

# ASPECTOS MÉDICOS

## Papel de los Inhibidores de la Proteasa en la Terapéutica actual antirretrovírica

Moderadores: *Rafael Nájera Morrondo y José Domingo Pedreira Andrade*

### Perspectivas del tratamiento antirretrovírico.

**J.M. González Lahoz**

*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.*

#### RESUMEN

**Actualmente se conoce que la replicación vírica es continua y elevada durante todas las fases de la infección. Cada día se renueva un 30% de la carga vírica. La consecuencia final de esta lucha es el agotamiento del sistema inmune y el desarrollo de la enfermedad conocida como SIDA.**

**La alta replicación del VIH provoca la aparición de mutaciones y con ello una rápida aparición de resistencias a fármacos. Las principales ventajas teóricas derivadas del uso de la terapia combinada son:**

**a) Prevenir el desarrollo de resistencias b) Reducir la toxicidad de los fármacos c) Conseguir un efecto sinérgico de la actividad antirretrovírica**

Los conocimientos que teníamos sobre la patogenia de la infección por VIH, cuando comenzó a utilizarse la terapia antirretrovírica, sugerían que en los estadios iniciales de esta infección existía una escasa replicación vírica y, por tanto, una reducida carga vírica, que correspondía a la fase de latencia clínica que tienen los pacientes con VIH. Sin embargo, actualmente se conoce que la replicación vírica es continua y elevada durante todas las fases de la infección produciendo diariamente entre 100 y 1.000 millones de nuevos viriones, lo que obliga al sistema inmunológico a producir, también diariamente, unos 2.000 millones de linfocitos T-CD4+; esto significa que cada día se renueva un 30% de la carga vírica, y que cada día se regeneran por completo los linfocitos T-CD4+ circulantes<sup>12</sup>. La consecuencia final de esta lucha es el agotamiento del sistema inmune y el desarrollo de la enfermedad conocida como SIDA.

Otra consecuencia de la alta replicación del VIH es que el propio virus, por

su rápida cinética de recambio. Comete errores genéticos que provocan la aparición de mutaciones y con ello una rápida aparición de resistencias a fármacos incluso sin haber tenido contacto previo con ellos, es decir, resistencia natural que ha sido descrita por Nájera et al<sup>3</sup> para zidovudina- (ZDV), dideoxicitidina (DDC), estavudina (D4T) y nevirapina.

El ciclo de replicación del VIH-1 puede ser dividido en dos fases distintas, tomando como referencia la integración del ADN provírico en el genoma de la célula diana, el linfocito T-CD4+. En la primera fase existen dos objetivos de la terapia antirretrovírica; el primero es impedir la unión de la glicoproteína gp120 al receptor CD4 de la membrana celular; el segundo, la inhibición de la transcriptasa inversa (RT) del virus, una enzima que cataliza la conversión del ARN vírico en cADN el cual, posteriormente, pasa al núcleo celular donde queda incorporado como provirus. En esta situación puede permanecer latente, a la espera de

TABLA I  
 •Lugares de acción de los principales agentes antirretrovirales

Penetración	Citoplasma Transcriptasa inversa	Núcleo Integración (provirus)	Citoplasma Traducción	Citoplasma Ensamblaje
	Análogos de nucleósidos	Inhibidores del <i>tat</i>	Inhibidores de la proteasa	Interferones
Polisacáridos sulfatados AL-721 CD4sr	Zidovudina Didanosina Zalcitabina Stavudina Lamivudina	RO 24-7429 Oligómeros ARN antisentido	Saquinavir Indinavir Ritonavir	Interferón-alfa
	ITINN TIBO derivados Fármacos L BHAP Alfa-APA Diarilsulfonas		Inhibidores de la glucosidasa Catanospermina BuDNJ	

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

BuDNJ: N-butilcitosinodifuridina.

Tomada de González Lahoz J, Nájera I, Gatell JM. Tratamiento antirretrovirico. En: Soriano V, González Lahoz J. Manual del SIDA. Barcelona: Fundación Wellcome; Labor, (Eds.) 1994; 245-275.

que un estímulo adecuado desencadena la producción de partículas víricas. Esta es la segunda fase del ciclo vital del VIH-1, también denominada replicativa o post-integración. De forma esquemática, el ADN provirico se transcribe en ARN mensajero (mARN), que es transportado al citoplasma celular, donde se produce la síntesis de las proteínas víricas precursoras, que son posteriormente fragmentadas, por acción de proteasas, en las proteínas definitivas del virus. El correcto ensamblaje de éstas y, finalmente, la liberación de viriones, aprovechando parte de la membrana celular, pone fin al ciclo replicativo. Los fármacos antirretroviricos pueden actuar sobre diferentes puntos de esta secuencia de acontecimientos, tal como se señala en la figura 1 y en la tabla I.

La monoterapia ha demostrado tener una eficiencia limitada en el tiempo, relacionada sobre todo, aunque no únicamente, con la aparición de resis-

tencias por parte del VIH a los fármacos antirretroviricos, que sucede rápidamente en los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (2 a 4 semanas) y en los inhibidores de la proteasa (12 a 24 semanas), presentando además, en ambos grupos, resistencia cruzada entre ellos, lo que hace que no puedan ser utilizados a nivel de monoterapia. Afortunadamente en los inhibidores de la transcriptasa inversa derivados de los nucleósidos como ZDV, didanosina (DDI), DDC, D4T, etc., la aparición de esta resistencia es más tardía, calculándose que tiene expresión clínica en el individuo con la enfermedad desarrollada a partir de los 12 meses de tratamiento, y en el individuo asintomático después de 18-24 meses de terapia.

Otros factores que influyen en la disminución de la eficacia de la monoterapia son la aparición de cepas de VIH formadoras de sincitios, el descenso de linfocitos T- CD4+ y el desarrollo de SIDA.

La utilización de varios fármacos con actividad frente al VIH-1 puede ser una estrategia idónea para corregir la aparente efectividad parcial de la monoterapia. Las combinaciones terapéuticas pueden proporcionar un efecto complementario y sinérgico para controlar la replicación del VIH-1. Hipotéticamente, la combinación ideal es de fármacos antirretroviricos con diferente mecanismo de acción y/o distinta toxicidad. Alternativamente, un antirretrovirico puede asociarse a un agente inmunomodulador.

Las principales ventajas teóricas derivadas del uso de la terapia combinada son: a) prevenir el desarrollo de resistencias, b) reducir la toxicidad de los fármacos y c) conseguir un efecto sinérgico de la actividad antirretrovirica<sup>1</sup>. Desde el punto de vista de la combinación de fármacos antirretroviricos es importante conocer que no existe resistencia cruzada entre ellos.

La reducción de la toxicidad se logra

mediante la administración de dosis más reducidas de fármacos que tienen un diferente espectro de toxicidad<sup>1</sup>.

El efecto sinérgico se obtiene utilizando fármacos que actúan sobre diferentes fases del ciclo del VIH-1. Debe recordarse que los análogos de los didesoxinucleósidos, a pesar de actuar sobre la misma diana, la transcriptasa inversa, en la práctica se comportan como fármacos independientes y pueden ser administrados conjuntamente en terapia combinada, porque, para alcanzar su forma activa trifosforilada son metabolizados en el citoplasma celular por diferentes enzimas y, además, sus lugares de unión a la RT son diferentes. Tan solo algunos productos no proporcionan un efecto sinérgico frente al VIH-1, como ocurre con la ZDV y el D4T, que utilizan la misma enzima (la timidín-quinasa) para su fosforilación, la cual tiene mayor afinidad por la ZDV. Por ello, sólo la terapia combinada de tipo alternativo es racional con ZDV y D4T.

La combinación terapéutica con mayor sinergismo sería la formada por un fármaco que actuará en la primera parte del ciclo vital del VIH-1 (antes de la integración del ADN provírico al genoma celular) y otro cuya acción se desarrollara en la fase postranscripcional como, por ejemplo, un inhibidor de la proteasa. Los resultados, últimamente publicados, de ensayos clínicos que combinan análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con inhibidores de proteasa, han provocado disminución de la carga vírica en cifras superiores a 2 log., lo que hace pensar que podremos disponer de terapias antirretrovíricas más efectivas para la infección en un corto espacio de tiempo.

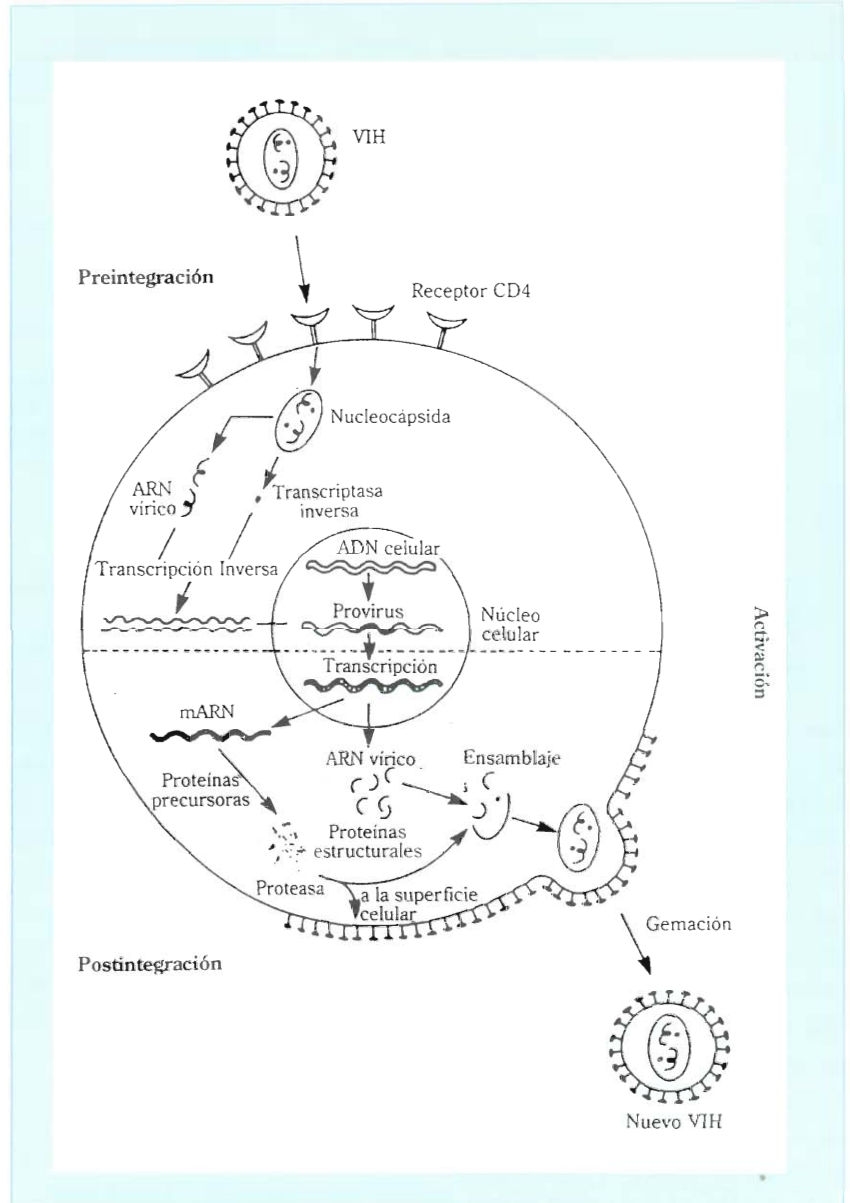


Fig 1. Ciclo vital del VIH-1 y lugares de acción de los principales antivíricos. Tomada de González Lahoz J, Nájera I, Gatell JM. Tratamiento antirretrovírico. En: Soriano-González Lahoz J. Manual del SIDA. Barcelona: Fundación Wellcome; Lahoz (Ed.) '1994; 245-275.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wei X, Ghosh S, Taylor M, et al. Viral dynamics in HIV type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117-122.
2. Ho D, Neumann A, Pereison A, Chen W, Leonard J, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HPV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123-128.

3. Nájera I, Richman DD, Olivares I, Rojas JM, Peinado MA, Peruchom, et al. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of Human Inmunodeficiency Virus Type 1 isolates. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1994; 10: 1.479-1.488.
4. González-Lahoz JM, Soriano V. Terapia combinada frente al HIV-1. *Med Clin (Barc)* 1993; 101:616618.