

## **TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ¿SOLO EFICACIA VIROLOGICA?**

Desde el año 1.981, en que se describió clínicamente el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el conocimiento multidisciplinar de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha desarrollado a una velocidad sin precedentes en la historia de la medicina. Hasta el año 1.996, la mortalidad de los pacientes infectados era elevada y generalmente dependía de la inmunodepresión provocada por el VIH. En este contexto, la importancia de otros procesos patológicos concomitantes, como, por ejemplo, la frecuente hepatopatía crónica, quedaba relegada a un segundo plano. A partir de 1.996, y con la llegada de una terapia antirretroviral (TAR) eficaz, la morbimortalidad asociada al VIH descendió de forma marcada, dando protagonismo a procesos de comorbilidad.

Actualmente, los pacientes infectados por VIH, tienen una elevada supervivencia por lo que hay que prestar atención a procesos concomitantes, como las coinfecciones con virus hepatotropos. Por otra parte, se ha producido un aumento en la edad de los pacientes con lo que la incidencia de ciertos procesos no relacionados con el VIH se ha incrementado en relación con la era pre-1.996. En la actualidad, atender a pacientes VIH positivos con una edad superior a 45-50 años y con patología concomitante no es una anécdota. El aumento de la supervivencia ha dado un gran protagonismo a la comorbilidad. Además, de lo anteriormente expuesto, habría que añadir dos consideraciones que vienen a dificultar el manejo actual de los pacientes. De una parte, la mayor supervivencia provoca una mayor exposición del organismo a los efectos directos del VIH y, de otra parte, con el uso de la TAR eficaz han aparecido trastornos metabólicos de diversa índole. Por otra parte, sabemos que el cumplimiento en el tratamiento antirretroviral es fundamental para conseguir un buen control inmuno-virológico. Por tanto, el abordaje terapéutico de un paciente VIH positivo no se basa solo en la elección de un tratamiento antirretroviral y en la prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas, sino que además debe basarse en el manejo de la comorbilidad, establecer estrategias que mejoren la adherencia y, especialmente, en evitar todos los efectos adversos sobre el metabolismo y la distribución grasa. El objetivo del tratamiento antirretroviral es alcanzar una carga viral indetectable durante el máximo período de tiempo posible y obtener una reconstitución del sistema inmune. Actualmente, los médicos no deben centrarse solo en este objetivo inmuno-virológico. Las terapias actuales deben buscar eficacia virológica e inmunológica, pero, igualmente

deben buscar comodidad y buena tolerancia para mejorar el cumplimiento, y deben evitar dislipemias, diabetes y otros trastornos que incrementen el riesgo cardiovascular. *Actualmente con la TAR no deberíamos buscar solamente la eficacia antirretroviral.*

En este mismo número de la revista se exponen las ponencias presentadas en la IV Reunión sobre Alteraciones Metabólicas y Morfológicas en la infección VIH celebrada por GEAM (Grupo de Estudio de Alteraciones Morfológicas). Se pone de manifiesto que con el aumento de la supervivencia tenemos que intensificar los estudios que aborden el poder lesivo directo del VIH sobre el organismo, los que permitan mejorar el conocimiento de la yatrogenia farmacológica y los que favorezcan el manejo diagnóstico y terapéutico de las metabolopatías. El VIH tiene efecto directo sobre las mitocondrias reduciendo el contenido de DNAm<sub>t</sub>, alterando la cadena respiratoria y provocando daño oxidativo. Así mismo, el VIH podría favorecer el desarrollo de aterosclerosis, a través de sustancias proinflamatorias, como la proteína C reactiva. Esto podría agravarse con el empleo de inhibidores de la proteasa, ya que se ha descrito disfunción endotelial en pacientes tratados con estos fármacos. Por otra parte, existen datos de que el VHC, en el contexto de coinfección VIH/VHC, puede influir en el desarrollo de lipodistrofia o de diabetes mellitus, bien a través de una acción directa del VHC sobre las mitocondrias, bien por cambios en la síntesis de citocinas como el TNF $\alpha$ . Debemos incrementar las investigaciones del papel que juega el VHC en pacientes infectados por el VIH, debido a la elevada prevalencia de la coinfección.

El incremento en la supervivencia y el desarrollo de trastornos metabólicos ha creado un nuevo escenario en el paciente VIH positivo: el riesgo cardiovascular. Los datos aportados de prevalencia de enfermedades cardiovasculares entre la población VIH positiva demuestran el incremento de esta patología. Por esto, el estudio de los factores de riesgo cardiovascular se está convirtiendo en una prioridad, así como el desarrollo de estrategias terapéuticas. En este sentido, es una prioridad el desarrollo de fármacos antirretrovirales que posean un buen perfil metabólico y escasa toxicidad mitocondrial. Atazanavir, un nuevo inhibidor de la proteasa, presenta un perfil lipídico favorable que facilitará su uso; la hiperbilirrubinemia que puede aparecer obliga en pocas ocasiones a retirar la medicación, y no parece que tenga relevancia clínica. Fosamprenavir, una prodroga del amprenavir, ha mostrado un comportamiento metabólico similar a nelfinavir en pacientes naive, y a lopinavir/ritonavir en pretratados. La combinación de ritonavir no empeora el perfil metabólico de fosamprenavir. Tenofovir, un análogo de nucleótido, ampliamente usado, presenta una mínima

toxicidad mitocondrial; no produce dislipemias, trastornos del metabolismo de los glúcidos ni distribución anómala de la grasa. Sin embargo, tras un año de tratamiento disminuye la densidad mineral ósea, aunque no se ha traducido en problemas clínicos; no obstante, habrá que esperar resultados a más largo plazo.

Por tanto, la elección de una combinación de fármacos para prescribir una TAR, no debe solo basarse en la eficacia virológica, sino también en otros factores, como facilidad de cumplimiento, tolerancia y, en el campo nos ocupa, un patrón metabólico favorable. Además de la mejor elección posible de TAR tenemos que tratar procesos concomitantes, como hepatopatía crónica VHC, y manejar los factores de riesgo cardiovascular, tales como, las dislipemias, la hipertensión arterial o el tabaquismo.

Jose Verdejo Ortes

Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III