

Hacia la individualización del tratamiento antirretroviral: cada vez más necesario

José A. Iribarren^a y Juan Berenguer^b

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

En los últimos años, el pronóstico de los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado radicalmente gracias a la introducción de nuevos fármacos y al uso de la terapia combinada. Desde 1996-1997, se ha producido una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes seropositivos y una dramática disminución de los nuevos casos de sida¹⁻⁴. Ello coincidió además en el tiempo con la introducción de la carga viral en la monitorización de los pacientes con infección por VIH, parámetro importante en el seguimiento individual de los pacientes seropositivos y, en especial, en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Unos años después de que estos hitos marcaran un punto de inflexión fundamental en la historia de la infección por VIH, los logros en cuanto a supervivencia se están manteniendo, pero se ven ensombrecidos por varias circunstancias: la aparición de efectos secundarios a medio-largo plazo (especialmente de índole metabólica)⁵, la dificultad por parte del paciente en mantener unos niveles de cumplimiento que, para que el tratamiento sea efectivo, han de acercarse al 100%⁶, la emergencia de variantes virales resistentes a los fármacos y la necesidad de que el tratamiento, hoy por hoy, ha de mantenerse de por vida⁷. Además, han ido apareciendo una serie de necesidades nuevas a las que hay que dar respuesta en la medida de lo posible: los deseos de maternidad de muchas mujeres infectadas por VIH, alentadas por las noticias de una espectacular disminución de la transmisión vertical si se planifica adecuadamente el embarazo; la identificación de grupos de pacientes más vulnerables y con mayores dificultades en la adherencia al tratamiento; el deseo de los pacientes de disponer de nuevos tratamientos que ayuden a simplificar su toma, etc.

Por todo ello, éste parece el momento adecuado para reflexionar acerca de que, aunque siempre que se plantea un tratamiento antirretroviral, por la propia esencia intrínseca del mismo, se piensa en términos de individuo-persona, en la actualidad, ha de incidirse en ello de forma especial. En este sentido, desde GESIDA se ha encargado a varios socios que revisen los datos disponibles para hacer la mejor indicación posible de combinaciones antirretrovirales en distintas situaciones, tanto en pacientes vírgenes de tratamiento como en pretratados.

Paciente virgen de tratamiento

¿Cuándo y con qué ha de iniciarse el tratamiento? Las tendencias actuales, teniendo en cuenta, por un lado, los efectos secundarios de los fármacos a largo plazo y la dificultad de una adherencia estricta, y, por otro, la posibilidad de reconstitución inmunitaria suficiente como para evitar infecciones oportunistas incluso en pacientes avanzados, ha desplazado el criterio de inicio de tratamiento desde una indicación basada en criterios virológicos a otra basada en criterios clínicos y, sobre todo, inmunológicos, de forma que se acepta que, en pacientes asintomáticos y como norma general⁸ no está indicado el tratamiento en pacientes con cifras de linfocitos CD4 cél./ μ l de más de 350.

Existen grupos de pacientes con algunas características comunes que deben tenerse en cuenta al iniciar un tratamiento antirretroviral. Así, aquellos pacientes con comorbilidad merecen una valoración individualizada en función de interacciones farmacocinéticas y perfiles diferenciales de toxicidad de los fármacos. Por otra parte, aquellos pacientes con enfermedad psiquiátrica y/o problemática social, constituyen un grupo más vulnerable, con un mayor riesgo de abandono de tratamiento⁹, por lo que es fundamental, por una parte, intentar estabilizar su situación antes de iniciar un tratamiento antirretroviral y, por otro, seleccionar combinaciones de fármacos lo más sencillas posibles y sin interacciones con el tratamiento basal del paciente. Además, es frecuente que en las consultas donde se atienden pacientes con infección por VIH, se plantee por parte de algunas mujeres el deseo de tener descendencia con el mínimo riesgo de transmisión de la infección: en esta situación y, como principio general, debe tenerse en cuenta que, evitando algunos fármacos de riesgo teratogénico demostrado, el riesgo de transmisión se minimiza con un adecuado control de la madre, esto es, teniendo como objetivo carga viral indetectable¹⁰.

Paciente pretratado

Como decíamos anteriormente, varias situaciones en las que puede encontrarse el paciente pretratado han de considerarse. Así, el fracaso virológico es algo relativamente frecuentemente en la práctica clínica^{11,12}, motivado principalmente, aunque no de forma exclusiva, por la subóptima adherencia al tratamiento. En esta situación, algunas herramientas de laboratorio pueden ser útiles para guiar la pauta más adecuada: el estudio de resistencias, motivo de un número monográfico previo de

Correspondencia: Dr. J.A. Iribarren.
Secundino Esnaola, 29, 5º dcha.
20001 San Sebastián, España.
Correo electrónico: jiribarr@euskalnet.net

GESIDA¹³, cuya principal limitación reside en las dificultades en la interpretación del genotipo¹⁴ y, en menor medida, y en algunas situaciones concretas, la determinación de los niveles plasmáticos de fármacos¹⁵, aspectos que son discutidos en uno de los capítulos.

Algunos pacientes que, estando en tratamiento antirretroviral presentan un excelente control virológico, preguntan con relativa frecuencia en la consulta por un lado, por la posibilidad de interrupción del tratamiento, y, por otro, caso de no ser ello posible, por las posibilidades de simplificar regímenes que, con relativa frecuencia, son complejos. Respecto a la interrupción de tratamiento, que se ha llevado a cabo hasta la actualidad en experimentos controlados, buscaba, en pacientes con infección crónica, elicitarse algún tipo de respuesta inmunitaria frente al propio VIH ("autovacunación"). Lamentablemente, este objetivo no se ha conseguido, y además, se trata de una estrategia no exenta de riesgos, que desaconseja su utilización en el momento actual, en la práctica clínica¹⁶. Más factible es, en pacientes seleccionados (especialmente pacientes en primera pauta terapéutica), simplificar a combinaciones menos complejas, aspecto que es discutido por otro grupo de trabajo.

En síntesis, en este suplemento se trata de dar respuesta a los interrogantes que con más frecuencia se plantean en nuestra consulta 6 años después de la generalización de la utilización de los nuevos fármacos antirretrovirales. La participación de profesionales con amplia experiencia en los diferentes grupos de trabajo constituye un excelente punto de partida. Esperamos por ello que sea útil al médico de "primera línea" y, por extensión, a los pacientes a los que nos debemos.

Bibliografía

1. Detels R, Muñoz M, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA* 1998;280:1497-503.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-61.
3. Registro Nacional de Sida. Vigilancia del Sida en España. Informe trimestral n° 4, 1998. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, 1998.
4. Iribarren JA, Rodríguez-Arrondo F, Arrizabalaga J, von Wichmann MA, Camino X. Impact of HAART in a cohort of patients from the Basque Country (Spain) (abstract 12776). En: 12th World AIDS Conference. Genève, June 28-July 3, 1998.
5. Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
6. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
7. Markowitz M. Resistance, fitness, adherence and potency: mapping the paths to virologic failure. *JAMA* 2000;283:2250-1.
8. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enf Infecc y Microbiol Clin* 2002; 20:244-303.
9. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S171-6.
10. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:314-35.
11. Lederberger B, Egger M, Opravil M, Telenti A, Hirschel B, Bategay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353: 863-8.
12. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic. Risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
13. Gatell JM, Blanco JL, Alami J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:53-60.
14. Wensing AMJ, Keulen W, Buimer M, Brambilla D, Schuurman R, Boucher C. The ENVA-3 World Wide Evaluation Study Shows Extensive Differences in Interpretation on HIV-1 Genotype Analysis. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2001.
15. Khoo SH, Gibbons SE, Back DJ. Therapeutic drug monitoring as a tool in treating HIV infection. *Aids* 2001;15(Suppl 5):S171-81.

16. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001;344:472-80.