

"Tratamiento antirretroviral en la era de los inhibidores de la proteasa"

Dra María Jesús Pérez Elías

Adjunta al Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Ramón y Cajal de Madrid

En 1996 se inició en los hospitales la utilización de una nueva familia de fármacos antirretrovirales, "los inhibidores de la proteasa", con una potente acción contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA). Los ensayos clínicos habían demostrado marcados ascensos en los linfocitos T CD4+, así como descensos en la carga viral, pero no existía información acerca de la efectividad inmunológica, virológica y clínica que estos fármacos tendrían en la práctica clínica habitual y la repercusión que representaría su implantación con respecto a terapias previas. Los tres primeros compuestos de esta familia que se comercializaron fueron el saquinavir, el ritonavir y el indinavir. El uso generalizado de los tres primeros inhibidores de la proteasa en nuestros hospitales nos brindaba una oportunidad única para conocer aspectos no explorados en los estudios de investigación clínica. Interesaba conocer la efectividad inmunológica, virológica y clínica a largo plazo y los factores predictores para tener una respuesta satisfactoria. Otro interrogante que se planteaba eran los resultados comparativos entre los tres fármacos y con respecto a terapias previas en cuanto a la utilización de recursos sanitarios; la adherencia a los tratamientos; la modificación de la calidad de vida; la supervivencia y la permanencia en una determinada terapia. En los pacientes que precisaban una modificación del tratamiento se planteó la necesidad de conocer la efectividad obtenida tras el cambio y los factores que influían.

Se diseñó un estudio observacional. Las variables principales valoradas han sido la supervivencia, el desarrollo de infecciones oportunistas, los ingresos hospitalarios y la evolución de los valores de los linfocitos T CD4+ y de la carga viral.

Iniciaron tratamiento antirretroviral con triple terapia que incluye un inhibidor de la proteasa 400 pacientes entre marzo de 1996 y marzo de 1997. En general se trata de pacientes con infección por VIH muy evolucionado y el 91% habían recibido tratamiento antirretroviral previamente. El inhibidor de la proteasa utilizado con mayor frecuencia fue el indinavir (46%) seguido del saquinavir (27.8%) y del ritonavir (26.3%). Se añadió al menos un nuevo análogo a todos los pacientes en los 6 primeros meses tras el inicio de los inhibidores de la proteasa. Las conclusiones fundamentales obtenidas tras el análisis de los datos son que:

1. La mayoría de los pacientes, tratados con una terapia antirretroviral que incluye un inhibidor de la proteasa presentan mejoría inmunológica y clínica, aunque más de la mitad no mantienen supresión virológica (carga viral <200 copias/ml), al año.
2. Los pacientes que tienen una respuesta virológica inicial y sin tratamiento antirretroviral previo alcanzan con mayor probabilidad supresión virológica. Los factores que se asocian con una menor probabilidad de supresión virológica son la utilización de saquinavir, o tener una carga viral más alta al inicio del tratamiento.
3. La situación inmunológica inicial y la adecuada adherencia al tratamiento, influyen de forma significativa en la supervivencia.
4. La utilización de ritonavir o saquinavir, una peor situación virológica, desarrollar toxicidad o un nuevo evento clínico son factores que disminuyen la permanencia en el primer inhibidor de la proteasa. Los factores que favorecen la mayor permanencia en una terapia son una mejor situación inmunológica inicial o la respuesta inmunológica tras el inicio del tratamiento.
5. Una significativa proporción de los pacientes desarrolla una toxicidad que obliga a la retirada del fármaco, aunque los efectos adversos graves son poco frecuentes.
6. El efecto adverso desarrollado con mayor frecuencia fue la intolerancia digestiva, en general asociada al uso de ritonavir. El cambio de terapia necesario no empeoró la evolución de estos pacientes.

Al comparar por estratos los tres inhibidores de la proteasa para ajustar los riesgos iniciales encontramos que el indinavir presenta un mejor perfil de eficacia y toxicidad con respecto al saquinavir y al ritonavir, respectivamente.

En el seguimiento suspendieron el primer inhibidor de la proteasa 200 pacientes de ellos pasaron a un segundo régimen que incluía un nuevo inhibidor de la proteasa 181 pacientes, el análisis de la carga viral a partir del sexto mes demostró que:

1. La respuesta virológica que se obtiene tras la utilización de un segundo inhibidor de la proteasa es inferior a la que se observa en los pacientes que reciben por primera vez estos fármacos.

2. Una carga viral más alta en el momento del cambio, un tiempo de exposición más largo al primer inhibidor de la proteasa y utilizar un régimen menos potente son los factores que influyen de forma independiente para tener un mayor riesgo de fracaso virológico, tras la introducción de un segundo inhibidor de la proteasa.

La obtención de información de múltiples resultados clínicos ayuda a la toma de decisiones clínica. Sin embargo, hay que tratar de incorporar los resultados finales como la calidad de vida de manera sistemática ya que en muchas ocasiones pueden resultar decisivos en la elección de tratamiento.