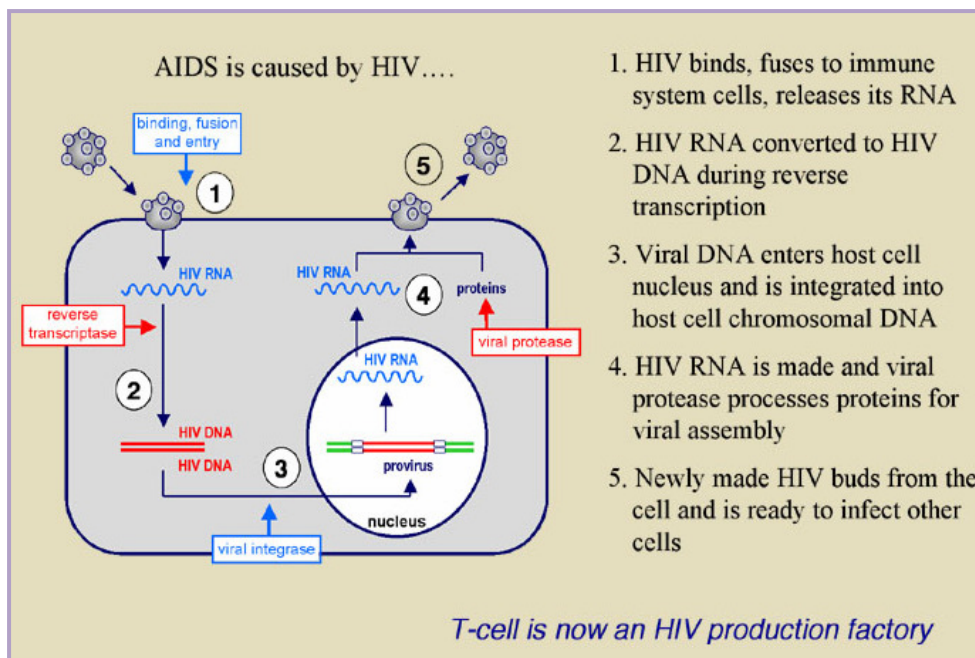


El tratamiento antirretroviral para el VIH

El tratamiento para el VIH ha mejorado de una manera significativa. Cuando apareció esta enfermedad a principios de los años 80, los pacientes del SIDA no disponían de muchas opciones. Y aunque todavía el SIDA no tiene cura, terapias actuales pueden impedir que se reproduzca el virus y así reducir la morbilidad y la muerte, brindando una vida más larga y sana a los pacientes.

Las drogas actuales no curan las infecciones del VIH/SIDA. Pueden suprimir el virus, aún a niveles difíciles de detectar, pero no logran completamente eliminar el VIH del cuerpo. Por lo tanto, los pacientes contagiados todavía tienen que tomar drogas antirretrovirales.

Las drogas antirretrovirales, o las DARV, para el VIH, son medicamentos que dificultan la reproducción de los retrovirus (1). El VIH es un retrovirus y lleva este nombre porque la materia genética es de ARN, mientras la de los humanos es de ADN. Sigue abajo una ilustración que describe simplemente el ciclo de vida del VIH:



Tipos de tratamiento antirretroviral para el VIH

Las drogas antirretrovirales pueden dividirse en 3 categorías (3):

1. Inhibidores del transcriptase inverso (TI)

Estos inhibidores TI dificultan una fase de suma importancia en el ciclo de vida del VIH llamada la transcripción inversa. Esta fase ocurre cuando el ARN del virus se

convierte en ADN, lo que se necesita para que pueda reproducirse el virus. Una enzima que se llama **transcriptase inverso** es un requisito para este paso. Existen dos tipos principales de inhibidores TI:

Inhibidores TI Nucleoside/nucleotide (ITIN)

Estos son parecidos a los elementos que se utilizan para construir el ADN, pero son defectivos. Durante la conversión del ARN al AND, el virus se vale de los elementos defectivos y como resultado, no se acaba la conversión. No se produce el ADN completo del VIH y así pues, el virus no logra duplicarse. En 1987, Retrovir®, o AZT, llegó a ser la primera droga antirretroviral aprobada. Lo interesante es que el AZT se empleaba originalmente en el tratamiento del cancer, aunque no salió bien en las pruebas de eficacia y se asociaba con muchos efectos secundarios. Actualmente existen 13 ITINs aprobados por el Departamento de Control de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (DCAM). Estas drogas funcionan en una manera parecida.

Table 1. Los ITIN aprobados actualmente⁽⁴⁾		
Nombre de la marca	Nombre(s) genérico(s)	Fabricante
◦ <u>Retrovir</u>	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ <u>Videx</u>	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Videx EC</u>	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Hivid</u>	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ <u>Zerit</u>	stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Epivir</u>	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ <u>Combivir</u>	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Ziagen</u>	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ <u>Trizivir</u>	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Viread</u>	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead
◦ <u>Emtriva</u>	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ <u>Epzicom</u>	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Truvada</u>	tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

Inhibidores TI non-nucleoside (ITINN)

Estos se aferran a la enzima TI e impiden que el virus convierta el ARN en AND. Viramune®, aprobado en 1996, fue el primer ITINN. Hoy en día, hay 3.

Table 2. Los ITINN aprobados actualmente⁽⁴⁾		
Marca	Nombre(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ <u>Rescriptor</u>	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ <u>Sustiva</u>	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Viramune</u>	nevirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

2. Inhibidores de Protease (IP)

Además del TI, el VIH utiliza otra enzima, protease, para construir nuevas partículas del virus (5). Inhibidores de proteínas entonces impiden la actividad de protease. El primer IP, Invirase, se aprobó en 1995. Existen ahora 11 aprobados por el DCAM para el tratamiento del VIH.

Table 3. Los IP aprobados actualmente ⁽⁴⁾		
Marca	Nombre(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Crixivan	indinavir, IDV,	Merck
◦ Fortovase	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ Invirase	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Kaletra	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ Lexiva	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
◦ Prezista	darunavir	Tibotec, Inc.
◦ Revataz	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Viracept	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Pharmaceuticals

3. Inhibidores de Fusión (IF)(6)

El VIH contagia las células humanas al invadirlas y penetrarlas. La proteína GP41 es importante para la entrada del virus en la célula. Los IF atan el GP41 e impide que el virus se una con la membrana celular y entre en la célula. Fuzeon, aprobado en 2003, es actualmente el único IF.

Table 4. Los IF aprobados actualmente ⁽⁴⁾		
Marca	Nombre(s) Genérico(s)	Fabricante
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

La Terapia Antirretroviral Sumamente Activa

Desafortunadamente, la actividad de las DARV es limitada. Cuando el VIH se reproduce, a menudo se equivocal, creando así versiones diferentes o variedades del VIH que pueden llegar a ser resistentes a las DARV.

Se desprende que, para que el tratamiento antirretroviral sea eficaz durante mucho tiempo, es mejor tomar una combinación de DARV. En conjunto, las drogas sirven para reducir de una manera significativa el paso al que anda el desarrollo de resistencia.

El término Terapia Antirretroviral Sumamente Activa se refiere a una estrategia en la cual se emplea una combinación de tres o más DARV como tratamiento. la combinación incluye, al menos, drogas de dos clases de antirretrovirales (3). Cuando fue utilizada

correctamente, la combinación de drogas ha tenido éxito en el tratamiento del VIH al suprimir el virus y retrasar el contagio de infecciones oportunistas.

Vale notar que aunque la TASA ha reducido de una manera significativa el número de muertes debidas al VIH/SIDA, se cree que aumenta el tiempo de supervivencia por entre 4 y 12 años (7). Sin embargo, esta estrategia no puede suprimir el virus completamente y así pues, el VIH puede transmitirse. La adherencia y compromiso a un regimen antiretroviral o TASA en particular es la mejor opción para controlar el VIH.

Efectos Secundarios de Terapia Antirretroviral

La mayoría de la gente que toma DARVs sufren efectos secundarios, entre los cuales se cuentan casos poco severos, como dolores de cabeza y la cansancia, y los casos más severos y a veces mortales, como daño al hígado (8,9). Medicamentos recetados como las DARV suelen llevar un aviso ‘caja negra’ (10,11), nombrado a veces un aviso de etiqueta negra, lo que indica que la droga conlleva el riesgo de sufrir efectos secundarios graves o hasta mortales. Por supuesto, el tipo de efecto secundario que se experimenta depende de cómo el cuerpo absorbe y derriba las drogas. Si se toma más drogas, esto puede causar más efectos secundarios.

Nuevos Tratamientos

Nuevas DARV se dirigen a diferentes fases en el ciclo de vida del VIH:

A. Inhibidor de Entrada (IE)

Este tipo de DARV impide que el VIH entre en las células objetivas; es decir las células CD4. Ciertas moléculas llamadas ‘co-receptors’ que se encuentran en la superficie de las células facilitan la entrada en ellas. Se dice que un ‘co-receptor’, CCR5 (12) desempeña un gran papel en el contagio del VIH. Cuando el VIH reconoco el CCR5, se une con la célula mediante esta molécula. Luego se une con la membrana celular para entrar en la célula.

Hay numerosas nuevas drogas VIH experimentales diseñadas para entrometerse en el intercambio entre VIH y el CCR5, entre ellas:

Droga Experimental	Fabricante
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

CCR5 es un ‘co-receptor’ importante por el cual el VIH contagia las células, pero otros existen también. Hay además drogas dirigiéndose al intercambio entre otro ‘co-receptor’ CXCR4 (13) y el VIH:

Droga Experimental	Fabricante
◦ AMD-070	Genzyme Corporation

◦ TNX-355	Tanox Biosystem
◦ BMS-488043	Bristol-Myers Squibb

B. Inhibidor de Integrase (II)

Esta clase de DARV tiene como blanco una enzima del VIH que se llama integrase. Durante el ciclo de vida del VIH, después de la conversión del ARN de una hebra al AND de dos hebras por el TI, se incorpora esta ADN al ADN de la célula contagiada: la célula CD4. Esto se logra con la ayuda de la enzima integrase. También posibilita que la célula contagiada reproduzca el VIH. Al interferir con el integrase, los II impiden que la materia genética se incorpore a la célula blanco, y así termina la reproducción del virus. Ningún II ha recibido hasta ahora la aprobación gubernamental, aunque se están sometiendo dos a pruebas.

Droga Experimental	Fabricante
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

C. Inhibidor de Crecimiento (IC) (9)

El crecimiento es el último paso en el ciclo de vida del VIH, en el cual el virus madura hasta hacerse contagioso. Los IC pretenden prevenir que el VIH madure y se monta como debe, que forme una capa exterior protectora, o que salga de las células humanas. Impedir este trámite es una nueva manera de enfrenar o prevenir la reproducción del VIH.

Actualmente, ningún IC aprobado por el DCAM está disponible. Hay uno en periodo de prueba:

Droga Experimental	Fabricante
◦ PA-457	Panacos

PA-457 o Bevirimat, que es su nombre, viene del fabricante de drogas Panacos (15). Bevirimat impide el crecimiento del VIH al inhibir la última fase en el procesamiento de una proteína del VIH. Las partículas del virus que resultan tienen defectos en su estructura y no son capaces de contagiar al resto del cuerpo.

Referencias

- (1) http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
- (2) http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29
- (6) http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>

- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html
- (14) http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug
- (15) http://www.panacos.com/product_4.htm