

Benetucci, Jorge A. (2010). *Nuevas etapas y nuevas esperanzas en el tratamiento de HIV*. En: Encrucijadas, no. 50. Universidad de Buenos Aires. Disponible en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires: <<http://repositorioubi.sisbi.uba.ar>>

## El gran desafío de la ciencia

### Nuevas etapas y nuevas esperanzas en el tratamiento de HIV

#### Por Dr. Jorge A. Benetucci

Profesor Consulto Titular de Infectología de la UBA  
Médico Honorario del Hospital Dr Francisco J. Muñiz  
Presidente de la Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente (FUNDAI)

*Desde los primeros años de la epidemia en la década del 80 hasta la actualidad hubo progresos en el conocimiento del virus y avances en la terapéutica de esta afección. Fueron de tal importancia que lograron transformar una enfermedad casi inevitablemente mortal en una patología con una tendencia creciente a la cronicidad. Todavía es necesario avanzar en el campo del diagnóstico precoz, el acceso irrestricto a los tratamientos y el desarrollo de una vacuna preventiva que permita la eventual erradicación de la pandemia.*

A partir de 1996 se produjo una verdadera revolución en el tratamiento de la infección por HIV, con el advenimiento de las terapias combinadas de tres drogas y la posibilidad de controlar los resultados midiendo la viremia plasmática. En los años siguientes hubo un sostenido descenso de la morbimortalidad por HIV ya que estas terapias, al controlar la replicación viral, permitían una recuperación del sistema inmune que evitaba la progresión hacia las etapas avanzadas de la enfermedad.

El problema que se suscitó fue que la complejidad de esos tratamientos caracterizada por un alto número de pastillas, drogas de vida media corta que obligaban a dos y tres tomas diarias y numerosos requisitos dietarios, a veces contradictorios, provocó un porcentaje no despreciable de personas que no podían sostener las terapias y las realizaban mal. Esto llevó al desarrollo y acumulación de mutaciones en el virus que provocaron resistencia a un número creciente de drogas.

El arsenal disponible para mediados de 2000 era sólo de tres familias de fármacos: los inhibidores análogos a los nucleósidos de la transcriptasa reversa, los inhibidores no nucleosídicos de esa enzima y, por último, los inhibidores de las proteasas. Las tres se caracterizan por desarrollar altos niveles de resistencia cruzada intrafamilia, por lo que el desarrollo de resistencia a una se podía extender a otras de la misma familia que el paciente nunca había ingerido.

Luego de tres o cuatro fracasos terapéuticos, el paciente se quedaba sin opciones útiles disponibles o, en el caso que algunas drogas pudiesen reciclarse, únicamente se podía confeccionar una terapia de escasa potencia que sólo podía conseguir que fuese más lento el descenso de los linfocitos CD4. De todas maneras, la progresión hacia la enfermedad y la posibilidad de muerte por esa causa fueron importantes ya que los pacientes entraban en un verdadero callejón sin salida.

En 2004 se aprobó una droga sumamente novedosa en su mecanismo de acción y en la forma de administración, el enfuvirtide. Se trata de un análogo del péptido de la porción HR2 de la glucoproteína de envoltura viral gp41. Su mecanismo de acción consiste en la unión competitiva a la porción HR1 de la gp41 para impedir los cambios conformacionales del complejo gp41-gp120 tras la unión del HIV-1 a los receptores celulares. Así impide el acercamiento y la posterior fusión entre el virus y la célula.

Por lo descrito, se puede apreciar que es una droga nueva, de una familia de drogas nuevas, no

afectada directamente por la resistencia preexistente a otros fármacos y que actúa fuera de la célula. Por otra parte, se trata de la primera droga inyectable para el tratamiento de la infección por HIV, lo que requería de un aprendizaje por parte del paciente para su autoadministración. Los resultados fueron muy alentadores, en la medida que hubiese una o dos drogas útiles que la acompañasen evitando una monoterapia funcional. Por lo tanto, su indicación resultaba más útil antes de que el paciente desarrollara altos niveles de resistencia a todas las drogas restantes. Al año siguiente, como consecuencia de los resultados obtenidos en los estudios RESIST 1 y 2, se aprobó un inhibidor de las proteasas (IP) de segunda generación, el Tipranavir cuyo perfil de resistencia era muy diferente al de las otras drogas de esa familia, por lo que se acrecentaba el arsenal de nuevas drogas útiles en pacientes con fallas múltiples.

Tal vez, la necesidad de ser administrada con 400 mg diarios de ritonavir como potenciador fue una limitante en su uso, ya que no siempre era satisfactoria la tolerancia digestiva. De todas maneras, comenzaba a aclararse el panorama para los pacientes con altos niveles de resistencia.

Una situación similar se presentó en 2007 con la aprobación de otro inhibidor de las proteasas de segunda generación, el darunavir. Esta droga tiene un patrón de resistencia un poco más conveniente que el del tipranavir y requiere sólo de 200 mg de ritonavir diarios como potenciador, lo que mejora su tolerancia digestiva de por sí mejor que la del otro IP.

Pero en ese año 2008 hubo otras dos sorpresas en materia terapéutica ya que se aprobaron otras dos drogas con otros mecanismos de acción inaugurando dos nuevas familias: el maraviroc como antagonista del correceptor CCR5 y el raltegravir como inhibidor de la integrasa. Estos dos fármacos, al igual que el darunavir han demostrado ser muy útiles en pacientes altamente experimentados como también en personas vírgenes de tratamiento, una situación que no se dio con el tipranavir.

El ciclo de aparición de nuevas opciones se completó en 2008 con la aprobación de un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa de segunda generación, la etravirina. Esta droga no se inutiliza con la aparición de una sola mutación como sucedía con sus antecesoras, la nevirapina y el efavirenz, aunque la acumulación de más de 3 mutaciones reduce su susceptibilidad de manera significativa. Fue probada siempre acompañada por darunavir y otros fármacos, y no debe ser usada en ausencia de estos antirretrovirales.

Estas novedades farmacológicas provocaron un cambio sustancial en el pronóstico de los pacientes multifallados, y evitaron la progresión hacia los estadios avanzados de la enfermedad. En verdad, constituyeron la tercera revolución terapéutica en la corta historia de la infección por HIV, después de la introducción de la zidovudina o AZT en 1987 y la triple asociación de drogas en 1996.

Desde los primeros años de la epidemia en la década del 80 hasta la actualidad hubo progresos en el conocimiento de la patogenia y en la terapéutica de esta afección. Y la introducción de distintas herramientas para el control del tratamiento han transformado una infección de curso inevitablemente fatal en una patología con una tendencia creciente a la cronicidad, con una buena calidad de vida y la posibilidad de desarrollar los proyectos vitales de todo ser humano. De todas maneras, es necesario avanzar en otros campos como el diagnóstico precoz, el acceso irrestricto a los tratamientos y el desarrollo de una vacuna preventiva que permita un efectivo control y la eventual erradicación de la pandemia.

En materia de vacunas, fueron decepcionantes los resultados que se obtuvieron en los pocos estudios que llegaron a fase III. El año pasado se publicaron los resultados del estudio RV144 MOPH-TAVEG donde se utilizó el uso secuencial de dos vacunas (ALVAC-HIV Env, gag-pro más AIDSVAX B/E recombinant gp120, CLADES B&E), a razón de cuatro dosis de la primaria y dos dosis (boosted) de la segunda, comparada contra placebo en más de 16.000 voluntarios, hombres y mujeres, de Tailandia, mayoritariamente heterosexuales.

En un análisis de intención de tratar modificado, la eficacia de la vacuna fue del 31,2% y, en el caso de personas que se infectaron durante el seguimiento y recibieron vacuna, no se observó un impacto sobre la carga viral y el recuento de CD4.

Es obvio que estos resultados son más que modestos, pero han sido muy superiores a los obtenidos en otros ensayos realizados pocos años atrás. Lo más importante es que esta estrategia de utilizar dos tipos de vacunas sucesivas, las que probadas individualmente habían fracasado, produjo resultados interesantes que posibilitan una nueva línea de investigación en este terreno tan importante como rezagado.

Mucho se ha avanzado, pero aún queda un largo camino para recorrer y esto constituye uno de los mayores desafíos para las generaciones futuras.