

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Antirretrovirales

Dras. Adelina Braselli¹, Mariela Mansilla²

Resumen

Aunque no hay tratamiento curativo para la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los antirretrovirales son efectivos en cuanto a mejorar la calidad de vida, disminuyendo la frecuencia de infecciones oportunistas. Hay total acuerdo en indicarlos a aquellos pacientes en estadio SIDA, o severamente inmunodeprimidos. Se aconseja también su administración temprana cuando la población de linfocitos T4 está en ≤ 500 elementos/mm³, aunque los distintos grupos de estudio polemizan entre darlos a todos los infectados que alcancen ese nivel de linfocitos, independientemente de que sean sintomáticos o no, o esperar a que además tengan algún síntoma indicativo de la progresión al SIDA. Zidovudina continúa siendo la medicación de primera línea, reservándose zalcitabina y didanosina para cuando se manifiesten efectos de intolerancia, toxicidad o fracaso ante la primera.

Palabras clave: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida—terapia

HTLV III

Zidovudina

Zalcitabina

Didanosina

Tratamiento de la infección por VIH

El tratamiento de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) debe estar dirigido hacia varios aspectos de la enfermedad: contra el propio virus, las enfermedades oportunistas activas y la profilaxis del desarrollo de las mismas. Además como en toda otra enfermedad crónica, progresiva y grave, debe prestarse atención a las medidas generales higiénico-dietéticas y de rehabilitación.

En la presente revisión se hará referencia únicamente a las diferentes posibilidades del tratamiento específico

antirretroviral en adultos. Algunas drogas ya han sido suficientemente probadas y aprobadas para su uso por la FDA (Food and Drugs Administration), en cambio otras aún se encuentran en período de pruebas.

Tratamiento antirretroviral

Todavía no existe una terapia efectiva contra el VIH ya que ninguno de los fármacos disponibles puede erradicar la infección.

La eficacia del tratamiento antirretroviral se ve dificultada por varias razones:

- la incorporación del material genético infectante en el genoma de la célula huésped;
- las mutaciones genéticas virales espontáneas;
- la acción virostática de los fármacos en uso;
- su potencial efecto tóxico;
- la selección de cepas resistentes después de un período variable de su administración.

1. Profesora de Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina.

2. Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas

Correspondencia: Dra. A. Braselli: Uruguay 2125 apto. 702. Montevideo.

Recibido: 15/8/94

Aceptado: 26/8/94

Sería ventajoso el empleo combinado de fármacos que actúen a distintos niveles de la replicación viral, tengan acción sinérgica, escasa toxicidad y sean de fácil administración.

La asociación sinérgica de varios medicamentos permitiría reducir la dosis de cada uno y por tanto su toxicidad.

Disminuiría también el riesgo de emergencia de cepas resistentes.

Los medicamentos que habitualmente se administran son los análogos nucleósidos que actúan como inhibidores competitivos de la enzima viral transcriptasa inversa. Esta enzima es indispensable para la replicación de los retrovirus ya que permite la síntesis del ADN proviral a partir del ARN viral genómico, etapa indispensable para que el ADN proviral gane el núcleo de la célula para integrarse a su genoma (figura 1).

En nuestro medio se dispone de 3 análogos nucleósidos: Zidovudina, Zalcitabina y Didanosina.

Zidovudina o AZT

La zidovudina o azidothymidine (AZT) fue el primer antirretroviral comercializado, en 1987. Su nombre químico es 3'-azido-3' desoxitimidina.

AZT se absorbe bien a líquido cefalorraquídeo donde se obtienen niveles de alrededor de 50% del plasmático.

El AZT es el medicamento de primera línea para los infectados VIH con descenso del nivel de linfocitos T4 a cifras de 500/mm³ o menos.

En 1986 se realizó un primer ensayo doble ciego de AZT contra placebo, en pacientes en estado avanzado de la infección VIH, la mayoría de los cuales tenían niveles de T4 menores de 200/mm³. El mismo indicó que el fármaco podía prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de la misma⁽¹⁾. Sobre esta base se autorizó, a partir de 1987, su administración a los enfermos en etapas avanzadas de esa infección.

A partir de ello surgieron 2 interrogantes: 1) cuál era la oportunidad para iniciar el tratamiento y 2) cuál era la dosis adecuada en relación al binomio beneficio/riesgo. Con este fin en el mismo año se emprendieron en Estados Unidos otros 2 ensayos terapéuticos: uno con pacientes infectados VIH poco sintomáticos y niveles de linfocitos T4 por encima de 200/mm³, a los que se les administró 200 mg cada 6 horas⁽²⁾, y otro con infectados asintomáticos que recibieron 300 mg cada 5 horas o 100 mg cada 5 horas⁽³⁾. De ambos ensayos se pudo concluir que el AZT prescrito precozmente, en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con menos de 500 CD4/mm³, era capaz de reducir el riesgo de progresión de la infección a etapas más avanzadas en los lapsos de 15 y 12 meses respectivamente, durante los cuales se llevaron a

cabo ambos ensayos. La interrupción de los estudios no permitió sacar conclusiones respecto a la prolongación o no de la sobrevida. En esos años aún no se realizaba en forma sistemática la profilaxis de la pneumocistosis que representaba la infección oportunista más frecuente.

En 1990, National Institutes of Health (NIH) recomendó AZT para todos los individuos infectados VIH con niveles de T4 menores de 500/mm³⁽⁴⁾.

Sin embargo en diversos estudios se obtuvieron resultados contradictorios. En uno en que el tratamiento se prolongó término medio 21 meses, se vio que durante el segundo año aumentó la mortalidad en el grupo tratado, lo que podría ser atribuido a una disminución de la eficacia del medicamento⁽⁵⁾. En otros ensayos comparando la eficacia del inicio precoz y tardío del tratamiento se observó que el retardo en su inicio se asociaba a un mayor nivel de progresión a enfermedad⁽⁶⁾.

Nadie cuestiona la eficacia de la zidovudina en enfermos sintomáticos. Pero la observación de la transitoriedad de las ventajas que ofrece el tratamiento precoz en personas asintomáticas motiva la discusión en cuanto a cuál es el mejor momento para iniciar la administración del AZT.

Los que están a favor de un inicio precoz argumentan: a) el interés teórico de emplear un antiviral cuando la carga viral y el número de células infectadas es aún escaso; b) como consecuencia de lo anterior habría menos riesgo de que se seleccionen mutantes resistentes bajo tratamiento; c) el descenso aparentemente más lento de CD4; d) el interés de beneficiar con el AZT cuando la calidad de vida es aún satisfactoria.

Las incertidumbres relativas de una prescripción precoz sistemática se basan en: a) la eficacia transitoria del AZT cuando se administra tempranamente; b) el riesgo potencial de seleccionar cepas resistentes; c) los efectos nocivos que pueda tener un tratamiento muy prolongado⁽⁷⁾.

En 1988 el grupo de estudio CONCORDE diseñó un ensayo randomizado, doble ciego de zidovudina contra placebo, donde se comparan los resultados del tratamiento con AZT iniciado precozmente (etapa asintomática) y diferido a la aparición de síntomas (estadios III y IV) para conocer la relación beneficio/riesgo del tratamiento precoz. Las conclusiones fueron expuestas durante la IX Conferencia Internacional sobre SIDA realizada en Berlín en junio de 1993. Luego de 3 años de tratamiento vieron que la sobrevida y la progresión al SIDA fueron similares en ambos grupos. Sin embargo en un corte hecho luego del primer año de iniciado el mismo, la progresión a formas sintomáticas fue menor en los sometidos a tratamiento temprano. Los valores de T4 se mantuvieron más elevados durante los 3 años en aquellos que se inició

más precozmente el tratamiento, sin que este dato se correlacionara con la evolución clínica y la sobrevida.

Estos resultados motivaron la polémica que llevara a cabo el grupo anglo-francés CONCORDE con relación a cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento con AZT en los infectados VIH asintomáticos, y concluyeron que: 1) no existe fundamento para el inicio precoz de AZT en personas asintomáticas pues no se logra prolongar la sobrevida ni la progresión al SIDA; 2) el recuento de T4 tiene un valor relativo para monitorear la eficacia del tratamiento antirretroviral⁽⁷⁾.

Fischl y col.⁽⁸⁾ en un estudio comparativo de dosis altas de 1.500 mg/día y bajas de 600 mg/día de AZT, en pacientes con SIDA, establecieron que son igualmente efectivas, y mucho menos tóxicas las segundas.

Para evaluar la eficacia, riesgo y tolerancia que podía tener el AZT administrado en embarazadas para prevenir la transmisión fetal, se efectuó un estudio multicéntrico doble ciego contra placebo. El análisis de 478 mujeres embarazadas reveló un nivel de transmisión de 8.3% cuando la madre y luego el niño recibieron AZT, en comparación con 25.5% cuando no lo recibieron. La tolerancia fue buena en ambos, observándose en el corto período de seguimiento, sólo una anemia moderada y reversible en algunos niños⁽⁹⁾. Este es el único trabajo de grandes poblaciones conocido hasta la fecha, requiriendo seguimiento más prolongado y otros ensayos para sacar conclusiones válidas que permitan sistematizar su uso.

Indicaciones de AZT

1. En todo paciente en estadio SIDA diagnosticado por enfermedad marcadora o niveles de linfocitos T4 < 200/mm³.
2. Los americanos proponen administrarlo a todas las personas infectadas VIH, sintomáticas o no, con valores de linfocitos T4 ≤ 500/mm³ comprobados por 2 exámenes realizados con una semana de intervalo. La propuesta francesa aprobada por el conjunto de la Comunidad Europea es la de no administrar sistemáticamente AZT a todos los infectados VIH que tengan < 500 T4/mm³, sino sólo a aquellos que además posean marcadores que permitan predecir una evolución rápida al SIDA. Para ello deben tomarse en cuenta algunos síntomas y signos tales como: pérdida de peso, diarrea o fiebre inexplicadas de más de 1 mes, muguet oral, leucoplasia vellosa, descenso rápido del valor de T4, presencia de antigenemia p24, elevación de beta-2-microglobulina⁽⁷⁾.
3. En el púrpura trombocitopénico relacionado con la infección VIH.

Dosis

La dosis recomendada es entre 300 y 600 mg/día, fracc-

cionados en 3 o 4 tomas. Se aconsejan dosis más altas en el púrpura trombocitopénico y en la encefalopatía relacionada con el VIH, las que deben ajustarse según tolerancia y toxicidad.

La presentación comercial es en comprimidos de 100 mg., jarabe de uso pediátrico y frascos ampollas.

Toxicidad y efectos adversos

El efecto tóxico más frecuente es la depresión medular. Por eso para iniciar el tratamiento se requieren valores de hemoglobina de ≥ 9.5 g/dl, ≥ 1.000 granulocitos/mm³, y ≥ 75.000 plaquetas/mm³. Cuando dichos valores descienden a ≤ 7 g/dl de hemoglobina, ≤ 700/mm³ granulocitos y ≤ 25.000 plaquetas/mm³, el fármaco debe ser discontinuado (figura 3).

Otros efectos indeseables son: náuseas, cefaleas, fiebre, mialgias, rash cutáneo, excitación, insomnio, confusión, astenia. Luego de un tratamiento prolongado pueden observarse miopatías⁽¹⁰⁾.

El paciente debe ser controlado mediante la realización de hemogramas que se solicitarán antes de iniciar el tratamiento, a las 2 semanas de su comienzo y luego mensualmente durante los 3 primeros meses. Si los valores hematimétricos se mantienen estables, los hemogramas se repetirán cada 3 o 6 meses (figura 2). Hasta que los T4 no caigan por debajo de 300/mm³ no es necesario tomar otras medidas de tratamiento antiviral (figura 3). Cuando los niveles de T4 llegan a 200/mm³ se iniciará la profilaxis para pneumocistosis.

Si el fármaco fue discontinuado por sus efectos tóxicos medulares, las opciones son:

1. Reiniciar con menos dosis después de la recuperación medular.
2. Cambiar por ddI.
3. Asociar transfusiones sanguíneas.
4. Agregar G-CSF o GM-CSF o eritropoyetina (rEPO) o ambos.

Parámetros para valorar la eficacia del tratamiento

- A. Clínicos: aumento de peso y ausencia de complicaciones oportunistas.
- B. Inmunológicos: aumento en el recuento de células CD4.
- C. Serológicos: disminución de los niveles de antígeno p24 en suero.

Resistencia

Cuando AZT se administra por un tiempo prolongado se observa una pérdida de su eficacia y la aparición de resistencia viral.

Actualmente hay en el comercio otros análogos nucleosídicos que se usan como fármacos de alternativa en

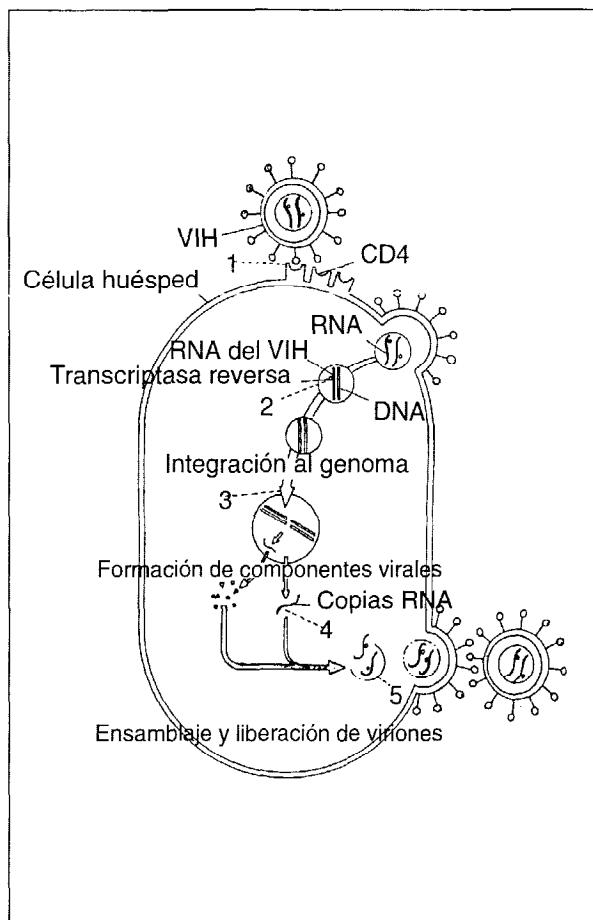


Figura 1. Ciclo de replicación del VIH

Cuadro 1	
Didanosina (ddl). Dosis kg/peso recomendada	
Peso	Dosis
≥ 75 kg	300 mg/día en 2 dosis
50-74 kg	200 mg/día en 2 dosis
35-49 kg	125 mg/día en 2 dosis

casos de intolerancia, toxicidad, o fracaso de ese tratamiento probablemente vinculado a la aparición de resistencias.

Didanosina o ddl

A partir de octubre de 1991 se aprobó el ddl como segundo agente para el tratamiento de infectados VIH.

Su nombre químico es 2',3'-dideoxinosina.

Es degradado en el estómago por el ácido estomacal por lo que la sustancia activa está asociada a soluciones buffer.

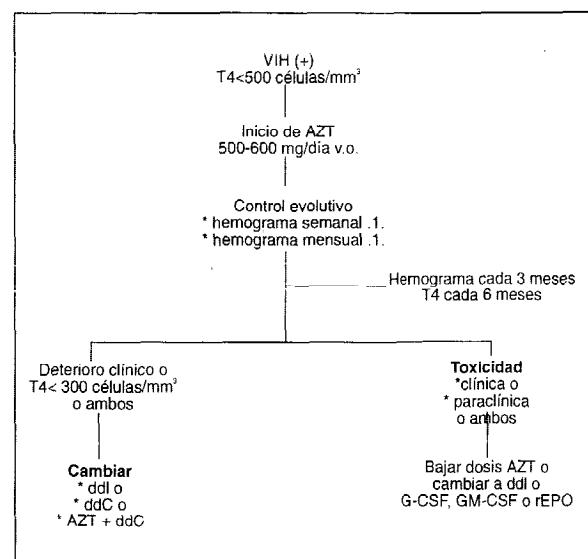


Figura 2. Tratamiento antirretrovírico de la infección por VIH. Protocolo de inicio, control y evolución.

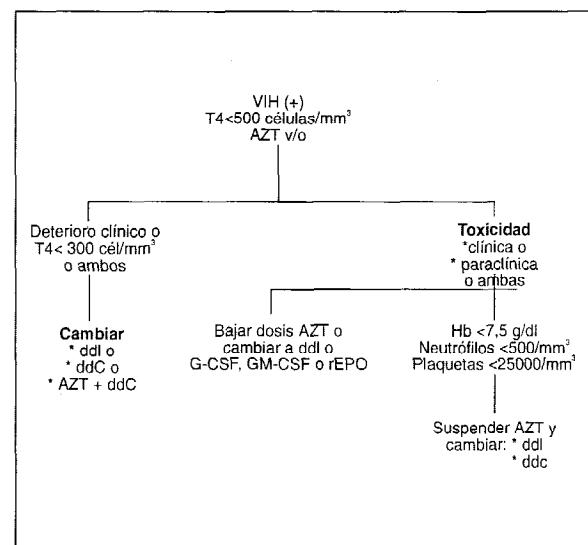


Figura 3. Tratamiento antirretrovírico de la infección por VIH. Protocolo de inicio, control y evolución.

Tiene una larga vida media de 8 a 24 horas, por lo que es dado en regímenes de 2 a 3 veces diarias. Atraviesa bien la barrera hematoencefálica.

Está indicado su uso en pacientes con infección VIH avanzada que no toleran el AZT o que han demostrado deterioro clínico o inmunológico considerable bajo terapia de AZT⁽¹¹⁾.

La dosis se ajusta al peso corporal, según el esquema (cuadro 1). Se debe ingerir con el estómago vacío ya que los alimentos afectan su absorción. Las tabletas deben ser masticadas totalmente, trituradas o disueltas en agua.

Cuadro 2
Tratamiento antirretrovírico de la infección VIH
Fármacos en uso y ensayo

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Zidovudina (AZT)
<input type="checkbox"/> Didanosina (ddI)
<input type="checkbox"/> Zalcitabine (ddC)
<input type="checkbox"/> Acyclovir (AZT)
<input type="checkbox"/> α -Interferón (α IFN)
<input type="checkbox"/> α -IFN + AZT
<input type="checkbox"/> Infusión CD8 autólogo
<input type="checkbox"/> AZT-P-ddI
<input type="checkbox"/> Nevirapina
<input type="checkbox"/> CD4-PE40
<input type="checkbox"/> AZT + ddC
<input type="checkbox"/> AZT + ddI
<input type="checkbox"/> Stavudine (D4T)
<input type="checkbox"/> Imuthiol (DTC)
<input type="checkbox"/> Fluorotymidina (FLT)
<input type="checkbox"/> G-CSF
<input type="checkbox"/> GM-CSF | <input type="checkbox"/> GLQ223
<input type="checkbox"/> HGHR
<input type="checkbox"/> Inhibidores proteasas
<input type="checkbox"/> Inhibidores TAT
<input type="checkbox"/> Lamivudine (3TC)
<input type="checkbox"/> THF
<input type="checkbox"/> TIBO derivados
<input type="checkbox"/> Wobenzym
<input type="checkbox"/> Vacunas
<input type="checkbox"/> gp 120 recombinantes
<input type="checkbox"/> ENV 2,3 r
<input type="checkbox"/> MN rgp 120/HIV-1
<input type="checkbox"/> rgp 120
<input type="checkbox"/> IIIB rgp 120/HIV-1
<input type="checkbox"/> gp 160 recombinantes
<input type="checkbox"/> rgp 160
<input type="checkbox"/> Vaxsyn recombinante |
|--|--|

El efecto adverso más grave es la pancreatitis. La presencia de dolor abdominal y vómitos conducen a la suspensión inmediata del fármaco. Si se comprueba pancreatitis la suspensión será definitiva. También limita su dosis la neuropatía periférica, la que es más frecuente en pacientes con antecedentes de neuropatía de cualquier etiología o de alcoholismo⁽¹²⁾.

Otros efectos adversos del fármaco son: rash cutáneo, cefaleas, náuseas, diarreas, alteraciones de la conducción cardíaca, hipocalcemia, hiperuricemia, aumento de las transaminasas, aumento del nivel sérico de triglicéridos.

Contraindicaciones: antecedentes de pancreatitis, neuropatía periférica severa, hipersensibilidad al fármaco.

También está descrita la resistencia viral al fármaco.

Se presenta en tabletas en concentraciones de 25, 50 o 100 mg.

Zalcitabina o ddC*

Inicialmente aprobado para su administración en forma combinada con AZT, a partir de setiembre de 1993 se aprobó su administración en monoterapia de segunda línea. Su nombre químico es 2',3'-dideoxicitidina.

Se absorbe bien por vía oral. Penetra en el líquido cefalorraquídeo pero menos que el AZT.

La acción sinérgica y los distintos perfiles de toxicidad

de ddC y AZT son los fundamentos para su uso en asociación simultánea.

La combinación de AZT y ddC está indicada en infectados VIH con $T4 < 300/\text{mm}^3$, o que han manifestado deterioro inmunológico o clínico significativo bajo tratamiento con AZT⁽¹³⁾.

En terapia combinada se usan en dosis de 1.125 o 2.250 mg/día o 0.02 mg/Kg/día, repartido en 2 o 3 tomas, ajustándose la dosis a la tolerancia y toxicidad.

El efecto tóxico más importante y frecuente es la neuropatía que se observa preferentemente cuando se usan dosis mayores a las mencionadas.

Otros efectos indeseables son: rash cutáneo, estomatitis, úlceras orales, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, astenia, cefaleas, artralgias, disfunción hepática, depresión medular.

Debe tenerse en cuenta que estos enfermos toman habitualmente múltiples medicamentos con fines terapéuticos y profilácticos por lo que la sumación de efectos tóxicos debe ser estrechamente vigilada, ya que son dosis dependientes.

Otros fármacos en investigación

Existen múltiples fármacos dirigidos a interceptar los diferentes puntos del ciclo de replicación del VIH.

Todas tienen como objetivo detener la multiplicación viral.

Algunos de los fármacos bloquean la unión del virus

* Comprimidos de 0.375 mg y 0.75 mg

al receptor CD4 de la célula huésped; otros actúan a nivel intracelular inhibiendo la transcriptasa inversa, o bloquean la integración del DNA viral en el cromosoma de la célula huésped, o producen bloqueo postranscripcional de las copias del RNA o del ensamblaje de los nuevos componentes virales formados y la liberación de los virus.

Tampoco las diferentes vacunas en ensayo aún, se han mostrado como eficaces, existiendo diferentes modelos de investigación (cuadro 2).

Résumé

Quoiqu'il n'y ait pas de traitement qui guérisse l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), les antirétroviraux sont efficaces au moment où ils améliorent la qualité de vie, car ils diminuent la fréquence d'infections opportunistes. On s'en sert chez les patients au stade SIDA, ou sévèrement immunodéprimés. Il est conseillable aussi leur utilisation précoce au cas où la population de lymphocytes T4 serait en < 500 éléments/mm³; cependant, pas tous les études concluent qu'il faut les donner à tous les infectés ayant ce niveau lymphocyttaire, soient symptomatiques ou pas; il y en a qui conseillent d'attendre à ce qu'il apparaisse un symptôme indicatif de la progression au SIDA. Le médicament de choix en est toujours la zidovudine, zalcitabine et didanosine s'emploient au cas où il y aurait intolérance, toxicité ou échec du premier choix.

Summary

Although there is no curative treatment available for infection by the human immunodeficiency virus (HIV), the antiretrovirals are effective in the improvement of the quality of life by diminishing the rate of opportunistic infections. There is overall agreement as regards their indication in patients at the AIDS stage, or severely immunodepressed. Also advocated is their early administration when the population of T4 lymphocytes is at < 500 elements/mm³, even though the various groups are engaged in controversy as to whether to give them to all those infected subjects attaining that level of lymphocytes, regardless their being symptomatic or asymptomatic, or else to wait for a stage moreover indicative of some symptom evincing AIDS progression. Zidovudine prevails as the first line medication, zalcitabine and didanosine being resorted to in the presence of effects of intolerance, toxicity or failure in conjunction with the former.

Bibliografía

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, 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 (4): 185-91.
2. Fischl MA, Richman DD, Hansen N, Collier AC, Carey JT, Para MF, et al. The safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatments of subjects with symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.
3. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, Pettinelli C, Myers MW, Booth DK, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322 (14): 941-9.
4. NIH state-of-the-art conference. State-of-the-Art Conference on Azidothymidine Therapy for Early VIH Infection. Sponsored by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institute of Health. U.S. Public Health Services. *Am J Med* 1990; 89: 335-9.
5. Fischl MA, Richman DD, Causey DM, Grieco MH, Dryson Y, Mildvan DM, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *JAMA* 1989; 262 (17): 2405-10.
6. Hamilton JD, Hartigan PM, Simberkoff MS, Day PL, Diamond GR, Dickinson GM, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection: Results of the Veterans Affairs Cooperative Study. *N Engl J Med* 1992; 326 (7): 437-43.
7. Regnier B. Traitement par la zidovudine de l'infection par le VIH. Le bon usage de l'AZT. *Rev Prat (Paris)* 1991; 41 (19): 1801-4.
8. Fischl MA, Parker CB, Pettinelli C, Wulfsohn M, Hirsch MS, Collier AC, et al. A randomized controlled trial of a reduced daily dose of zidovudine in patients with the adquirid immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323 (15): 1009-14.
9. ACTG 076. ZDV reduces maternal transmission of HIV. *J Phys Assoc AIDS Care* 1994; 1 (4): 15-6.
10. Bazin C, Regnier B. Les traitements antirétroviraux et leurs essais thérapeutiques. *Rev Prat (Paris)* 1992; 42 (2): 148-53.
11. Skowron G. Nucleoside Analogues: Monotherapy. *Hospital Practice* 1992; (suppl 2): 5-13.
12. Saag MS. Nucleoside Analogues: Adverse Effects. *Hospital Practice* 1992; (suppl 2): 26-36.
13. Mc Leod GX, Hammer SM. Nucleoside Analogues: Combination Therapy. *Hospital Practice* 1992; (suppl 2): 14-25.