. Engl. J. Med.* 1993. 329:351-2.
4. VOLBERDING, P. A.; LAGAKOS, S. W.; KOCH, M. A., et al.: «Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500-CD4+ cells per cubic millimeter». *N. Engl. J. Med.* 1988. 322:941-9.
5. VOLBERDING, P. A.; LAGAKOS, S. W.; GRIMES, J. M.; STEIN, D. S.; ACGT 019 STUDY TEAM: «The effect of disease stage on the duration of zidovudine's effects». Presented at the *Ninth International Conference on AIDS*. Berlin, Germany. June. 6-11-1993.
6. PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; DEMAREST, J. F., et al.: «HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease». *Nature*. 1993. 362:355-8.
7. COOPER, D. A.; GATELL, J. M.; KROON, S., et al.: «Zidovudine in persons with asymptomatic infection and CD4+ counts greater than 400 per cubic millimeter». *N. Engl. J. Med.* 1993. 329:297-303.
8. ABOULKER, J. P.; SWART, A. M.: «Preliminary analysis of the Concorde trial». *Lancet*. 1993. 341:889-90.
9. LAMBERT, J. S.; SEIDLIN, M.; REICHMAN, R. C., et al.: «2', 3'-dideoxynoside (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: a Phase I trial». *N. Engl. J. Med.* 1990. 322:1333-40.
10. FISCHL, M.; COLLIER, A.; STANLEY, K., et al.: «The safety and efficacy of zidovudine (ZDV) and zalcitabine (DDC) or DDC alone versus ZDV». Presented at the *Ninth International Conference on AIDS*. Berlin, Germany. June. 6-11-1993.
11. MARCINIAK, R. A.; CALNAN, B. J.; FRANKEL, A. D.; SHARP, Pa.: «HIV-1 Tat protein trans-activates transcription in vitro». *Cell*. 1990. 63:791-82.
12. HSU, M-C; SCHUTT, A. D.; HOLLYM, et al.: «Inhibition of replication in acute and chronic infections in vitro by a tat antagonist». *Science*. 1991. 254:1799-802.
13. WEBER, I. T.; MILLER, M.; JAKÓLSKI, M., et al.: «Molecular modeling of the HVI-1 protease and its substrate binding site». *Science*. 1989. 243:928-31.
14. CRAIG, J. C.; DUNCAN, I. B.; HOCKLEY, D., et al.: «Antiviral properties of Ro31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase». *Antiviral Res.* 199. 16:295-305.
15. MENG, T-C.; FISCHL, M. A.; BOOTA, A. M., et al.: «Combination therapy with zidovudine and dideoxycytidine in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: a phase III study». *Ann. Intern. Med.* 1992. 116:13-20.
16. JOHNSON, V. A.; MERRILL, D. P.; VIDELER, J. A., et al.: «Two-drugs combinations of zidovudine, didanosine and recombinant interferon alpha A inhibit replication of zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type I synergistically in vitro». *J. Infect. Dis.* 1991. 164:646-55.
17. HARTSHORN, K. L.; VOGTH, M. W.; CHOU, T. C., et al.: «Synergistic inhibition of human immunodeficiency virus in vitro by azidothymidine and recombinant alpha interferon». *Antimicrob. Agents. Chemoter.* 1987. 31:168-72.
18. MAZZULLI, T.; HIRSCH, M. S.: «Combination therapy for HIV-1 infection». In: Mills, J. and Corey, L., eds. *New directions in antiviral therapy*. N. York. Elsevier. 1992. 385-416.