

15 DE JUNIO DE 08

## La importancia de HAART

Para los pacientes que tienen acceso a las últimas terapias retrovirales, el VIH ya no es más el asesino certero que alguna vez fue. El desarrollo de cócteles de drogas —combinación de tres drogas conocida como terapias antirretrovirales altamente activas (HAART, por sus siglas en Inglés)— ha permitido mantener el virus a raya. Pero si bien docenas de drogas atacan etapas específicas del ciclo vital del VIH, sólo ciertas combinaciones de drogas suprimen el virus eficazmente.

Un nuevo estudio, conducido por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), publicado el 15 de junio de 2008 en una publicación adelantada de Internet de la revista *Nature Medicine*, revela que esto es posible porque tres clases de drogas contra el VIH inhiben al virus 10.000 veces mejor que otras. Los descubrimientos se basan en un nuevo modelo matemático de interacciones droga/virus desarrollado por el estudiante de doctorado Lin Shen y el investigador del HHMI Robert Siliciano. Según Siliciano, los resultados tienen implicaciones que van mucho más allá del tratamiento del VIH.

---

"Es muy distinto si se tiene un 99 por ciento de inhibición o un 99.999 por ciento de inhibición."

- Robert F. Siliciano

---

“Esto se aplica a cada droga [y vacuna] que funcione contra un virus”, dijo Siliciano, que está en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. “También sería una herramienta útil para seleccionar drogas que serían las más eficaces para combatir infecciones de hepatitis C, o influenza —es muy general—”, dijo.

Dado que ninguna droga puede eliminar totalmente al VIH del cuerpo, el tratamiento apunta a mantener el virus bajo un fuerte control. El virus muta

rápidamente, y cada ciclo vital nuevo proporciona una oportunidad para que el VIH evolucione convirtiéndose en una cepa resistente a drogas. Cuando son seguidos cuidadosamente, los regímenes de HAART previenen esto manteniendo niveles de droga altos el cuerpo durante todo el día. Las drogas atacan al virus en varias etapas de su ciclo de vida —asegurando que aunque el virus evolucione para derrotar una droga, no se salga de control—.

El AZT fue la primera droga aprobada para combatir la infección por el VIH. El AZT y las drogas similares parecen ladrillos construcción de ADN llamados nucleósidos, pero son de hecho moléculas no funcionales. Atoran a la enzima viral, transcriptasa inversa, y evitan que siga transformando las moléculas de ARN del VIH en ADN. Desde entonces, se han desarrollado otras clases de las drogas para el VIH, incluyendo diversos tipos de inhibidores de transcriptasa inversa, e inhibidores de proteasas que previenen que la enzima proteasa del VIH corte a las proteínas virales en unidades funcionales.

HAART combina estas clases de drogas. Con su desarrollo, Siliciano dice, “finalmente se pudo suprimir [al virus] hasta llegar a niveles imperceptibles”.

La experiencia ha demostrado que los cócteles de HAART sólo funcionan si incluyen un inhibidor de proteasa o un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés), junto a dos drogas tipo AZT.

Pero el por qué esto debía ser así había seguido siendo un misterio, porque los modelos matemáticos de uso más general no tenían en cuenta cuánto un aumento en la dosificación incrementaría el efecto de cada droga. “La gente había ignorado esto”, dijo Siliciano, porque se pensaba que sería igual para todas las drogas —al doble de la dosis, la droga es dos veces más eficaz—. Siliciano, Shen, y sus colegas encontraron que esto no era verdad: las dos clases de drogas para el VIH más eficaces (NNRTIs y los inhibidores de proteasas) se hacen exponencialmente más eficaces con el aumento de la dosificación. Tres inhibidores de proteasas redujeron la replicación viral unas 10.000 veces con sólo un aumento de diez veces en la dosificación en experimentos en tubos de ensayo.

Eso es importante, dijo Siliciano, porque en el mundo del tratamiento del VIH lo importante es mantener niveles virales tan bajos como sea posible. “Es muy distinto si se tiene un 99 por ciento de inhibición o un 99.999 por ciento de inhibición”, hizo notar.

Siliciano dice que porque se espera que el modelo se aplique a todas las drogas antivirales, podría ser una herramienta poderosa en el desarrollo de drogas contra una variedad de patógenos. “Uno puede hacer estas mediciones en un tubo de ensayo y hacerse una idea de si una posible droga es buena o no”, dijo. Lo mismo podría ser cierto en el caso de algunas vacunas.

Sin embargo, Siliciano y Shen advirtieron que aunque su nuevo modelo matemático predice mucho mejor la eficacia de drogas que versiones anteriores, la inhibición del virus no es el único factor que gobierna cómo un médico decide tratar a un paciente. Muchas drogas tienen efectos secundarios que afectan a pacientes de distintas formas, que pueden aumentar con el aumento de la dosificación. Además, algunas drogas, entre las que se encuentran algunas de las más eficaces, se degradan rápidamente en el cuerpo, lo que significa que si falta una dosis es un problema mucho más grande que para las opciones menos eficaces pero más estables.