

E. Jané Salas¹
J. López López¹
X. Roselló Llabrés¹
E. Chimenos Küstner²

Aspectos médicos y farmacológicos del tratamiento antirretroviral en los pacientes seropositivos al VIH

1 Prof. Asociado Medicina Bucal
2 Prof. Titular Medicina Bucal.
Facultad Odontología
Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Dr. E. Chimenos Küstner
Facultad de Odontología
Campus Universitario de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona

RESUMEN

En el presente trabajo se presenta una descripción de los fármacos antirretrovirales más importantes empleados en el tratamiento de la infección por el VIH. El objetivo del mismo es recordar al especialista en estomatología y al odontólogo los aspectos médicos y farmacológicos más relevantes de dichos tratamientos, así como los efectos secundarios e interacciones con los que el paciente se enfrenta y que el profesional de la salud oral debe conocer. En última instancia, se quiere resaltar asimismo el hecho de que, gracias a la terapia descrita, el paciente infectado por el VIH no debe distinguirse de cualquier otro, desde una perspectiva odontológica, sino tan sólo desde una perspectiva farmacológica.

PALABRAS CLAVE

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH);
Inhibidores de la transcriptasa inversa; Inhibidores de la proteasa.

ABSTRACT

In the present work is presented a description of the most important antiretroviral drugs used in the treatment of the HIV infection. The objective of the same is to recall to the specialist in stomatology and to the odontologist the most relevant medical and pharmacological aspects of these treatments, as well as the side effects and interactions which the patient is faced and that the professional of the oral health must know. In last resort, it is wanted to emphasize also the fact that, thanks to the described therapy, the patient infected by the HIV should not be distinguished of any other, from an odontological perspective, but so only from a pharmacological point of view.

KEY WORDS

*Virus of the human immunodeficiency (HIV);
Inhibitors of the inverse transcriptase; Inhibitors of the protease.*

466 INTRODUCCIÓN

El virus causante de la inmunodeficiencia humana adquirida es un retrovirus, que posee un mecanismo de replicación complejo. El genoma del VIH-1 se compone de un ARN monocatenario, que presenta dos copias. El tropismo celular del VIH-1 se basa en la interacción específica de la glucoproteína más superficial de la envoltura (gp120) con un receptor de membrana (CD4) presente en las células diana. La principal célula diana para este virus es el linfocito CD4; sin embargo, existen otras poblaciones celulares con baja proporción de estos receptores que pueden ser infectadas por el VIH-1, como por ejemplo las glándulas suprarrenales, el cerebro, el hígado y otros órganos de la economía. Tras la unión de la partícula viral con el receptor celular, se produce una fusión entre la envoltura vírica y la membrana citoplasmática celular. Esto permite la penetración de la nucleocápside en el citoplasma celular, momento en el que el ARN vírico es liberado de su cubierta proteica. El siguiente paso consiste en la síntesis de una cadena de ADN complementario al ARN viral (catalizado por la transcriptasa inversa), degradación del ARN viral (catalizado por la ribonucleasa H) y conversión del ADN en bicatenario. Todo ello ocurre en el citoplasma de la célula infectada; este ADN proviral puede integrarse en el ADN del hospedador (proceso catalizado por una integrasa). Entonces, y bajo el influjo de sus genes reguladores, puede mantenerse en estado latente o bien iniciar un ciclo activo de replicación y producción de nuevos viriones, que saldrán de la célula por un mecanismo semejante a la gemación o exocitosis: el genoma viral rodeado de estas proteínas que conformarán la nucleocápside protruye en la membrana celular para acabar exteriorizándose, momento que aprovecha para rodearse de una envoltura de origen celular que contiene proteínas virales (gp41 y gp120) y probablemente otras proteínas de origen celular como la beta-2-microglobulina.

Este ciclo de replicación puede presentar variaciones atendiendo al tipo de población celular infectada. Así, en los macrófagos, la salida por gemación de las

partículas virales se produce a través de vesículas citoplásmicas, dando lugar a una importante acumulación intracelular de viriones, que, vehiculizados de esta forma, pueden ser distribuidos por el organismo⁽¹⁾.

En la tabla 1 se resumen los diferentes tipos de fármacos con acción antirretroviral, cuyas características principales se comentan a continuación⁽²⁾.

Tabla 1 Fármacos antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Zidovudina (AZT)
Didanosina (ddI)
Zalcitabina (ddC)
Estavudina (d4T)
Lamivudina (3TC)

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

Nevirapina

Inhibidores de la proteasa

Saquinavir
Ritonavir
Indinavir
Nelfinavir

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

La 3'-azido-3'-deoxitimidina (zidovudina, azidotimidina, ZDV o AZT) es un análogo de la timidina fisiológica que fue sintetizada por Horwitz en 1964 para ser utilizado como quimioterápico antineoplásico, pero tuvo que desecharse por su escasa potencia. En 1985 Mitsuya y cols. pusieron de manifiesto su capacidad para inhibir *in vitro* la replicación del VIH-1 a concentraciones presumiblemente alcanzables en el hombre.

Todos los fármacos de este grupo actúan de una forma similar: tras penetrar en las células se fosforilan y seguidamente compiten con los nucleósidos naturales para unirse a la transcriptasa inversa, lo cual ocasiona la inhibición de dicha enzima y el bloqueo de

la síntesis de las cadenas del ADN proviral. La eficacia clínica es limitada, ya que con el paso del tiempo el VIH desarrolla resistencias.

Zidovudina

Inhibe la infección aguda de los linfocitos por el VIH, pero carece de eficacia en la infección crónica de dichas células. También impide la replicación del virus en los macrófagos cerebrales, pero su acción es menor en el resto de células del sistema monocito-macróforo. Tras la utilización de AZT durante más de 6 meses, el VIH se hace resistente a ella, debido a la presentación de mutaciones en el gen que codifica la síntesis de transcriptasa inversa. El desarrollo de resistencias depende del estadio de la infección y de la duración del tratamiento. Su aparición es un marcador independiente de progresión de la infección.

Se emplea a dosis de 250 mg/12 h ó 200 mg/8 h. Se absorbe en el tubo digestivo y tiene una buena biodisponibilidad, se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

La AZT como monoterapia se desaconseja actualmente; las únicas excepciones a ello es la prevención de la transmisión vertical, en la profilaxis tras la exposición accidental y en el tratamiento de la primoinfección. También se ha demostrado su utilidad en la trombocitopenia, la psoriasis, la neumonía intersticial linfoide, la demencia y la neuropatía periférica.

Los principales efectos secundarios son la anemia macrocítica y la granulocitopenia; ello es más frecuente en fases avanzadas de la enfermedad y cuando se utilizan dosis altas de fármaco. La anemia puede tratarse con eritropoyetina y la granulocitopenia con los factores estimulantes de colonias G-CSF o GM-CSF.

La claritromicina interfiere con la absorción intestinal de AZT. La metadona puede aumentar su concentración plasmática; sin embargo la rifampicina puede disminuir sus valores. La administración conjunta con paracetamol, o con agentes mielotóxicos, hepatotóxicos o nefrotóxicos, puede incrementar sus efectos secundarios.

Didanosina

Actúa como un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa viral respecto a la desoxiadenosina trifosfato, y además inhibe el ADN mitocondrial. La dosis recomendada es de 200 mg/12 h por vía oral, y posee una biodisponibilidad del 40%. Se metaboliza hacia hipoxantina y ácido úrico, excretándose por vía renal, con un 50% sin metabolizar.

Se recomienda utilizarlo asociado a otros fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa; no tiene indicación en monoterapia.

Los principales efectos secundarios son la pancreatitis y la neuropatía periférica. Por esta razón, su utilización no debe asociarse a zalcitabina, cisplatino y sales de oro. Los amortiguadores del pH que llevan los comprimidos de didanosina interfieren con la absorción intestinal de muchos medicamentos, como quinolonas, tetraciclinas, indinavir, dapsona o ketaconazol.

Zalcitabina

Inhibe a la transcriptasa inversa de una forma competitiva respecto a la desoxicidina trifosfato; también inhibe la síntesis del ADN mitocondrial. Se administra por vía oral con una dosis de 0,75 mg/8 h, posee una biodisponibilidad del 80%, se elimina por la orina en su mayor parte sin metabolizar. Se recomienda utilizarlo asociado a otros antirretrovirales, independientemente de su mecanismo de acción.

El efecto secundario más patente es la neuropatía sensitivomotora, que aparece en el 30% de pacientes, dependiendo en parte del tiempo de tratamiento y de las bajas cifras de CD4. Durante su empleo se desaconseja la utilización de otros fármacos que puedan producir neuropatía periférica como el cisplatino y las sales de oro, o pancreatitis como la pentamidina intravenosa.

Estavudina

Inhibe la transcriptasa inversa de un modo competitivo respecto a la timidina trifosfato y hace que ter-

468 mine precozmente la elongación de las cadenas del ADN proviral; inhibe asimismo la ADN polimerasa mitocondrial. La AZT parece impedir la fosforilación intracelular de la estavudina, por lo que puede antagonizar su acción. Se administra por vía oral con una dosis de 40 mg/12 h; se elimina por los riñones sin metabolizar. Se recomienda su uso cuando exista intolerancia o acomodación a fármacos del mismo grupo.

El principal efecto indeseable es la neuropatía periférica, por lo que debe evitarse su asociación a fármacos que también la produzcan, tal como se ha comentado en el apartado anterior.

Lamivudina

En el interior de las células se transforma en su derivado trifosfato, que actúa inhibiendo la transcriptasa inversa de una forma competitiva, haciendo que termine precozmente la elongación de las cadenas de ADN proviral. También posee un potente efecto inhibidor de la replicación del virus de la hepatitis B. La dosis utilizada es de 150 mg/12 h, con una biodisponibilidad del 80%; se elimina por la orina, la mayor parte sin metabolizar.

Se recomienda utilizarla asociada con otros análogos de los nucleósidos, siendo capaz de revertir ciertos tipos de resistencias del VIH a la AZT.

Es el análogo mejor tolerado, con pocos efectos secundarios.

Existen otros análogos⁽³⁾ en fase de estudio, que podrían llegar a desbancar a los actualmente utilizados, pero todavía están en fase de investigación (abacavir, adefovir).

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS

Nevirapina

Es un fármaco más selectivo que los del grupo anterior, más eficaz y a la vez más selectivo para este tipo de virus. Bloquea la transcriptasa inversa al modifi-

car la estructura de su lugar catalítico, siendo activa contra el VIH-1, pero no contra el VIH-2. *In vitro* posee una actividad sinérgica con los análogos, como con los inhibidores de la proteasa. Rápidamente aparecen resistencias. La dosis es de 200 mg/12 h, con una biodisponibilidad del 50%; se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina.

Su utilidad es limitada, debido al rápido desarrollo de resistencias; hay estudios que sitúan su utilidad en la exposición accidental y en la transmisión vertical.

El efecto secundario más indeseable es la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson.

Merecen una mención aparte las interacciones medicamentosas. Así, la cimetidina y los macrólidos aumentan los niveles de fármaco, mientras que la rifampicina disminuye sus valores plasmáticos. Además la nevirapina disminuye moderadamente las cifras de los inhibidores de la proteasa saquinavir e indinavir, pero no las del ritonavir.

INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Estos fármacos se unen a la proteasa aspártica de un modo competitivo con las proteínas precursoras del VIH. El resultado es la formación de partículas inmaduras y no infecciosas. Poseen actividad sobre todas las células infectadas tanto aguda como crónicamente, y respeta las proteasas humanas. Las resistencias también aparecen en estos productos, fruto de la mutación en los codones de algunos aminoácidos: la aparición de resistencias puede atrasarse mucho con la combinación de otros antirretrovirales⁽⁴⁾.

Saquinavir

Posee las características generales de estos fármacos; se recomienda una dosis de 600 mg/8 h, por vía oral y junto con las comidas, y de esta manera alcanza una biodisponibilidad del 4%, metabolizándose en el hígado y excretándose por las heces. Debido a su baja absorción posee muy pocos efectos secundarios. Mención aparte merecen las interacciones medi-

camentosas: así el ketoconazol y el ritonavir pueden aumentar el 50% su concentración plasmática; por el contrario, la rifampicina disminuye el 80% su concentración. El empleo de saquinavir con medicamentos que se metabolizan por la misma vía que él, como los antagonistas del calcio, la quinidina, el triazolam, la dapsona, el astemizol o la clindamicina, hace que puedan aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de éstos.

Ritonavir

Es el antirretroviral más potente que existe hasta la actualidad. Actúa inhibiendo la proteasa aspártica. La dosis utilizada es de 600 mg/12 h por vía oral y junto con la comida, lográndose una biodisponibilidad del 70%; se metaboliza en el hígado y se elimina por las heces. Como efectos secundarios destacan astenia, parestesias y posible elevación de enzimas hepáticas y de la creatin-fosfocinasa.

Está contraindicado su empleo conjunto con fármacos que se metabolizan por la misma vía (citocromo P-450, 3A4), como son amiodarona, meperidina, diazepam, midazolam, triazolam, astemizol, etc., ya que estos fármacos pueden acumularse y provocar graves efectos tóxicos. Los inductores del citocromo P-450, como rifampicina, rifabutina, dexametasona y varios antiepilépticos, disminuyen las concentraciones plasmáticas de ritonavir; por el contrario, fármacos como ketoconazol e itraconazol, que son inhibidores del citocromo, ocasionan aumentos de las cifras de ritonavir que pueden resultar tóxicas.

Indinavir

Es un potente inhibidor de la proteasa del VIH, que posee como desventaja la rapidez con la que aparecen resistencias. La dosis habitual es de 800 mg/8 h por vía oral, en ayunas. La biodisponibilidad es del 80% y se metaboliza en el hígado por la acción del citocromo P-450.

Los efectos secundarios son discretos: elevación de la bilirrubina indirecta y tendencia a la nefrolitiasis.

Está contraindicado el empleo conjunto de indinavir con fármacos que se metabolizan por la acción del citocromo P-450.

Nelfinavir

Es un fármaco pendiente de comercialización, con tendencia al rápido desarrollo de resistencias por parte de los virus. La dosis recomendada es 750 mg/8 h por vía oral y junto con las comidas. Al igual que sus homólogos es metabolizado por el citocromo P-450. Como efectos secundarios destacan la diarrea y la depresión psíquica. Las interacciones medicamentosas son superponibles a las de otros inhibidores de la proteasa⁽⁵⁾.

PROTOCOLO TERAPÉUTICO EN LA INFECCIÓN POR VIH

El inicio del tratamiento médico antirretroviral está indicado en cualquiera de las siguientes situaciones⁽⁶⁾:

- Carga vírica superior a 5000-10.000 copias/ml.
- Recuento de CD4 menor a 500/mm³.
- Infección VIH sintomática.

El objetivo ideal del tratamiento es mantener la carga viral a niveles indetectables el mayor tiempo posible. Si el tratamiento no se realiza ni en tiempo ni en dosis oportunas contribuye a la aparición de cepas resistentes y por consiguiente al fracaso de la terapéutica.

En la actualidad el tratamiento más potente y eficaz es la asociación de dos inhibidores análogos de la transcriptasa inversa, asociado a un inhibidor de la proteasa. En los pacientes que no cumplen criterios, pero que demandan tratamiento, estaría indicado el seguimiento y monitorización estrecha, antes que iniciar la terapéutica; no olvidemos que en el momento presente este tratamiento una vez instaurado se debe perpetuar toda la vida del paciente, y que el 60% de estos enfermos no cumplen correctamente el tratamiento prescrito, bien sea en dosis o en frecuencia de las tomas.

470 Cuando el paciente no puede tomar inhibidores de la proteasa, estaría indicado utilizar la asociación de dos inhibidores análogos de la transcriptasa inversa con un inhibidor no análogo. Los pacientes con tratamiento antirretroviral deben seguirse tanto clínica como analíticamente cada tres o cuatro meses; en estas visitas de control se deben solicitar sistemáticamente un hemograma, recuento de linfocitos CD4 y una carga viral, para valorar la eficacia del tratamiento.

Entre los aspectos que pueden motivar un cambio de la pauta terapéutica deben considerarse los siguientes:

1. Fracaso en el tratamiento, entendiéndose por ello:
 - Aumento de la carga viral, o disminución menor a la esperada.
 - Disminución progresiva de CD4.
 - Diagnóstico de enfermedades definitorias de SIDA.
2. Toxicidad o intolerancia.
3. Seguimiento terapéutico inadecuado.
4. Uso de pautas terapéuticas inadecuadas.

Cuando se deba realizar un cambio, habrá que tener en cuenta los tratamientos previos, la posibilidad de resistencias cruzadas, patología concomitante, interacciones medicamentosas y los antirretrovíricos disponibles. Deben cambiarse al menos dos de los fármacos, evitando una seudomonoterapia secuencial que conllevaría la aparición de cepas multirresistentes.

A modo de comentario final, cabe destacar los siguientes aspectos:

1. El tratamiento antirretroviral múltiple y su diferente modo de acción es la única arma terapéutica que permite hoy en día el control de esta enfermedad.
2. Las prescripciones deben ser utilizadas en las dosis y frecuencia establecidas, sometiendo a los pacientes a un riguroso seguimiento, para evitar el abandono de las mismas o su incorrecto cumplimiento.
3. La aparición de resistencias, que pueden hacer incontrolable este proceso, debe ser controlada para realizar el cambio farmacológico oportuno.
4. No se debe olvidar la ingente cantidad de interacciones medicamentosas que se establecen entre estos fármacos y los que habitualmente toman estos pacientes.
5. Por último cabe comentar que, la instauración y la progresión en la eficacia del tratamiento múltiple antirretroviral, establece a nivel de la esfera oral un descenso en frecuencia e intensidad del tipo de lesiones al cual estábamos habituados a observar hace tan sólo dos o tres años, con lo cual el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana no se distingue de cualquier otro en lo que a requerimientos y posibilidades de tratamiento odontológico se refiere.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gatell JM, Mensa J, Zamora L. *Zidovudina (AZT). Balance a los 10 años*. Barcelona: Ed. Antares 1994; 17-22.
2. Roca B, Simón E. Medicamentos antirretrovirales. *Jano* 1998;**LIV**: 387-400.
3. Clotet B, Labarga P, Portilla J, Echevarría S. Otros antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;**14**(supl. 1):15-19.
4. Deeks SG, Smith M, Holodny M, Kahn JO. HIV-1 proteasa inhibitors. A review for Clinicians. *JAMA* 1997;**227**:145-53.
5. Rubio R, Romeu J, Viciana O, Redondo C. Inhibidores de la proteasa del HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;**14**(supl.1):10-14.
6. Pérez Molina JA. Protocolo terapéutico actual en la infección por VIH. *Medicine* 1998;**7**:4016-8.