

I nhibidores de la Proteasa para el tratamiento antirretrovírico

J.M. Gatell i Artigas.

Hospital Clínic Provincial, Barcelona.

RESUMEN

Tres son los fármacos que se conocen como «inhibidores de la proteasa»: saquinavir, ritonavir e indinavir. Varios más están en diferentes fases de investigación. La resistencia no es necesariamente cruzada entre los inhibidores de la proteasa, se utilizan en combinación o de forma secuencial.

Con indinavir se han logrado reducciones muy importantes de la carga vírica (combinado con ZDV más 3TC o DDI) que se traducen en una mejoría inmunológica media razonable. Los inhibidores de la proteasa son un grupo de fármacos indispensables en las combinaciones de antirretrovíricos.

La replicación del VIH-1 comporta la síntesis de proteínas estructurales, parte de las cuales se sintetizan como una cadena larga que debe «ser cortada». Esta función la realiza una enzima vírica (una proteasa), que puede ser inhibida y ello se ha logrado mediante «moléculas de diseño» que al unirse al centro catalítico de la proteasa, bloquean su actividad.

Globalmente, estos fármacos se conocen como «inhibidores de la proteasa» y los tres que están en una fase de desarrollo más avanzado son saquinavir (ya comercializado en EE.UU.), ritonavir e indinavir. Varios más están en diferentes fases de investigación. Su potencia intrínseca es muy elevada (inhiben la replicación vírica a concentraciones nanomolares y actúan de forma sinérgica o aditiva con la mayoría de los antirretrovíricos), su farmacocinética es muy variable (biodisponibilidad oral, unión proteica, interacciones entre sí o con otros medicamentos que utilizan la misma vía para su catabolismo en el hígado, penetración en líquido cefalorraquídeo) y la tolerancia en general es buena. La rapidez con que se seleccionan mutantes resistentes es también variable. Suele depender de la dosis administrada y de si se administra o no en combinación con otros fármacos, y de la duración del tratamiento. Parece codificada por un cúmulo de mutaciones relativamente inespecífico, aunque para el caso del saquinavir se han descrito mutaciones más específicas. La resistencia no es necesariamente cruzada entre los inhibidores de la

proteasa por lo que es concebible utilizarlos en combinación o de forma secuencial.

Con el saquinavir, sobre todo cuando se combina con zidovudina (ZDV) o con ZDV+DDC se ha descrito también una buena respuesta vírica e inmunológica y se están realizando estudios encaminados a demostrar su eficacia sobre la progresión clínica y sobre la supervivencia. El problema de su baja absorción oral puede paliarse aumentando la dosis o mejorando la formulación galénica. Con el ritonavir se ha descrito un aumento de la supervivencia en pacientes avanzados cuando este medicamento se añade al tratamiento de base. Para el caso concreto del indinavir, se han logrado reducciones muy importantes de la carga vírica (cuando se combina con ZDV más 3TC o DDI) que se traducen en una mejoría inmunológica media razonable (más de 100 linfocitos CD4+/mm³). Su absorción oral es buena y la tolerancia razonable (se han descrito casos esporádicos de litiasis renal y puede haber un aumento moderado y reversible de la bilirrubinemia).

En resumen, se trata de un grupo de fármacos que pasarán rápidamente a ocupar un lugar indispensable en las combinaciones de antirretrovíricos como tratamiento inicial y como alternativas en pacientes pretratados. Sus características diferenciales son lo suficientemente importantes como para que más de uno tenga cabida en el arsenal de medicamentos antirretrovíricos.