

# Resistencias de VIH a los fármacos antirretrovirales: evolución y perspectivas de futuro

Julio García  
Guerrero

Centro Penitenciario  
de Castellón

Desde que Larder,<sup>1</sup> *et al.* describieron en 1989 por primera vez una disminución de susceptibilidad al AZT, en pacientes que habían seguido terapia prolongada con dicho fármaco y, posteriormente, Nájera, *et al.*<sup>2</sup> en 1994 demostraron la existencia de variantes virales con resistencias naturales, el asunto de las resistencias del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) a los fármacos antirretrovirales (FARV), se ha constituido en uno de los problemas fundamentales de cara a un adecuado control de la epidemia, sobre todo en los países desarrollados, cuyos enfermos tienen mayor facilidad de acceso a los FARV.

El VIH presenta una gran variabilidad genética debido, fundamentalmente, a la baja tasa de corrección de errores de la transcriptasa inversa, que es la enzima clave en la replicación del material genético viral; este mecanismo, unido a la altísima tasa de replicación vírica (en un día de producen  $10^9$ - $10^{10}$  nuevos virus), hace que en cada nueva progenie viral, existan variantes con cambios o mutaciones en el material genético con respecto al genoma vírico original. Ello explica que en un momento cualquiera, podamos encontrar en un organismo infectado, cualquier variante posible del genoma viral (las llamadas *quasiespecies*). Esto podría suponer un serio inconveniente para la viabilidad del virus, ya que muchas de las mutaciones que el virus desarrolla son deletéreas, pero acaba siendo un formidable mecanismo de adaptación biológica, ya que algunas de estas mutaciones condicionan resistencia del virus a los FARV y le permite seguir replicando bajo la presión de los medicamentos. Se estima en 0,1-1% la proporción de genomas virales con resistencia a un solo fármaco, presentes en un organismo infectado no sometido a tratamiento, cepas con resistencia a dos fármacos son mucho menos frecuentes y con resistencia a tres o más fármacos son extraordinariamente infrecuentes; debido a ello la terapia antirretroviral de gran actividad con tres o más fármacos (TARGA), es la que logra una supresión

mas completa y prolongada de la replicación viral, objetivo último del tratamiento antirretroviral. El tratamiento será inefectivo cuando la inhibición de la replicación viral no sea total y se permita al virus replicar, dar lugar a nuevas variantes y acumular progresivamente en un único genoma, aquellas mutaciones que le permiten a la vez ser viable y resistente a todos los fármacos administrados.

La trascendencia clínica del fenómeno de la resistencia del VIH a los FARV es innegable, ya que cada fracaso terapéutico por esta causa, limita las opciones posteriores de tratamiento, tanto en el número de antirretrovirales que podremos utilizar, como en la calidad de la respuesta que obtendremos<sup>3,4</sup>. Por si esto fuera poco, puede pasar inadvertida a las técnicas actuales de detección de resistencias, bien porque la cepa mutada sea minoritaria en plasma o bien porque esté integrada en forma de DNA en el núcleo de células de otros compartimentos del organismo. En ambos casos corremos el peligro de que rápidamente se manifieste y llegue a ser dominante si se dan las condiciones adecuadas, con el consiguiente fracaso terapéutico.

El, hasta ese momento muy limitado, arsenal terapéutico contra el VIH, se vio notablemente reforzado desde 1996 con la comercialización de los inhibidores de proteasa y, poco después, de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Ese rápido incremento de los fármacos anti-VIH, y su amplia disponibilidad en los países económica y socialmente avanzados, ha colocado a estos en un escenario de "buenas-malas noticias"<sup>5</sup>. La innegable mejora en las tasas de morbi-mortalidad y en la calidad de vida que obtuvieron los enfermos con los nuevos tratamientos<sup>6</sup>, tuvo el penoso contrapunto de prescripciones "inadecuadas" en algunos casos (bien porque las terapias secuenciales y las mono o biterapias eran aceptadas en esos momentos o bien por mal conocimiento de las pautas de prescripción), y falta de una correcta adherencia a la terapia en muchos

Correspondencia:  
Julio García Guerrero  
Centro Penitenciario  
de Castellón  
Ctra. de Alcora, km 10  
12071 Castellón  
E-mail: garciaj@comcas.es

otros. Estas dos circunstancias contribuyen poderosamente a que no se logre el objetivo fundamental del tratamiento, lo que garantiza la emergencia de cepas virales resistentes a los fármacos empleados. Por otra parte la percepción equivocada de la gravedad de la Infección VIH en la era TARGA, generó entre los pacientes una menor percepción del riesgo de transmisión, con relajación de las medidas de prevención<sup>7</sup> y aumento de las conductas sexuales de alto riesgo<sup>8</sup>.

Estos dos factores conjuntos condujeron "lamentable pero inevitablemente"<sup>9</sup>, a la transmisión y difusión entre la población de estos países, de cepas del VIH resistentes a la medicación. Esta transmisión llegó a alcanzar niveles tan preocupantes que la IAS (*International AIDS Society*), en algún documento de consenso, recomendó la práctica de un test de resistencias antes de iniciar cualquier tratamiento antirretroviral, cuando la prevalencia de resistencias primarias superara el 5-10% de la población infectada, en un momento en que estas técnicas estaban casi circunscritas a los laboratorios de investigación<sup>10</sup>.

La prevención de la aparición y transmisión de variantes resistentes del VIH requiere esfuerzos concertados por parte de toda la sociedad, ya que toda ella es afectada. La estrategia ideal es la consecución de la supresión de la replicación vírica en los pacientes infectados y en tratamiento. Para ello, una prescripción adecuada y racional de los medicamentos por parte de los profesionales es básico. Las administraciones públicas deben dedicar esfuerzos para extender a toda la población, mensajes educativos y preventivos sobre la infección y su tratamiento, así como a la investigación, para conseguir técnicas de detección de resistencias más precisas, exactas y fácilmente interpretables que las que tenemos hasta ahora. Los enfermos deben colaborar tomando conciencia plena de los mecanismos de transmisión del virus y adoptando pautas de conducta consecuentes con ellos. Además, es de capital importancia el cumplimiento estricto del tratamiento marcado, en ocasiones engorroso por el alto número de pastillas y potencialmente peligroso, por efectos secundarios e interacciones de los medicamentos. Son necesarios también nuevos fármacos antirretrovirales más potentes, menos tóxicos y más fáciles de tomar que los actuales y además, que sean activos contra objetivos alternativos dentro del ciclo de replicación del virus. En este sentido, los inhibidores de la fusión y de la entrada viral y los de la integrasa viral serán bien recibidos.

Sólo desde esta perspectiva multifactorial podremos luchar contra este importante obstáculo en el control de la epidemia VIH en los países desarrollados

y, lo que es más importante de cara al futuro, prevenir su aparición en los países en vías de desarrollo, donde actualmente viven más de 30 millones de infectados -25 sólo en Africa- y donde hasta ahora se han visto relativamente libres de este fenómeno por la lamentable razón de que, simplemente, no han tenido acceso a los medicamentos antirretrovirales.

## Bibliografía

1. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-4.
2. Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu ME, Muñoz-Fernández MA, Nájera R, López-Galíndez C, *et al.* Pol gene quasispecies of HIV: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 1995;69:23-31.
3. Lorenzi P, Opravil M, Hirschel B, Chave PJ, Furrer HJ, Sax H, *et al.* Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 1999;13:F17-F21.
4. De Gruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M, *et al.* The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. *Antiviral Ther* 2000;5:43-50.
5. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. The Wake-Up Call. *N Engl J Med* 1998;339:341-3.
6. Palella JF, Delaney KM, Morman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
7. Kraucick S, Victor G, Houston S, Sutherland G, Garber GE, Hawley-Foss N, *et al.* Effect of antiretroviral load on the perceived risk of HIV transmission and the need for safer sexual practices. *JAIDS* 1998;19:124-9.
8. Kelly JA, Hoffman RG, Rompa D, Gray M. Protease inhibitor combination therapies and perception of gay men regarding AIDS severity and the need to maintain safer sex. *AIDS* 1998;12:F91-F95.
9. Cohen OJ, Fauci AS. Transmission of drug-resistant HIV-1: unfortunate, but inevitable. *Lancet* 1999;354: 697-8.
10. Hirsch MS, Conway B, D'Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, *et al.* Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults with HIV Infection. *JAMA* 1998; 279:1984-91.