

**Antirretrovirales**

# Los inhibidores de la proteasa

**Cuestiones generales**

La proteasa es un enzima que el VIH necesita para completar su proceso de autocopiar de sí mismo (replicación) dando lugar a nuevos virus capaces de infectar otras células.

En su proceso de replicación el VIH produce cadenas largas de proteínas que necesitan fragmentarse (cortarse) en trozos más pequeños que forman las proteínas y enzimas que ayudan a construir las nuevas copias del virus. La fragmentación de las cadenas más largas está producida por la proteasa y sus inhibidores impiden que la fragmentación tenga lugar con lo que las proteínas que se forman dan lugar a copias defectuosas del VIH que, si bien puede destruir la célula que infectó, ya no pueden infectar más células.

**Los inhibidores de la proteasa no eliminan el VIH**

Por sí solos los inhibidores de la proteasa (IP) no eliminan completamente el VIH del organismo. Sin embargo, con este tipo de medicamentos, se ha observado que pueden reducir la cantidad del VIH hasta en un 99% aunque algunos sigan latentes dentro de las células infectadas.

Al producir nuevos virus defectuosos se lograría que al menos la infección por el VIH no se propagase dentro del organismo con la misma rapidez que lo hace en la actualidad y teóricamente se podría llegar a una 'cronificación' de la infección del VIH ya que, al haber menos virus, menos células CD4 se infectarían y la persona infectada podría combatir mejor las infecciones y vivir durante más tiempo.

**Los inhibidores de la proteasa no previenen la transmisión del VIH**

A pesar de que se considera que la combinación de potentes antirretrovirales puede posiblemente reducir el riesgo de transmisión del VIH no lo eliminan por

completo ni se pueden considerar seguros previniendo la infección. Por lo tanto ni los IP ni ningún antirretroviral previene la transmisión del VIH.

**Los inhibidores de la proteasa**

En la actualidad existen 5 preparados con los que se han realizado amplios estudios o que se encuentran en las últimas fases de ensayos clínicos. Los cuatro primeros han sido aprobados por la FDA para su uso en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa y están autorizados y se comercializan en España.

Saquinavir. RO-31-8959 (Invirase)

Ritonavir. ABT-538 (Norvir)

Indinavir. MK-639 (Crixivan)

Nelfinavir. AG-1343 (Viracept)

Amprenavir. 141W94 o VX-478

Su empleo en combinación con otros antirretrovirales ha demostrado que los inhibidores de la proteasa pueden:

1. Reducir la cantidad del VIH en sangre (medido por carga viral)
2. Aumentar el número de linfocitos CD4, aún cuando sean muy bajos.
3. Prolongar el tiempo de aparición de la primera enfermedad definitoria de SIDA o muerte
4. Ayudar a que se desarrollen menos infecciones oportunistas.
5. Posiblemente reducir el riesgo de transmisión del virus.
6. Posiblemente preservar la función del sistema inmunitario

Otros inhibidores de la proteasa están siendo evaluados clínicamente en infectados por el VIH y otros están evaluándose en el laboratorio.

En un momento inicial se pensó que los inhibidores de la proteasa parecían tener menos efectos secundarios y ser menos

tóxicos que otros medicamentos aprobados contra el VIH como los inhibidores de la transcriptasa inversa.

### A tener en cuenta

#### Resistencia

En su proceso autorreplicativo el VIH puede producir copias ligeramente diferentes de sí mismo por lo que el nuevo virus puede no ser susceptible a los inhibidores actuales. Este hecho es la base de un proceso que no está perfectamente delimitado; se piensa que podría crearse una 'resistencia cruzada' a los diversos inhibidores de la proteasa. La resistencia no implica necesariamente que el paciente deba interrumpir el tratamiento o que nunca podrá volverlo a tomar. Se cree que la resistencia se desarrollará más lentamente en los pacientes que tengan pocos virus en su cuerpo y su cifra de CD4 sea alta; por el contrario en los casos opuestos se piensa que se puede desarrollar más rápidamente. Se cree que el mejor método para evitar, o demorar, la resistencia es seguir atentamente las instrucciones de dosificación del fabricante y no dejar ninguna de las tomas. El cumplimiento del tratamiento por parte del paciente (adherencia) constituye uno de los factores más importantes del éxito del tratamiento. La combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa e incluso la combinación de dos inhibidores de la proteasa podrían retrasar el problema de la resistencia a este grupo de antirretrovirales.

#### Metabolismo

Se realiza fundamentalmente en el hígado siendo el principal responsable el citocromo P450 mediante el isoenzima específico CYP3A4; los fármacos que inhiban o potencien esta vía metabólica van a influir en los niveles séricos que alcanzan los inhibidores de la proteasa y van a condicionar muchas de las contraindicaciones del uso concomitante con otros medicamentos, las dosis de los inhibidores o las dosis de aquellos fármacos (consultar los diferentes IP). Pueden ocasionar el bloqueo de algunas vías metabólicas de otros compuestos dando lugar a su acumulación transitoria, lo que puede

ocasionar un aumento de los niveles plasmáticos con el consiguiente riesgo de alcanzar niveles tóxicos.

No descrita entre las precauciones de su asociación con otros preparados, parece que es especialmente peligroso su toma conjunta con drogas recreativas de síntesis e incluso ya se ha atribuido alguna muerte a esta asociación. También interfieren en el metabolismo de cocaína, heroína, etc. pudiendo producir efectos acumulativos.

#### Efectos adversos

Es de destacar con respecto a los IP que sus principales efectos adversos son diferentes a los ocasionados por los antirretrovirales del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa por lo que su toma conjunta es menos problemática. En la página de cada inhibidor de la proteasa se destacan los principales efectos secundarios que presentan y en esta página se describe las complicaciones a largo plazo asociadas a su utilización.

Se ha observado aumento del sangrado, incluidos hematomas espontáneos cutáneos y hematomas en pacientes con hemofilia A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se precisa de la administración de factor VIII adicional. No se ha establecido la relación causal

Complicaciones a largo plazo asociadas al tratamiento con inhibidores de la proteasa:  
Lipodistrofia y alteraciones metabólicas

#### Antecedentes

En junio de 1.997 la FDA llamó la atención sobre la posible asociación de diabetes mellitus y medicación con inhibidores de la proteasa. Aunque no se ha establecido un origen claro del aumento de glucosa en los pacientes que estaban tomando cualquiera de los cuatro IP aprobados, aconseja que se vigilen los síntomas que pueden hacer sospechar una hiperglucemia: aumento de la sed y del hambre, pérdida de peso inexplicable, aumento de la micción (orinar

más veces), sequedad y picor de piel ... Aunque en la mayoría de los casos detectados los síntomas empezaron cuando los IP se habían tomado más de dos meses, en algunos casos se observaron antes de la semana.

A principios de 1.998, en la V Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas celebrada en Chicago, se describieron por primera vez una serie de síntomas consistentes en una alteración de la distribución de la grasa corporal que se conoce con el nombre genérico de lipodistrofia y que se han asociado al uso continuado de inhibidores de la proteasa.

Estas alteraciones se manifiestan por una concentración de grasa en el abdomen y en el adelgazamiento, o lipodistrofia, de las extremidades y de la cara; también se han manifestado en forma de infiltración dorsocervical de grasas (efecto "joroba de búfalo").

Estos cambios suelen manifestarse en algunos pacientes tras varios meses de tratamiento antirretroviral: A ellos se asocian posiblemente anomalías metabólicas como la hiperlipidemia, diabetes mellitus, hipogonadismo, hipertensión e hiperuricemia. Algunas de las anomalías metabólicas, como la hipertrigliceridemia, pueden ser anteriores a la terapia antirretroviral pero verse aumentadas por ésta.

La coincidencia en el tiempo de este fenómeno con el uso generalizado de terapias antirretrovirales que incluyen IP ha llevado a sospechar que sea consecuencia de la toxicidad de esta clase de fármacos. Sin embargo, algunas personas que presentan algunos elementos del síndrome no están tomando IP, y en años anteriores personas infectadas con el VIH ya presentaron en algunos casos cuadros sintomáticos coincidentes. Alteraciones parecidas se han descrito además en personas no infectadas, asociadas a enfermedades cardiovasculares o diabetes. El hecho de que se hayan descrito casos de infarto de miocardio en pacientes seropositivos jóvenes que presentaban estas alteraciones ha reforzado la preocupación de que las personas infectadas con el VIH puedan también ser susceptibles a dichas complicaciones.

Los datos que siguen se basan fundamentalmente en estudios presentados en la XII Conferencia Mundial del SIDA.

### Prevalencia de la lipodistrofia

Los estudios sobre prevalencia de la lipodistrofia ofrecen resultados muy diferentes. En general se estima que pueden presentar lipodistrofia un tercio de los pacientes que reciben inhibidores de la proteasa durante más de 13 meses por término medio. Se trata de un proceso común, progresivo y que no remite espontáneamente.

En un estudio se describen las características de los cambios corporales registrados por 19 mujeres tras iniciar terapia antirretroviral combinada que incluía un IP. Además de revisar los historiales, de la cumplimentación de un cuestionario y de los exámenes físicos, a las 19 mujeres se les realizaron análisis de impedancia bioeléctrica, mediciones de los pliegues de la piel, y análisis de laboratorio. 19 mujeres de un total de 118 (16%) se quejaron de cambios en su fisonomía tras iniciar la terapia. En las entrevistas con las pacientes se describieron los siguientes cambios: aumento del tamaño del pecho (71%), aumento de peso (47%), caquexia periférica (47%), caquexia en los glúteos (29%), y joroba de búfalo (23%). No se demostró correlación significativa de estos cambios con cambios en el ejercicio o en el apetito. Los resultados de las impedancias indicaron unos totales de grasa corporal anormalmente elevados. Se detectaron anomalías en los perfiles de lípidos consistentes con el aumento en los depósitos de la grasa troncal.

En otro análisis, 26 personas infectadas (15 hombres y 11 mujeres) y 26 controles sanos que coinciden con los sujetos índice en sexo, raza, edad, altura y composición corporal, se observó que la acumulación visceral de grasas se correlacionaba positivamente con el recuento de linfocitos CD4 y negativamente con la carga viral.

Por su parte, un estudio australiano de una cohorte de 84 hombres que habían seguido terapia con IP durante 21 meses, en un 76% de los pacientes se encontraban cambios subjetivos en la forma corporal (los pacientes afirmaban que su fisonomía había cambiado). Otro estudio describió pérdida de masa corporal en las mejillas del 24% de 29

pacientes tratados durante al menos 3 meses con IP.

En una comunicación se hallaron síntomas físicos de lipodistrofia periférica en el 12% de los pacientes tratados con IP, mientras que en un estudio español que incluye a 272 pacientes se encontraron sólo 5 casos de distribución anormal de las grasas corporales. Los expertos opinan que los resultados tan dispares pueden obedecer a la ausencia de una clara definición clínica de la lipodistrofia, así como a la falta de un patrón objetivo de medida común a todos los estudios.

En un estudio que utilizó absorciometrías duales por rayos X y mediciones del cuerpo para calcular la composición corporal de pacientes infectados con el VIH y controles no infectados, se concluye, en abierta contraposición con otros estudios, que las alteraciones en la distribución de la grasa corporal son un rasgo característico de la infección por VIH, y que la ocurrencia de elevada acumulación grasa abdominal precede a la era de la terapia antirretroviral combinada, hallando resultados similares en hombres y mujeres, y en pacientes tratados y no tratados con IP.

#### Prevalencia de glucosa elevada / diabetes

Algunos autores han sugerido que los pacientes candidatos a recibir inhibidores de la proteasa deberían someterse previamente a una prueba de tolerancia a la glucosa.

En una revisión de 78 historias clínicas se encuentra que el 10,7% de los pacientes presentan niveles de glucosa superiores a 140 mg/dl, y el porcentaje de los que superan los 180 mg/dl de glucosa es del 3,3%.

En un estudio de 298 pacientes tratados con IP el 15.1% desarrollaron hiperglucemia, definida como un nivel de glucosa en sangre superior a 120 mg/dl pero sólo dos pacientes (<1%) desarrollaron diabetes mellitus.

En otra comunicación se encuentra hiperglucemia (glucosa >126 mg/dl) en el 11.5% de 216 pacientes tratados con IP. En otro estudio en pacientes que llevaban poco tiempo de tratamiento con IP, menos de dos meses, no se hallaron niveles elevados de glucosa en sangre.

Un estudio analiza el metabolismo de la glucosa e insulina en pacientes con

lipodistrofia asociada al VIH, comparando 67 pacientes con terapia de IP, 13 pacientes sin experiencia con antirretrovirales, y 18 personas no infectadas con el VIH y sin diferencias significativas en cuanto a edad e índice de masa corporal. Se realizó a todos los participantes un test de tolerancia a la insulina intravenosa, por el que se inyecta insulina y se determina la tasa de caída de la glucosa en suero: La curva de decrecimiento es un reflejo de resistencia a la insulina. Tras 15 minutos de mediciones continuas, la glucosa se redujo en el grupo de pacientes naive, pero el 61% de los pacientes tratados con IP registró insensibilidad periférica a la insulina. Se midió la tolerancia a la glucosa oral en 24 de los 67 pacientes tratados con IP, resultando que todos los individuos con reducida tolerancia presentaban resistencia a la insulina (algunos pacientes presentaban resistencia a pesar de registrar tolerancia normal a la glucosa por lo que podría ser posible que la sensibilidad a la insulina pudiera estar dañada antes de que aparezcan anomalías en el test de tolerancia a la glucosa).

#### Prevalencia de colesterol elevado

Varios estudios indican que muchos pacientes que siguen tratamiento con IP registran aumentos moderados de colesterol, sin estar claro todavía cual puede ser el impacto clínico de dichos aumentos (la literatura ha descrito casos de infarto de miocardio y de angina de pecho).

Un estudio ha hallado una correlación significativa entre la concentración de colesterol en suero y la terapia antirretroviral que incluye IP. Por su parte, un estudio también observó mayores valores de colesterol en los pacientes en terapia antirretroviral combinada con IP que en los no tratados con IP. Ambos grupos de pacientes seguían terapia antirretroviral, pero el segundo lo hacía sólo con NNRTI: el 18% de los pacientes con IP describieron lipodistrofia frente a ningún paciente en el grupo tratado sólo con NNRTI (las cargas virales eran muy inferiores en el caso del grupo tratado con IP). El incremento de colesterol total determina un ratio de colesterol total/colesterol HDL mayor en el grupo con IP que en el grupo sin IP. Los autores concluyen que sus datos preliminares apuntan a los IP como una de las causas de

los valores anormalmente elevados en los niveles de colesterol, ácido úrico, y triglicéridos.

### Algunas experiencias de tratamiento

Un estudio australiano analizó a 21 pacientes con lipodistrofia que seguían terapia antirretroviral incluyendo indinavir ó saquinavir/ritonavir además de dos NRTI ó NNRTI. Los pacientes sustituyeron los IP por nelfinavir, cambiando además al menos uno del resto de antirretrovirales. A los 3 meses se evaluaron los niveles de triglicéridos: el nivel medio se redujo de 3.7 nmol/l a 2.8 nmol/l. Los niveles de colesterol en suero no registraron variaciones significativas. A los tres meses, el facultativo juzgó por inspección visual que la lipodistrofia estaba estabilizada en 12 (57%) de los pacientes, había remitido parcialmente en 7 pacientes (33%), y había progresado en 2 pacientes (10%). Los autores concluyen que el cambio de antirretrovirales puede mejorar los niveles de triglicéridos y la lipodistrofia en algunos pacientes.

En la presentación de una experiencia interesante pero limitada a sólo 2 pacientes, Torres describió el caso de 2 pacientes (1 hombre y una mujer) tratados con hormona recombinante del crecimiento humano (rhGH ó Serostim), un agente con efectos lipolíticos: ambos pacientes habían desarrollado jorobas de búfalo, así como pérdidas de grasa central y de músculo periférico asociadas a fatiga e hipertrigliceridemia. Uno de los pacientes presentaba también hipercolesterolemia moderada. Se llevó a cabo tratamiento con rgGH 6mg/día subcutáneos durante 12-24 semanas. Tras 12 meses de terapia la mujer presentó una remisión total de la joroba de búfalo, descenso de la obesidad central, así como energía y fuerza mejorada. Tras 6 semanas de terapia, el paciente masculino registró una notable regresión (50%) de la joroba de búfalo, así como aumento de la fuerza muscular. Los efectos secundarios de la terapia con rhGH incluyeron dolor moderado en las articulaciones, hipertensión moderada y aumento de los enzimas pancreáticos.

Datos preliminares del tratamiento de las concentraciones elevadas de lípidos asociadas al uso de inhibidores de la proteasa con agentes hipolipemiantes.

Según los resultados de un estudio clínico publicado en The Lancet, la combinación de 2 fármacos hipolipemiantes, comúnmente utilizados en el tratamiento de los niveles altos de colesterol, puede ser también eficaz para disminuir de manera significativa el nivel de colesterol asociado con el uso de inhibidores de la proteasa (IP) en personas seropositivas. El tratamiento antirretroviral con IP se ha asociado a incrementos de lípidos en plasma, con la consiguiente preocupación de que las personas seropositivas tratadas con esta clase de antirretrovirales puedan presentar un riesgo aumentado de enfermedad coronaria a la que también pueden contribuir el aumento de las inmunoglobulinas e infecciones concomitantes, como las producidas por *Chlamydia* o *Cytomegalovirus*, que pueden suponer factores de riesgo adicionales.

Los autores del estudio utilizaron las pautas de tratamiento elaboradas por el National Cholesterol Education Program (NCEP) para identificar las anomalías en los niveles de lípidos que pueden merecer intervención terapéutica (en dichas pautas se define el nivel de colesterol que merece una intervención según 3 factores: lipoproteínas de baja densidad - colesterol LDL- ; colesterol total; y triglicéridos).

44 pacientes, que según dicha definición presentaban concentraciones elevadas de lípidos, se enrolaron en un estudio clínico por el que se sometieron a las recomendaciones terapéuticas elaboradas por el NCEP para el tratamiento del colesterol. Los 20 pacientes con los niveles de lípidos elevados más reducidos se sometieron a un programa dietético y de ejercicio físico, mientras que a los 24 pacientes con niveles elevados más altos se les administró gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) o atorvastatina (empezando con una dosis de 10 mg diarios). Todos los pacientes continuaron tratamiento antirretroviral incluyendo IP y se les midieron mensualmente las concentraciones de lípidos en ayunas. Según el NCEP, tras 1-3 meses del inicio de la administración de los fármacos debería observarse un nadir en las concentraciones de lípidos; el seguimiento del estudio que venimos comentando se realizó durante 5-7 meses, por lo que los resultados pueden ser un buen indicador de la eficacia de la intervención.

12 de los 20 pacientes tratados con ejercicio físico o dietéticamente no presentaron respuesta por lo que se les administraron agentes reductores de lípidos (a 4 gemfibrozil y a 8 atorvastatina). Se juzgó que 19 pacientes presentaron una respuesta subóptima a gemfibrozil, por lo que se les añadió atorvastatina. Entre los pacientes que recibieron fármacos, aquellos que inicialmente presentaban concentraciones de lípidos más elevadas lograron reducir la concentración media de colesterol en un 30%, y la de triglicéridos en un 60%, tras 6 meses de tratamiento.

Los autores del estudio juzgan aún altas estas concentraciones, pero señalan que aún así suponen una reducción significativa del riesgo cardíaco potencial. Por otro lado, las pautas del NCEP recomiendan precaución en el uso de gemfibrozilo y las estatinas debido a que

pueden presentar un riesgo elevado de miopatía. Además, los autores señalan que la atorvastatina puede presentar una alta toxicidad cuando se utiliza con fármacos que interfieren con la vía metabólica del citocromo p450 en el hígado (como los IP). Por otro lado, los pacientes del estudio no presentaron casos de miopatía, anomalías hepáticas, o sucesos virológicos adversos.

Los autores concluyen que estos datos preliminares sugieren que siguiendo cuidadosamente las recomendaciones del NCEP podrían tratarse las concentraciones elevadas de lípidos asociadas al uso de inhibidores de la proteasa hasta que se conozcan los factores etiológicos y se tenga más experiencia en las alteraciones de los lípidos en pacientes VIH positivos.

- La infección por el VIH requiere cuidados precisos que sólo un equipo multidisciplinario puede prestar. La información que se da sobre medicamentos tiene sólo carácter informativo, **de ningún modo** debe servir como guía para 'automedicarse'; tampoco se debe tomar la sintomatología como guía para 'autodiagnosticarse'.
- En el momento de su edición, las Hojas Informativas VIH y SIDA reproducen el contenido del sitio web "VIH y SIDA" (<http://www.ctv.es/USERS/fpardo/home.html>). La información a la que hacen referencia cambia constantemente por lo que algunos de los datos recogidos pueden no estar actualizados. Su contenido y mantenimiento son responsabilidad exclusiva de su autor que, en la medida de su conocimiento y posibilidades, incluye información científicamente contrastada que considera puede ser de utilidad general.
- Las Hojas Informativas y por lo tanto su contenido pueden ser reproducidos con fines no comerciales ni lucrativos sin que sea necesaria ninguna autorización. Si lo desea puede ponerse en contacto con el autor mediante correo electrónico: [fpardo@ctv.es](mailto:fpardo@ctv.es).
- Estas hojas tienen un mero carácter divulgativo. Su distribución es gratuita, no debe pagar nada por ellas: EJEMPLAR GRATUITO