

Ciclos celulares, medicamentos contra el VIH y tratamiento



Ciclos celulares, medicamentos contra el VIH y tratamiento

Las nuevas investigaciones sobre cómo y cuándo los medicamentos contra el VIH son eficaces (o ineficaces) plantea interrogantes sobre muchas de los regímenes de tratamientos combinados utilizados hoy en día. La información parece proveer nuevos datos sobre por qué los medicamentos fallan, y consecuentemente sugiere nuevas estrategias para mejorar la eficacia de las terapias combinadas.

Razones actuales para la falla de los medicamentos

Dos razones íntimamente ligadas se utilizan comúnmente para explicar por qué los medicamentos contra el VIH fallan con el tiempo. Parte de la culpa se le achaca a los medicamentos mismos y parte a la persona que los utiliza.

Primero. Veamos la manera como el medicamento contribuye a esta falla. En el nivel más simple, la razón más común para que el medicamento falle, es que el VIH ha desarrollado resistencia al mismo. Qué tan fácil y rápidamente esto sucede es determinado al menos parcialmente por el diseño del medicamento. Los medicamentos más eficaces permanecen estables en la sangre por períodos prolongados. En consecuencia, el nivel del medicamento en la sangre raramente cae por debajo de la cantidad necesaria para mantener el virus a raya, y por lo tanto, existen pocas oportunidades para que el VIH desarrolle resistencia. En contraste, algunos medicamentos son eliminados rápidamente del organismo, lo que hace que los niveles del medicamento en la sangre estén continuamente subiendo y bajando a medida que la persona va tomando sus dosis. Esto suele crear períodos en los cuales el nivel del medicamento en la sangre es demasiado bajo para lograr eliminar al virus, lo que precisamente constituye una situación ideal para promover el desarrollo de resistencia, y consecuentemente la falla del medicamento.

A continuación observemos cómo el usuario del medicamento puede contribuir al problema. El asunto clave aquí es la adherencia—es decir qué tan cuidadosamente sigue el usuario las instrucciones para tomar el medicamento. Esto es de particular importancia con los medicamentos que son eliminados rápidamente del organismo. La única manera para lograr que estos medicamentos funcionen bien es reaprovisionando constantemente el suministro de medicamento al torrente sanguíneo. Para algunos medicamentos, esto significa tomarlos a la hora precisa, dos o tres veces al día. Mientras menos capacidad tenga un medicamento para permanecer estable en un nivel lo suficientemente alto en el torrente sanguíneo, más importancia adquiere la adherencia. Sin embargo, todos somos humanos y resulta complicado esperar que todas las personas se adhieran perfectamente a sus tratamientos después de un año de uso.

Las nuevas investigaciones plantean nuevas razones

En teoría, estos dos asuntos debería explicar la mayoría de los incidentes de falla del medicamento, asumiendo que las personas están utilizando un mínimo de tres medicamentos juntos en una terapia combinada. Sin embargo, cualquier médico que trate un gran número de personas con VIH verá casos en los que los medicamentos parecen fallar a pesar de haberse hecho una selección cuidadosa y seguido una adherencia casi perfecta. ¿Cuál es la razón para esta discrepancia?

Las nuevas investigaciones sugieren las sorprendentes conclusiones de que no todo el que usa un régimen de tres medicamentos, está obteniendo el efecto de los tres medicamentos. Un nuevo estudio conducido por los doctores Robert Redfield, Charles Davis y Alonso Heredia, reportado al *Journal of Human Virology* (Vol.4; páginas 113 a 122), muestra que otra variable, llamada dependencia del ciclo celular, también está en acción y afectando el resultado de la terapia contra el VIH.

Simplistamente, existen dos estados básicos para cada tipo de célula que esté infectada con el VIH. En el estado ACTIVO, un célula se encuentra involucrada en el proceso de replicación, es decir en la producción de copias exactas de sí misma. En el estado de REPOSO, una célula está esperando calladamente la señal para entrar en acción. Sin embargo, las células pueden producir copias del VIH o quedar infectadas en cualquiera de los dos estados. Lo que convierte esto en un problema en la terapia contra el VIH es que algunos medicamentos funcionan solamente en las células ACTIVAS, otros solamente en las células en REPOSO y otros en las células en ambos estados. Idealmente, un medicamento debería funcionar en cualquiera de los ciclos de las células. A los medicamentos que funcionan solamente en uno de los estados se les denomina DEPENDIENTES DEL CICLO CELULAR y a los que no, se les deno-mina INDEPENDIENTES DEL CICLO CELULAR. En contraste, el VIH puede infectar células que estén bien sea en estado activo o en reposo.

Las implicaciones de esto parecen ser muy importantes. A no ser que los tres medicamentos de una combinación sean INDEPENDIENTES DEL CICLO CELULAR, la persona que utiliza la combinación en realidad no se encuentra en una combinación de tres medicamentos todo el tiempo. Si la combinación incluye un medicamento que no



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 1-800-822-7422 Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051
Oficina administrativo 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Ciclos celulares, medicamentos contra el VIH y tratamiento

Medicamento	El medicamento funciona en:	
	células activas	células en reposo
NRTIs		
3TC (Epivir)	sí	sí
abacavir (Ziagen)	sí	sí
AZT (Retrovir)	sí	no
ddl (Videx)	no	sí
d4T (Zerit)	sí	no
FTC (Coviracil)	sí	sí
tenofovir (Viread)	sí	sí
NNRTIs		
delavirdina (Rescriptor)	sí	sí
efavirenz (Sustiva)	sí	sí
nevirapina (Viramune)	sí	sí
INHIBIDORES DE PROTEASA		
amprenavir (Agenerase)	sí	no
atazanavir	sí	no
indinavir (Crixivan)	sí	no
nelfinavir (Viracept)	sí	no
ritonavir (Norvir)	sí	no
ritonavir fortalecido con lopinavir (Kaletra)	sí	no
saquinavir (Fortovase)	sí	no

funciona para las células en reposo. El usuario a final de cuentas se encuentra en una combinación de solo dos medicamentos en lo que respecta a las células en reposo.

La mayoría, pero no todos los medicamentos funcionan para las células activas. La excepción es el ddl, el cuál actúa principalmente en las células en reposo. Las mayores diferencias ocurren en cuanto al efecto de los medicamentos en las células en reposo. En este caso, dos de los más comunes medicamentos análogos de los nucleósidos, el AZT y el d4T, y todos los inhibidores de proteasa tienen poco efecto en las células en reposo. Afortunadamente, existen varios medicamentos que funcionan bien tanto para las células activas como para las células en reposo. En la tabla anterior se resume la actividad de los varios medicamentos en cuanto a los dos estados de actividad de las células.

Limitaciones

Las informaciones recientes sugieren que muchas combinaciones de tres medicamentos comúnmente usadas no proveen todo el tiempo una cobertura de tres medicamentos. Pero esto es tal vez una sobresimplificación, ya que las implicaciones de las nuevas informaciones no están todavía lo suficientemente claras. Los datos se basan en los resultados de las pruebas de laboratorio (in vitro). Estos datos no concluyen que ciertos medicamentos no tienen ninguna actividad contra uno u otro estado de las células, sino solamente que la eficacia de los medicamentos se ve algunas veces notablemente disminuida. Tampoco conocemos la contribución relativa de la reproducción viral que se hace tanto en las células activas como en las en reposo, y por tanto no se puede predecir

todavía qué tan grande es el impacto que irán a tener estos descubrimientos. Tampoco se tiene completamente claro si se requiere una combinación completa de tres medicamentos tanto para las células activas como para las en reposo.

Estos datos plantean importantes interrogantes que solo pueden resolverse en los estudios clínicos con humanos. Sin embargo, en la superficie estos hallazgos pueden ayudar a explicar por qué algunas personas experimentan una falla de sus medicamentos a pesar de una buena adherencia.

¿Se podría sacar cualquier conclusión mientras se esperan las investigaciones más a fondo? Posiblemente. Por ejemplo, parece razonable querer asegurarse de que cada combinación incluya al menos dos medicamentos (si no tres) que sean eficaces tanto para las células en estado ACTIVO como en REPOSO. En algunos casos, esto puede requerir utilizar más de tres medicamentos en total, o por lo menos seleccionar muy cuidadosamente los tres.

Al observar la tabla, es claramente posible alcanzar la meta que se deriva de esta información. Por ejemplo, cualquiera de las siguientes combinaciones proveería cobertura total en ambos estados de las células:

Cualquier dos medicamentos de la columna A más uno de la columna B:

Columna A	Columna B
abacavir (Ziagen)	delavirdina (Rescriptor)
tenofovir (Viread)	efavirenz (Sustiva)
3TC (Epivir)	nevirapina (Viramune)
FTC (Coviracil)	

Sin embargo, otros factores también tendrían que ser considerados en una situación típica, tales como el historial de medicamentos de la persona, la potencia relativa, etc. En la mayoría de las situaciones, no habrá soluciones simples como las implicadas anteriormente. Cualquier inhibidor de proteasa, por ejemplo, carece de eficacia contra las células en REPOSO.

Conclusión

El reto que nos presenta esta nueva información será el de determinar cómo integrar en nuestra forma de pensar las terapias combinadas. Los hallazgos básicos parecen razonables y lógicos, pero no se tiene claro cuál es el valor relativo de que sean incluidos dentro de los factores generales para las personas que tienen dificultades estableciendo y manteniendo un régimen eficaz. Esto nos brinda una pieza más del rompecabezas que implica entender por qué las cosas suceden de determinada manera. Para las personas que ya están en una terapia eficaz, las nuevas informaciones pueden ser menos importantes, a no ser que caigan en cuenta de que está en uno o dos medicamentos que fallan en actuar en uno de los dos estados de las células.

En el largo plazo, estas observaciones deberán ser tenidas en cuenta dentro de la investigación de nuevos medicamentos, de tal manera que se les dé prioridad a las nuevas terapias que funcionen tanto para las células ACTIVAS como para las células en REPOSO.