

BETA EN ESPAÑOL

Otoño de 2005

Vol. 18, N° 1

Interacciones medicamentosas

.....*página 17*

Cómo comprender los estudios clínicos

.....*página 37*



Una publicación de la Fundación contra el SIDA de San Francisco

www.sfaf.org/betaespanol

Jefe de redacción

Nicholas Cheonis

Editora de la publicación

Liz Highleyman

Traducción y adaptación

Clara Maltrás

Corrección de estilo

Spanish Concepts

Jefa de diseño y producción

Paula Fener

Consejo asesor científico

Dr. George Beatty

Dra. Lisa Capaldini

Dr. Eric Goosby

Dra. en Farmacia Cristina Gruta

Dr. Gregory Pauxtis

Joanna Rinaldi

Dr. John Stansell

Paul Wisotzky

BETA en español es una publicación semestral de la Fundación contra el SIDA de San Francisco (en inglés, San Francisco AIDS Foundation). Las ediciones de Invierno y Verano de *BETA* se publican en inglés y se traducen para *BETA en español* en los números de Primavera y Otoño. La financiación procede de donaciones realizadas por particulares y corporaciones.

Las suscripciones a *BETA en español* son gratuitas, y los suscriptores pueden solicitar varias copias si lo desean. Se permite reproducir los artículos para su distribución gratuita siempre que se reconozca la autoría de *BETA en español* y sus colaboradores; para otros fines, comuníquese con la redacción. Se pueden citar breves pasajes en artículos de reseña. Todos los modelos fotográficos aparecen con fines ilustrativos únicamente, a no ser que se indique de otro modo. No se puede presuponer su seroestado VIH por su inclusión en esta publicación.

Copyright © 2005 San Francisco AIDS Foundation. Reservados todos los derechos. Biblioteca del Congreso ISSN 1058-708X.

Dirección editorial:

PO Box 426182

San Francisco, CA 94142-6182

Teléfono: 415-487-8060

E-mail: beta@sfaf.org

Web: www.sfaf.org/betaespanol

CONTENIDO

OTOÑO DE 2005

artículos principales

Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral17

LIZ HIGHLEYMAN

Cómo comprender los estudios clínicos37

FUNDACIÓN CONTRA EL SIDA DE SAN FRANCISCO

secciones

NOTAS BREVES3

LIZ HIGHLEYMAN

FARMACOVIGILANCIA

Progreso de los fármacos en fase de desarrollo: ayer y hoy28

JOHN HAWES

LA MUJER Y EL VIH

Resumen de las investigaciones en mujeres32

KRISTEN JILL KRESGE

aviso

Las declaraciones y opiniones vertidas en *BETA en español* se publican únicamente con fines educativos y no implican recomendación ni patrocinio por parte de *BETA en español* ni de la Fundación contra el SIDA de San Francisco. Consulte siempre con un médico antes de iniciar o cambiar un tratamiento.

C O B E R T U R A D E L A S C O N F E R E N C I A S

Este año, la 12ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, uno de los dos principales encuentros anuales centrados en el VIH/SIDA, tuvo lugar en Boston del 22 al 25 de febrero.

La conferencia de este año no presentó grandes avances, pero incluyó muchas presentaciones orales y con afiches centradas en la patogénesis del VIH, los tratamientos anti-retrovirales, los efectos secundarios de la terapia y los nuevos compuestos experimentales. Desviándose de su formato habitual, los organizadores concertaron con gran agilidad una sesión especial para debatir un caso de VIH multirresistente y de aparente progresión rápida que acaparó la atención de la prensa en las semanas previas a la conferencia (consulte el artículo más adelante). Teniendo en cuenta la cantidad de información expuesta, este resumen es forzosamente incompleto; para obtener información en más detalle, visite los sitios Web que se indican más abajo. Para ver noticias relacionadas con el VIH/VHC y el VIH/VHB, consulte el artículo sobre coinfecciones presentado a continuación del informe de la conferencia. Si desea información de la Conferencia sobre Retrovirus y otras noticias relativas al VIH/SIDA en mujeres—con datos relativos a la monodosis de nevirapina (Viramune) para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo—vea la sección “Resumen de las investigaciones en mujeres” en la pág. 32.

Tipos de tratamiento y estrategias terapéuticas

En lo referente a tratamientos anti-VIH de primera línea, los datos de un gran estudio internacional llamado INITIO (resumen 165LB) mostraron que una politerapia de tres fármacos constituida por efavirenz (Sustiva, Stocrin) más dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) es superior a otros dos tratamientos de primera línea. Se distribuyó aleatoriamente a 915 sujetos para recibir una de las tres secuencias siguientes: 1) ddi (didanosina, Videx)/d4T (estavudina, Zerit)/efavirenz seguidos de AZT (zidovudina, Retrovir)/3TC (lamivudina, Epivir)/abacavir (Ziagen)/nelfinavir (Viracept) en caso de fracaso terapéutico; 2) ddi/d4T/nelfinavir seguidos de AZT/3TC/abacavir/nelfinavir; o 3) una politerapia de cuatro medicamentos, compuesta por ddi/d4T/efavirenz/nelfinavir. Al cabo de más de tres años de seguimiento, en un análisis de intención de tratamiento, las tasas de carga viral indetectable (por debajo de 50 copias/ml) fueron del 74%, 62% y 62%, respectivamente. No hubo diferencias importantes en lo relativo a la cantidad de linfocitos CD4,

progresión a nuevas enfermedades definitorias de SIDA, mortalidad o tasas de reacciones adversas graves. La terapia de cuatro fármacos no ofreció un mayor beneficio, pero sí provocó más efectos secundarios. En total, más de un tercio de los participantes modificó su régimen INTI esencial; la mayor parte cambió de ddi/d4T a AZT/3TC.

A medida que ha ido aumentando la cantidad de anti-retrovirales aprobados, se ha hecho imposible someter a prueba en ensayos clínicos todas las combinaciones potenciales entre sí. En lugar de esto, el Dr. John Bartlett y colaboradores (resumen 586) realizaron un metanálisis (un análisis que incluye datos de múltiples estudios clínicos) de los ensayos que evaluaron politerapias de tres fármacos como terapia de primera línea. Este análisis incluyó datos procedentes de 64 ensayos clínicos en los que participaron un total de 10.559 sujetos. En general, las politerapias que llevaban un inhibidor de la proteasa (IP) reforzado con ritonavir (Norvir) o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) funcionaron mejor que las que contenían IP sin reforzar o tres INTI (las tasas de carga viral indetectable fueron del 64%, 63%, 44% y 51%, respectivamente). Sin embargo, las politerapias con un IP reforzado lograron aumentos más notables de los CD4 (209 linfocitos/mm³) que los INNTI (180 linfocitos/mm³), los IP sin reforzar (178 linfocitos/mm³), o los tratamientos con 3 INTI (150 linfocitos/mm³).

Las terapias de 3 INTI han recibido mala prensa últimamente a causa de varios estudios que muestran que quizás no son lo bastante potentes como para suprimir el VIH de forma duradera. Sin embargo, la combinación de AZT/3TC/tenofovir DF (Viread) parece funcionar bien para algunos pacientes. Un estudio francés con rótulos a la vista compuesto por 36 sujetos sin experiencia terapéutica (resumen 599) halló que el 90% había logrado bajar de 50 copias/ml al cabo de seis meses de tratamiento, y el 69% mantuvo esta carga viral después de 12 meses. Durante el primer año, cuatro participantes (11%) experimentaron fracaso virológico; dos de ellos siguieron con el régimen de AZT/3TC/tenofovir y mantuvieron baja la carga viral. Los autores concluyeron que, a pesar de las recientes recomendaciones para evitar los tratamientos de 3 INTI, la politerapia de AZT/3TC/tenofovir “debería seguir evaluándose”. El estudio africano DART (resumen 22) también analizó este mismo tratamiento de 3 INTI. En un grupo integrado

por 200 ugandeses sintomáticos con menos de 200 linfocitos CD4/mm³, el 51% logró reducir la carga viral por debajo de 50 copias/ml y el 68% por debajo de 400/copias/ml en un análisis basado en intención de tratamiento que se realizó a las 24 semanas; el valor medio del aumento de CD4 fue de 88 linfocitos/mm³. Aunque es probable que se lograran mejores resultados con IP o INNTI, los investigadores concluyeron que los tratamientos de 3 INTI son “muy importantes en lugares con recursos limitados”.

T-20 (enfuvirtida, Fuzeon), uno de los pocos medicamentos que suprime con eficacia el VIH en sujetos con farmacoresistencia a las tres clases principales de antirretrovirales, puede verse afectado por la resistencia. Cecilia Cabrera y colaboradores (resumen 718) evaluaron a 15 pacientes que se habían sometido a múltiples tratamientos. Todos ellos mostraron al principio reducciones de la carga viral cuando empezaron con el T-20, pero el ARN del VIH aumentó poco después de la semana 4 en 13 de ellos. Todos los participantes mostraron mutaciones en la proteína de envoltura gp41 a la semana 2-4. Sin embargo, el Dr. Steven Deeks y colaboradores (resumen 680) señalaron que cuando 22 sujetos con VIH resistente al T-20 dejaron de tomar el fármaco, experimentaron modestos incrementos de la carga viral, lo que llevó a los autores a concluir que el T-20 sigue manteniendo una “actividad persistente de bajo nivel” incluso ante mutaciones resistentes. Por último, un análisis de 30 personas realizado por el Dr. George Beatty y colaboradores (resumen 581) hallaron que la interrupción de la TARGA antes de comenzar la terapia de salvamento con T-20 no produce una mejor respuesta virológica a las 24 semanas que el inicio inmediato de T-20, y que la sensibilidad basal al T-20 no predice el resultado terapéutico. [Nota de la redacción: el Dr. Beatty es miembro del Comité Asesor Científico de BETA.] En conjunto, estos estudios indican que cuando se produce fracaso terapéutico con el T-20, éste se hace aparente relativamente pronto (4-8 semanas), pero si el medicamento da resultado puede esperarse una respuesta sostenida. Junto con los datos de estudios sobre tratamientos antirretrovirales específicos, los investigadores presentaron algunos resultados más generales. Un análisis de más de 6.800 participantes del grupo EuroSIDA dirigido por Christian Holkmann-Olsen y colaboradores (resumen 601a) reveló que la TARGA es eficaz en todos los grupos, independientemente de la concentración de linfocitos CD4 o de la carga viral. Durante un seguimiento de 22.766 personas-años (PA), los investigadores registraron 889 casos de nuevas enfermedades definatorias de SIDA o fallecimiento (125 muertes). Hallaron que la incidencia de SIDA o mortalidad en todos los niveles de linfocitos CD4 o de carga

viral fue “similar, independientemente de los medicamentos específicos que se tomaron”. En comparación con el indinavir (Crixivan)—que ya cuenta con datos clínicos referentes a los criterios de valoración (casi todos los fármacos se aprobaron sobre la base de los marcadores de laboratorio a corto plazo)—hubo una amplia variedad de politerapias (dos INTI más un INNTI o un IP reforzado o sin reforzar, o bien abacavir más otros dos INTI) que redujeron el riesgo de enfermedades definatorias de SIDA o fallecimiento a un nivel semejante.

Riesgo cardiovascular y TARGA

Como viene siendo habitual en las conferencias sobre el VIH, muchas presentaciones se centraron en las reacciones adversas que provoca la terapia antirretroviral, en especial los efectos secundarios metabólicos. Uno de ellos, la elevación de los lípidos, es preocupante porque puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Según los últimos datos del gran estudio D:A:D—que incluye más de 23.000 sujetos VIH positivos—el Dr. Jens Lundgren (resumen 62) señaló que la TARGA parece duplicar el riesgo de infarto de miocardio (IM, ataque al corazón). Los investigadores alcanzaron esta conclusión basándose en un análisis de los datos de varios estudios que evaluaron el grosor de la íntima-media (un marcador de la aterosclerosis, o “endurecimiento de las arterias”) o la presencia de enfermedad cardiovascular. El mayor riesgo vinculado a la TARGA fue equiparable al que se ha observado en los fumadores. Otros factores de riesgo modificables (p.ej., elevación de los lípidos, hipertensión) y no modificables (como la edad, el sexo, los antecedentes familiares) también contribuyen al riesgo de ataques al corazón. En contraste con algunas investigaciones previas, no se vincularon a un mayor riesgo de IM ni la lipodistrofia (alteraciones en la distribución de la grasa corporal) ni el grado de inmunosupresión.

En un estudio parecido, el Dr. Wafaa El-Sadr y colaboradores (resumen 42) analizaron cómo cambia el riesgo de IM a lo largo del tratamiento antirretroviral. Los datos del mismo grupo (valor medio de edad, 39 años; 76% varones) se recopilaron en febrero de 2004. Durante 76.577 PA de observación, se registraron 277 IM que se daban por primera vez. La incidencia de IM fue de 1,39 por 1.000 PA entre quienes no habían seguido nunca la TARGA, 2,53 por 1.000 PA en quienes habían tomado la TARGA por menos de un año, y 6,07 por 1.000 PA en los sujetos que tenían seis años o más de experiencia terapéutica con la TARGA. Los investigadores calcularon que por cada año de tratamiento, el riesgo de IM aumentaba en 1,17 veces. Se observó una asociación semejante entre la terapia antirretroviral y el riesgo de IM en ambos sexos y en todas las

Aunque el riesgo de IM se duplicó con la TARGA, la cantidad absoluta de ataques al corazón siguió siendo muy pequeña.

**NOTAS
BREVES**

edades. Curiosamente, los autores señalaron que la elevación de los lípidos explicaba “en parte pero no totalmente” la relación entre la TARGA y el mayor riesgo de IM.

Es importante mencionar que, aunque el riesgo de IM se duplicó con la terapia, la cantidad absoluta de ataques al corazón siguió siendo muy pequeña. Lundgren resaltó que la reducción de enfermedades provocadas por el VIH y fallecimientos compensa con creces el pequeño riesgo adicional de IM.

Cambio de fármacos para reducir la lipoatrofia

El estudio ACTG 5116 analizó la seguridad y eficacia de la simplificación del tratamiento en individuos con el VIH bien controlado. La Dra. Margaret Fischl y colaboradores (resumen 162) evaluaron a 236 participantes con una carga viral por debajo de 200 copias/ml, sin indicios fenotípicos de farmacoresistencia (cuando se combinó su VIH con antirretrovirales in vitro) y que habían seguido sus primeros tratamientos con tres o cuatro IP o INNTI durante al menos 18 meses. Los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente para cambiar a un régimen sin INTI formado por lopinavir/ritonavir (Kaletra) más efavirenz (Grupo 1), o bien para sustituir el efavirenz por otro fármaco si iban a tomar un IP mientras seguían con sus INTI (Grupo 2); casi todos los sujetos (el 78%) que tomaban dos INTI emplearon AZT/3TC. Al cabo de 110 semanas, en un análisis de intención de tratamiento, el 66% de los participantes del Grupo 1 logró reducir la carga viral por debajo de 50 copias/ml, frente al 74% en el Grupo 2. Además, el 17% de los sujetos del Grupo 1 abandonó a consecuencia de los efectos secundarios (principalmente por la subida de los triglicéridos), frente al 5% en el Grupo 2.

Los resultados de este estudio sugieren que un régimen sin IP que lleve INTI es superior a los que excluyen los INTI, pero el cuadro de efectos secundarios de los dos tipos de tratamiento cuenta una historia diferente. La lipoatrofia (pérdida de grasa periférica en el rostro y las extremidades) es muy preocupante para los individuos que toman INTI, especialmente d4T. El Dr. Pablo Tebas (resumen 40) presentó datos de 62 sujetos procedentes del subestudio ACTG-5125s que forma parte del gran ensayo clínico ACTG 5116. Al cabo de 48 semanas, la grasa de las extremidades aumentó notablemente en el grupo que no tomaba INTI, pero disminuyó en quienes siguieron tomándolos. En un subgrupo de 46 participantes que recibieron seguimiento durante una media de 104 semanas, los que no tomaban INTI siguieron acumulando grasa en las extremidades, mientras que los que tomaban INTI siguieron perdiéndola. Sin embargo, la concentración de triglicéridos y de colesterol total subió mucho más en el

grupo que no tomaba INTI. Tebas concluyó que es preciso sopesar los beneficios de los tratamientos sin INTI sobre la distribución de la grasa corporal frente a su inferior potencia virológica. Este estudio no estaba diseñado para detectar las diferencias entre los distintos INTI (solamente una cuarta parte de los participantes tomaban d4T).

El cambio a un régimen sin INTI puede reducir la lipodistrofia, pero es posible que no sea necesario excluir a todos los fármacos de esta clase; los estudios sugieren que basta con omitir los análogos de la timidina (d4T y AZT) para lograr el mismo objetivo. El Dr. Robert Murphy (resumen 45LB) presentó los resultados del ACTG 5110s. En este subestudio, 101 sujetos con lipoatrofia fueron distribuidos aleatoriamente para recibir abacavir en lugar del análogo de la timidina (AZT 24%; d4T 76%), o bien para cambiar a un régimen sin INTI de lopinavir más nevirapina; 77 participantes cambiaron de tratamiento de inmediato, mientras que 24 sujetos de control continuaron su régimen basal durante 24 semanas y lo modificaron a partir de entonces. Al cabo de 24 semanas, según los resultados de la exploración por TAC (tomografía axial computarizada), tanto los participantes del grupo sin análogos de la timidina como los del grupo sin ningún INTI mostraron un aumento notable de la grasa abdominal subcutánea; la grasa abdominal visceral disminuyó en el grupo con abacavir. La grasa de los muslos incrementó considerablemente (en un 8%) en el grupo sin INTI pero no en el grupo con abacavir. Los sujetos de todos los grupos mantuvieron un buen control virológico, pero los CD4 se elevaron más en el grupo sin ningún INTI. En el grupo con lopinavir se observó un aumento de los lípidos, y en el grupo que tomaba abacavir se registraron reacciones de hipersensibilidad.

En caso de que se desee seguir con un régimen que contenga INTI sin análogos de la timidina, ¿es mejor cambiar a abacavir o a tenofovir? En el estudio británico RAVE, el Dr. Graeme Moyle y colaboradores (resumen 44L) distribuyeron aleatoriamente a 105 sujetos con lipoatrofia para cambiar su análogo de la timidina (AZT 33%; d4T 67%) por abacavir o tenofovir. Al cabo de 48 semanas, las imágenes del densitómetro DEXA mostraron que la grasa de las extremidades había aumentado notablemente, y en una proporción similar, tanto en el grupo de abacavir como en el de tenofovir. Los participantes de ambos grupos mantuvieron una buena supresión virológica. Al analizar los perfiles lipídicos, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol LDL “malo” disminuyeron más en el grupo que tomaba tenofovir. Hubo más participantes que suspendieron el tratamiento por reacciones de hipersensibilidad en el grupo de abacavir; no se detectaron diferencias en la función renal o en la densidad ósea. Los sujetos

5

que cambiaron de régimen y dejaron el AZT mostraron una mejora de la anemia. Los investigadores concluyeron que “aunque ambos medicamentos mantienen la supresión virológica, con [tenofovir] hubo menos abandonos terapéuticos y más mejoras en los parámetros lipídicos que con [abacavir]”.

El tenofovir también ha salido reforzado de dos estudios españoles. En el ensayo LIPOTEST (resumen 860), 53 participantes con lipoatrofia pero con el VIH bien controlado cambiaron el d4T por tenofovir; los demás fármacos de su tratamiento permanecieron igual. Al cabo de 18 meses, el grosor de la grasa facial había aumentado notablemente y el colesterol en sangre se había reducido ligeramente. Además, la concentración de ácido láctico disminuyó significativamente y el ADN mitocondrial (ADNmt) en las células mononucleares periféricas de la sangre se elevó ligeramente (los resultados contrarios, elevación del ácido láctico y descenso del ADNmt, son signos de toxicidad mitocondrial). El control virológico del VIH se mantuvo, y no se observaron efectos secundarios de gravedad. En un estudio dirigido por A. Milinkovic y colaboradores (resumen 857), 56 sujetos con el VIH bien controlado fueron distribuidos aleatoriamente para continuar con d4T, reducir su dosis de d4T de 40 a 30 mg dos veces al día o sustituir el d4T por tenofovir; los demás medicamentos no se cambiaron. Al cabo de seis meses, la grasa de las extremidades había aumentado significativamente en el grupo con reducción de dosis y en el grupo con tenofovir, pero siguió disminuyendo en el de d4T en dosis completas. La concentración de triglicéridos y colesterol total se redujo un poco en el grupo con reducción de dosis y significativamente en el grupo de tenofovir, pero aumentó en el de d4T en dosis completas.

Considerados en conjunto, estos estudios sugieren que cambiar los análogos de la timidina por tenofovir o abacavir puede mejorar la lipodistrofia sin sacrificar el control virológico. Las nuevas pastillas combinadas con dosis pre-fijadas han logrado que tenofovir (en Truvada) y abacavir (en Epzicom) sean tan cómodos de tomar como Combivir y Trizivir, que contienen AZT. El d4T es claramente el fármaco que más lipoatrofia provoca; por este motivo, ha dejado de considerarse un fármaco “preferente” en las pautas federales estadounidenses sobre el tratamiento del VIH, y ahora se clasifica como “alternativo”. Sin embargo, la zidovudina también parece causar lipoatrofia, y los próximos estudios se encargarán de mostrar si merece el mismo destino.

Nuevos fármacos antirretrovirales

Los investigadores de la Conferencia sobre Retrovirus presentaron nuevos datos sobre una pléthora de compuestos

experimentales en diferentes etapas de desarrollo. Dos presentaciones ofrecieron los últimos resultados del nuevo IP de Boehringer Ingelheim, tipranavir (Aptivus), al que la Administración de Alimentos y Fármacos (en inglés, Food and Drug Administration o FDA, por sus siglas) concedió la aprobación acelerada en junio (consulte el artículo más adelante). Pero fue otro IP en fase de desarrollo, el TMC-114, de Tibotec, el que suscitó más entusiasmo en la conferencia. Este y otros fármacos en proceso de investigación clínica se abordan más extensamente en la sección “Farmacovigilancia” en la pág. 28.

Asimismo, en la conferencia se presentaron datos sobre varios compuestos en una fase de desarrollo más avanzada. Uno de los que despertó más interés fue el PA-457, el primer inhibidor de la maduración del VIH. PA-457 actúa interfiriendo una proteína necesaria para generar una prole vírica funcional; sin ésta, las partículas víricas nuevas son incompletas y carecen de capacidad infecciosa. En un ensayo clínico comparativo con distintas concentraciones de fármaco en monodosis (resumen 159), 24 hombres VIH positivos con y sin experiencia terapéutica recibieron una sola dosis de PA-457 de 75, 150 o 250 mg, o bien placebo. La dosis de 250 mg redujo la carga viral del VIH en 0,51 logocopias y pareció suprimir el VIH durante varios días. En el presente se está llevando a cabo un estudio de diez días y la Fase II de ensayo clínico está prevista para finales de año.

Susan Little (resumen 161) presentó los primeros resultados de L-870810, el inhibidor de la integrasa de Merck, en un ensayo con 30 sujetos VIH positivos con y sin experiencia terapéutica. La monoterapia de diez días en dosis de 200 y 400 mg redujo la carga viral en 1,73 y 1,77 logocopias, respectivamente; el 20% y el 38%, respectivamente, mostraron una carga viral por debajo de 400 copias/ml. Aunque L-870810 fue bien tolerado en este estudio y no se han detectado toxicidades importantes en seres humanos, su desarrollo se ha visto interrumpido por la toxicidad observada en los estudios con perros; sin embargo, continúan las investigaciones sobre otro fármaco del mismo tipo, L-870812. Asimismo, se presentaron los datos del inhibidor experimental de la integrasa, FZ41 de BioAlliance (resumen 547).

GW-873140, un bloqueante del correceptor CCR5, se puso a prueba en un ensayo con 31 sujetos VIH positivos y 8 VIH negativos (resumen 77). Al cabo de diez días se observó una buena supresión viral. Además, los investigadores comprobaron que el GW-873140 parece seguir bloqueando los receptores hasta diez días después de haberse dejado de tomar, lo que sugiere que sería posible administrarlo a intervalos espaciados de tiempo. Está previsto comenzar la Fase III de ensayo con este compuesto este mismo año.

PRUEBA DE RESISTENCIA GENOTÍPICA

Consiste en analizar la estructura genética de una muestra de VIH para encontrar mutaciones (cambios genéticos) capaces de hacer que el virus se vuelva resistente a un fármaco o una clase de medicamentos.

En un estudio de siete días para la determinación de la dosis en 27 sujetos sin experiencia terapéutica previa, (resumen 160), el nuevo INNTI de Tibotec, TMC-278, pareció ser sumamente activo contra el VIH resistente a los otros INNTI ya aprobados. El descenso medio de la carga viral fue de 1,2 logocopias aproximadamente, y resultó similar en todas las dosis (25, 50, 100 y 150 mg diarios). No se detectaron reacciones adversas y en estos momentos se está iniciando la Fase II de ensayo (consulte la sección “Open Clinical Trials” en la Verano 2005 edición de *BETA* en inglés, pág. 51).

Otros fármacos experimentales de interés abordados en la conferencia fueron: UK-427.857, el antagonista del CCR5 elaborado por Pfizer, que ha pasado a denominarse maraviroc (resúmenes 96, 663); el inhibidor de la transcriptasa inversa competitivo con los nucleótidos, conocido como Compound-1, de Tibotec (resumen 156); TAK-652, que sustituye a TAK-779, y TAK-220, de Takeda (resúmenes 541, 542); BILR-335BS, de Boehringer Ingleheim (resúmenes 557, 558); y NCI UIC-02031, un nuevo IP no peptídico (resumen 562).

El caso aislado de SIDA en Nueva York continúa siendo un enigma

El pasado 11 de febrero, funcionarios del Departamento de Salud e Higiene Mental de la ciudad de Nueva York anunciaron que habían descubierto un caso de VIH multirresistente y de aparente progresión rápida en un hombre gay de entre 40 y 50 años de edad que había consumido metanfetamina de cristal y tenía múltiples parejas sexuales. El hombre había resultado VIH negativo en su última prueba realizada en mayo de 2003 y creía haberse infectado en octubre de 2004 (aunque posiblemente fuera antes), y empezó a mostrar signos que sugerían síndrome retroviral agudo (fatiga, fiebre, dolor de garganta) a principios de noviembre de 2004. El 16 de diciembre de ese mismo año resultó positivo a una cepa de VIH multirresistente, y para entonces ya mostraba signos de inmunosupresión avanzada. En enero, su concentración de CD4 había descendido a 28 linfocitos/mm³.

El anuncio de esta noticia desencadenó una avalancha mediática y un intenso debate entre profesionales médicos y trabajadores dedicados a la prevención del VIH. Algunos criticaron a los funcionarios de Nueva York por haber creado alarma tan pronto basándose en un solo caso. En una iniciativa sin precedentes, los organizadores de la Conferencia sobre Retrovirus celebrada en febrero convocaron un simposio especial para debatir este caso.

Los análisis genéticos mostraron que el hombre tenía una cepa de VIH perteneciente al subtipo B, nunca vista anteriormente. Las pruebas de resistencia fenotípica iniciales revelaron que el virus era resistente a las tres clases

principales de fármacos anti-VIH. La farmacorresistencia en sujetos recién infectados no es algo fuera de lo común, pero mostrar resistencia a las tres clases de antirretrovirales sin haber seguido ningún tratamiento anti-VIH sí constituye un hecho raro (consulte el artículo “Transmisión del VIH farmacorresistente” más abajo). Posteriormente, se determinó que el virus de este sujeto era sensible al efavirenz y al T-20. Además, se halló que su cepa tenía doble capacidad trópica (es decir, podía emplear los correceptores CCR5 y CXCR4 para introducirse en los linfocitos) e inductora del sincitio (que permite la fusión de los linfocitos). Los virus con estas características, asociados a una progresión rápida de la enfermedad, no son un fenómeno desconocido en los sujetos recién infectados, aunque es más común encontrarlos en una etapa más avanzada de la enfermedad. Lo que resulta poco común—aunque no totalmente excepcional—en el caso de Nueva York es la concurrencia de virus multirresistente y aparente progresión rápida. Los detalles del análisis genético fueron presentados en la Conferencia sobre Retrovirus por el Dr. David Ho (resumen 973B) y se publicaron en la edición del 19 de marzo de 2005 de la revista *The Lancet*.

Los expertos resaltaron que la progresión tan rápida de este hombre neoyorquino no implicaba necesariamente que existiera una “supercepa” del VIH. Se sabe desde hace tiempo que hay una pequeña proporción de individuos que experimentan una progresión rápida al SIDA por causas naturales, y que una gran variedad de factores—como las variaciones genéticas y el consumo de metanfetamina—pueden haber contribuido al inicio tan rápido de la inmunosupresión en este caso concreto. Desde el pasado mes de febrero, ha habido muy pocas novedades sobre este tema. A pesar de las extensas pruebas realizadas a más de una docena de los contactos sexuales del hombre de Nueva York (muchas de sus más de 100 parejas eran anónimas) y del análisis retrospectivo de las muestras de sangre conservadas, no se han detectado cepas similares; aun así, prosiguen las investigaciones sobre este caso. El pasado 29 de marzo, los funcionarios del Departamento de Salud citados divulgaron una nota de prensa donde señalaron que seguían evaluando datos de varios individuos que podrían estar infectados con cepas semejantes.

Transmisión del VIH farmacorresistente ¿más o menos?

La preocupación por la creciente incidencia de transmisión de VIH farmacorresistente (FR) se ha visto complicada a causa de los datos tan incongruentes de los últimos estudios. Según Andrew Leigh Brown (Doctorado en Medicina), de la University of Edinburgh (participante del simposio especial de la Conferencia sobre Retrovirus; vea el artículo anterior), varios estudios de la era TARGA parecen

PRUEBA DE RESISTENCIA FENOTÍPICA

Consiste en combinar una muestra de VIH con fármacos en el laboratorio y determinar la cantidad de medicamento necesaria para inhibir la multiplicación viral en un 50% o 90%. La farmacorresistencia se determina según la cantidad de fármaco que se precise para detener la replicación del VIH.

mostrar una de estas dos tendencias: o un incremento en la transmisión de VIH FR desde 1996 al año 2000, seguido de una tasa estable o descendente, o una transmisión de virus FR sin aumentos. Estos resultados pueden explicarse por los datos que indican que el VIH FR es menos “apto” o transmisible, que el tipo natural (sin mutar).

En el 3er Taller Europeo sobre VIH Farmacorresistente, celebrado del 30 de marzo al 1 de abril, se presentó un esquema de los patrones de transmisión del VIH FR por zonas geográficas. Las tasas de transmisión del VIH FR oscilaron del 4% (Eslovenia, España) al 17% (Bélgica)—en los EE.UU. fue del 14,5%—en grupos de individuos recién diagnosticados. Un estudio retrospectivo realizado en Suecia mostró un descenso en la transmisión de virus FR entre 1992 y 2002, que el investigador Jan Albert atribuyó al uso de la TARGA, ampliamente extendido y eficaz en dicho país. Los datos de otros países mostraron una tasa estable o creciente de transmisión de VIH FR a lo largo del tiempo. Las diferencias geográficas parecían ir también por regiones dentro de cada país, ya que dos estudios de Alemania—uno de la región occidental del Ruhr y el otro de población principalmente berlinesa—arrojaron tasas de transmisión de virus FR distintas (12% y 16%, respectivamente) e incluso tendencias diferentes (un aumento constante del 8,4% al 14,2% entre 2001 y 2004, frente a un incremento del 20% en 1998/1999 seguido de una estabilización en el 16% en el año 2001). Es de resaltar que sólo en un minúsculo porcentaje de los casos en los distintos estudios se encontró farmacorresistencia a dos o tres clases de fármacos.

Aprobaciones y advertencias sobre los fármacos

EN INTERNET

12ª CONFERENCIA SOBRE RETROVIRUS:

www.retroconference.org/2005/Home.htm

PARA OBTENER INFORMACIÓN MÁS COMPLETA ACERCA DE ESTA Y OTRAS CONFERENCIAS RECIENTES, CONSULTE:

www.aidsmap.org

www.hivandhepatitis.com/2005icr/12croi/main.html

www.natap.org/2005/CROI/croi.htm

www.thebody.com/confs/retro2005/retro2005.shtml

La FDA aprueba tipranavir

El pasado 22 de junio, la FDA concedió la aprobación acelerada a tipranavir, un IP no peptídico de Boehringer Ingelheim—que se comercializará con la marca Aptivus—como tratamiento de individuos VIH positivos con experiencia terapéutica. La dosis aprobada es de 500 mg, y debe tomarse con 200 mg de ritonavir dos veces al día. Los estudios han mostrado que tipranavir es activo contra el VIH que se ha vuelto resistente a otros fármacos de su clase. Los datos de dos grandes ensayos clínicos en Fase III (RESIST-1 y RESIST-2) mostraron que el tipranavir reforzado con ritonavir dos veces al día funcionó mejor que otros IP reforzados con ritonavir en sujetos con VIH resistente a los IP. Al cabo de 24 semanas, había bastantes más sujetos en el grupo de tipranavir con una carga viral indetectable que en el grupo de comparación. Sin embargo, los participantes que recibieron tipranavir mostraron elevaciones drásticas (en grado 3 o 4) de la ALAT (una enzima hepática) en mayor proporción que los que tomaron otros IP (el 7% frente al 1%, respectivamente).

En la Conferencia sobre Retrovirus de febrero, el Dr. David Cooper (resumen 560) señaló que en un estudio de 1.159 sujetos, al cabo de 24 semanas cerca del doble de los participantes en el grupo de tipranavir respondieron al tratamiento (el 40% frente al 21%) al compararlos con los que tomaban lopinavir. En la misma reunión, el Dr. Jonathan Schapiro (resumen 104) presentó los resultados de los análisis de resistencia genotípica centrados en el mismo grupo, los cuales muestran que el tipranavir funcionó mejor que los IP de comparación en subgrupos de sujetos con distintos patrones de mutaciones resistentes a los IP. Las investigaciones sugieren que el tipranavir puede reducir la concentración de otros IP en sangre, lo que podría hacerlo inadecuado como componente de terapias de salvamento que combinan múltiples IP. Las reacciones adversas más frecuentes que provocó el tipranavir fueron síntomas digestivos (como náuseas o diarrea), fatiga y cefalea; se observaron más casos de erupciones cutáneas leves en mujeres que en hombres. Las anomalías más comunes de los análisis de laboratorio fueron la elevación de las enzimas hepáticas y de los lípidos en sangre.

El tipranavir se está experimentando actualmente con sujetos sin experiencia terapéutica y con niños.

Aprobado el lopinavir una vez al día

El pasado 2 de mayo, Abbott Laboratories anunció que la FDA concedió la aprobación al tratamiento de lopinavir/ritonavir (Kaletra) una vez al día. Un estudio presentado en la Conferencia sobre Retrovirus de febrero (resumen H-570) mostró que el lopinavir tuvo una eficacia similar en sujetos sin experiencia terapéutica tanto una vez al día como dos veces al día al combinarse con FTC

(emtricitabina, Emtriva) y tenofovir. El pasado mes de octubre se revisó el prospecto de lopinavir para incluir los datos a largo plazo que muestran que el fármaco sigue siendo eficaz al cabo de 144 y 204 semanas. La información completa del prospecto de lopinavir puede consultarse en www.kaletra.com.

Aprueban nuevos fármacos contra la hepatitis B

El 29 de marzo, la FDA aprobó un nuevo compuesto antiviral llamado entecavir (Baraclude) como tratamiento de adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB). El fármaco, comercializado por Bristol-Myers Squibb, es un INTI que se toma por vía oral una vez al día. Siguiendo un camino diferente al proceso de aprobación típico, este medicamento se aprobó simultáneamente para sujetos con hepatitis B y para pacientes coinfectados con VIH/VHB. El nuevo fármaco está indicado para individuos monoinfectados y coinfectados que hayan tomado 3TC previamente (un compuesto estándar para tratar el VHB y un componente común de los tratamientos anti-VIH), y como tratamiento de primera línea en pacientes con el VHB solo. En los ensayos clínicos, al cabo de 48 semanas, el entecavir logró reducciones de la carga viral del VHB más notables que el 3TC, tanto en sujetos sin experiencia terapéutica como en aquellos que ya habían tomado 3TC (al cual el virus de la hepatitis B se vuelve resistente con mucha facilidad). En un estudio más pequeño, integrado por 68 sujetos, el entecavir demostró ser superior al placebo en los participantes coinfectados con VIH/VHB que estaban tomando un régimen antirretroviral que contenía 3TC. No todas las personas con hepatitis B crónica requieren tratamiento; el entecavir se ha aprobado para individuos cuyo VHB se esté multiplicando activamente y que tengan elevación de las enzimas hepáticas (ALAT o ASAT) o pruebas histológicas que revelen daños en el tejido hepático. Teniendo en cuenta los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, el entecavir parece casi tan seguro como el 3TC; pueden producirse "recaídas" drásticas de hepatitis (empeoramiento súbito de los síntomas) cuando se deja de tomar cualquier medicamento. Consulte la información completa del prospecto de entecavir en www.baraclude.com.

En el mes de mayo, la FDA aprobó el interferón pegilado alfa-2a de Roche, de marca Pegasys, para el tratamiento de la hepatitis B crónica. En dos grandes ensayos multinacionales en Fase III que evaluaron a más de 1.500 sujetos con VHB HbeAG-negativo o HbeAG-positivo, los individuos que recibieron Pegasys lograron una respuesta virológica sostenida (carga viral del VHB continuamente indetectable 24 semanas después de haber finalizado un ciclo terapéutico de 48 semanas) en una proporción significativamente más grande que los que tomaron 3TC. La politerapia de Pegasys más 3TC no demostró mayor eficacia que Pegasys solo.

Estos ensayos no incluyeron individuos VIH positivos, y Pegasys no está aprobado para la coinfección con VIH/VHB. El fármaco ya es tratamiento estándar para la hepatitis C crónica (consulte el artículo siguiente).

Pegasys/ribavirina para la coinfección con VIH/VHC

El 25 de febrero, la FDA aprobó Pegasys más ribavirina (Copegus) para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C crónica (VHC) en personas con el VIH; esta es la primera y única terapia aprobada para individuos coinfectados con VIH/VHC. El interferón pegilado (de la marca Pegasys, o bien Peg-Intron de Schering-Plough) más ribavirina ya era el tratamiento estándar para individuos monoinfectados con el VHC. La indicación ampliada se ha basado en los datos del estudio APRICOT, que mostró que el 40% de 868 participantes coinfectados con VIH/VHC y tratados con Pegasys/ribavirina lograron una respuesta virológica sostenida (el 29% para el genotipo 1 del VHC; el 62% para los genotipos 2 y 3); los resultados del ensayo APRICOT se publicaron en la edición del 29 de julio de 2004 de la revista *New England Journal of Medicine (NEJM)*. A principios de febrero, la Agencia Europea del Medicamento también aprobó Pegasys/ribavirina para casos de coinfección. La información completa del prospecto de Pegasys puede consultarse en www.pegasys.com.

Futura suspensión de saquinavir en cápsulas blandas y DDC

El 11 de marzo, Roche anunció su plan de suspender dos de sus antirretrovirales, el ddC (zalcitabina, Hivid) y la formulación en cápsula blanda de saquinavir (Fortovase), por falta de demanda. El ddC no ofrece ninguna ventaja clara sobre ddI y provoca una elevada tasa de neuropatía periférica; no forma parte de ningún régimen antirretroviral preferente o alternativo recomendado en las pautas federales sobre el tratamiento del VIH en los EE.UU. Fortovase se ha visto ensombrecido por la formulación en cápsula dura de saquinavir (Invirase), que actualmente se utiliza con una dosis de refuerzo de ritonavir. Invirase reforzado es mejor tolerado y más práctico de tomar que Fortovase, en especial con la reciente introducción de un nuevo comprimido de Invirase en dosis de 500 mg que permite tomar menos pastillas al día. Esta medida se toma poco después de que GlaxoSmithKline (GSK) retirara del mercado su IP amprenavir (Agenerase) a finales de 2004; será el primer medicamento retirado de la lista hospitalaria de antirretrovirales. Roche afirma que piensa dejar de producir ddC y Fortovase en torno al año 2006.

Mas alta tasa de hipersensibilidad al abacavir

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad que provoca el abacavir (Ziagen) podría ser más elevado de lo que se pensaba. Desde que empezó a comercializarse este

fármaco, casi todos los expertos estiman que la tasa de reacciones de hipersensibilidad está entre el 3 y el 5%. Pero dos nuevos estudios sugieren que la tasa real podría oscilar entre el 5 y el 10%. En una evaluación de nueve ensayos clínicos recientes (presentada en la Conferencia sobre Retrovirus, resumen 835), los investigadores de la FDA detectaron una tasa global de hipersensibilidad al abacavir del 8% (margen del 2 al 9%). El fabricante del medicamento, GSK, llevó a cabo otra evaluación similar que incluyó los mismos estudios recientes y otros ensayos clínicos anteriores (resumen 836); este análisis reveló una hipersensibilidad del 5,4%.

Las últimas investigaciones indican que 600 mg de abacavir una vez al día son tan eficaces como 300 mg dos veces al día, pero todavía no está claro si el riesgo de hipersensibilidad grave es más elevado si se toma la dosis más alta. Como se publicó el 1 de abril de 2005 en la revista *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)*, el Dr. Graeme Moyle y colaboradores observaron que en el estudio CNA30021 (que incluyó a 770 participantes) los grupos de una vez al día y dos veces al día mostraron tasas globales de hipersensibilidad parecidas (9% frente al 7%, respectivamente), pero la frecuencia de reacciones moderadas o graves fue ligeramente más alta en el grupo con la dosis de una vez al día. Un análisis realizado por GSK sobre los datos de tres grandes estudios que sumaban en total más de 900 sujetos no halló un mayor riesgo de hipersensibilidad con la dosis más alta.

La hipersensibilidad al abacavir se caracteriza por síntomas como fiebre, erupción cutánea, náuseas, dolor abdominal, tos, dolor de garganta e insuficiencia respiratoria. Los individuos que experimenten estos síntomas mientras toman abacavir deben consultar con su médico de inmediato. Una vez que se ha dejado de tomar el fármaco, no debe volverse a usar más. La misma precaución aplica a Trizivir y Epzicom, las pastillas de politerapia en dosis prefijadas, que incluyen abacavir entre sus componentes.

Más advertencias sobre interacciones medicamentosas con ritonavir

A finales de marzo, la FDA anunció que el texto de los prospectos de ritonavir (Norvir) y lopinavir/ritonavir (Kaletra) se había revisado para incluir nuevas interacciones con la fluticasona (un corticosteroide sintético que constituye el principio activo del inhalador nasal Flonase) y la trazodona (Desyrel), un antidepresivo. El ritonavir interactúa con muchos medicamentos debido a su potente efecto inhibitor del sistema enzimático del CYP450 en el hígado, que puede lentificar el metabolismo de otros fármacos, aumentando así el riesgo de toxicidades (consulte la sección “Interacciones medicamentosas” en la pág. 17). En el caso de la fluticasona, la conjunción con ritonavir

puede reducir la concentración de una hormona llamada cortisol. Además, el prospecto revisado de ritonavir añadió a la lista de contraindicaciones el uso de alfuzosin (Uroxatral), un bloqueador alfa empleado para aumentar el flujo de orina en varones con hipertrofia prostática benigna. Los prospectos revisados de ritonavir y lopinavir pueden consultarse en www.norvir.com y www.kaletra.com.

Otras noticias sobre el VIH

Acceso ampliado para TMC-114 a partir de otoño

Tibotec Therapeutics anunció el 14 de junio que piensa iniciar un programa de acceso ampliado (PAE) a partir de otoño para su inhibidor de la proteasa experimental TMC-114. La compañía también desea lograr la aprobación acelerada de la FDA para este compuesto, que ha mostrado resultados alentadores en la Fase II de estudio clínico (consulte “Farmacovigilancia” en la pág. 28). El PAE estará abierto a adultos VIH positivos con mucha experiencia terapéutica, CD4 por debajo de 100 linfocitos/mm³ y carga viral por encima de 10.000 copias/ml que necesiten TMC-114 para crear una TARGA viable. Consulte el sitio Web de Tibotec (www.tibotec.com) para conocer más detalles y encontrar la información de contacto cuando se acerque la fecha de inicio del programa. Tibotec comenzó recientemente la Fase III de estudio del fármaco con rótulos a la vista (consulte “Open Clinical Trials” en la Verano 2005 edición de *BETA* en inglés, pág. 50); el PAE está dirigido a individuos que no hayan sido admitidos o no puedan participar en el estudio clínico.

Localizador de médicos para administrar Sculptra

Dermik Aesthetics, fabricante de Sculptra (ácido poli-láctico)—un tratamiento estético de la lipoatrofia facial recién aprobado—ha divulgado una lista de los médicos que administran este producto para ayudar a los sujetos VIH positivos a encontrar profesionales capacitados en su zona. Dermik resalta que la inclusión de los médicos en la lista “no supone recomendación, derivación o respaldo de ningún tipo a ningún profesional ni consulta médica”. Infórmese en www.sculptra.com/US/Locator.do.

Actualizadas las pautas de tratamiento para la NPEP

En enero, el Ministerio de Salud y Servicios Humanos (en inglés, Department of Health and Human Services, o DHHS, por sus siglas) estableció nuevas recomendaciones sobre la profilaxis tras la exposición al VIH (PEP, por sus siglas) no ocupacional, conocida como “NPEP”, también por sus siglas en inglés (en la revista *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 21 de enero de 2005). En las

pautas anteriores, el gobierno recomendaba la PEP antirretroviral únicamente en caso de exposición ocupacional, como pinchazos accidentales con agujas en centros de salud; en este entorno, la PEP reduce el riesgo de infección por el VIH en un 80%. Según las nuevas pautas, debe ofrecerse un ciclo de 28 días con tres fármacos antirretrovirales a sujetos que presenten un “riesgo sustancial” de exposición al virus, por ejemplo, relaciones sexuales sin protección o uso compartido de jeringas para inyectarse drogas intravenosas con una persona que sea VIH positiva; la NPEP debe administrarse en las primeras 72 horas tras la exposición. En caso de exposiciones de bajo riesgo, o si se desconoce el seroestado de la pareja, las pautas recomiendan sopesar caso por caso los beneficios de la NPEP frente a los riesgos. Estas pautas tratan de cubrir las exposiciones accidentales o raras (p.ej., agresiones sexuales o ruptura del condón); la NPEP no debe considerarse como una “píldora del día siguiente” para tomarla después de habituales conductas sexuales de alto riesgo.

“Repuntes” y carga viral indetectable espontáneamente

Según un estudio publicado en el número del 16 de febrero de 2005 de la *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, los aumentos súbitos y transitorios de la carga viral, o “repuntes” son generalmente el resultado de variaciones aleatorias y no deben constituir motivo de preocupación. El Dr. Richard Nettles y colegas, de la Johns Hopkins University, recopilaron sangre de diez sujetos VIH positivos y analizaron su carga viral cada 2 ó 3 días durante un plazo de 3 a 4 meses. Todos los participantes tomaban terapia antirretroviral y habían logrado anteriormente una carga viral indetectable durante al menos seis meses. Nueve personas (90%) experimentaron repuntes del ARN del VIH de 50 copias/ml seguidos de un regreso a niveles indetectables; el promedio de duración de los repuntes fue de menos de tres días. Los repuntes no se correlacionaron con ningún factor demográfico o clínico y solamente parecieron asociarse marginalmente a un incumplimiento intermitente de la terapia. Las pruebas genotípicas ultrasensibles mostraron que los repuntes no estaban vinculados a la aparición de mutaciones farmacoresistentes. Los investigadores concluyeron que los aumentos transitorios de la carga viral parecen ser “variaciones biológicas y estadísticas que se producen aleatoriamente” y que no tienen ninguna importancia clínica. Por ello, deben respaldarse con un resultado confirmatorio y no debe cambiarse la terapia antirretroviral con una sola prueba de carga viral.

Lograr una carga viral indetectable del VIH de forma espontánea sin tomar medicación antirretroviral parece ser

más común de lo que se creía, según un estudio publicado en la edición del 1 de mayo de 2005 de la revista *Clinical Infectious Diseases (CID)*. Yoann Madec y colaboradores de París hallaron que 36 de 426 personas recién infectadas (8,5%) con fechas de seroconversión conocidas mostraron niveles de ARN del VIH sostenidos (dos determinaciones en un plazo de 18 meses) por debajo de 400 a 500 copias/ml sin recibir tratamiento al cabo de 4,6 a 62,8 meses tras la seroconversión. La mayoría presentó una carga viral detectable durante parte del estudio antes de alcanzar un estado indetectable. Según los investigadores, el 6,7% de los participantes en el estudio mantuvieron la carga viral por debajo de 400 a 500 copias/ml cinco años después de la seroconversión. Las mujeres, los individuos más jóvenes de 26 años, con una carga viral más baja en el punto basal o con más linfocitos CD4 fueron quienes lograron en mayor proporción una remisión espontánea del VIH. Durante el período en que la carga viral era indetectable, los investigadores observaron que los descensos de los linfocitos CD4 fueron más lentos de lo esperado, basándose en estudios previos sobre la progresión patológica del VIH. Tal como señalaron en un artículo editorial la Dra. Elizabeth Connick y colaboradores en el mismo número de la revista, el estudio francés apunta a la necesidad de realizar más investigaciones acerca de la infección primaria por el VIH y su tratamiento.

“Monoterapia” de mantenimiento con Kaletra

En un esfuerzo por mejorar la comodidad de la terapia antirretroviral y reducir el riesgo de efectos secundarios, los investigadores han estudiado una amplia variedad de terapias simplificadas. En el número del 4 de marzo de 2005 de *AIDS*, R.E. Campo y colaboradores señalaron que la “monoterapia” de Kaletra—que en realidad es una combinación de dos fármacos, lopinavir más una dosis de refuerzo de ritonavir, en un solo comprimido—parece mantener la supresión virológica y no estimula la aparición de resistencia en individuos con el VIH bien controlado. En este pequeño estudio piloto, seis participantes VIH positivos fueron tratados en principio con lopinavir más AZT y 3TC durante 24 semanas como mínimo. Después de alcanzar la supresión virológica (al menos tres determinaciones consecutivas de carga viral por debajo de 50 copias/ml), los dos INTI se suspendieron. Cuatro sujetos (67%) se mantuvieron en menos de 1.000 copias/ml durante los seis meses de estudio. Los otros dos, que reconocieron no haber cumplido bien la terapia, mostraron al menos una determinación por encima de las 1.000 copias/ml. Cuando uno de los participantes mejoró su adherencia a la terapia, su carga viral cayó por debajo de las 400 copias/ml. No se detectó ningún caso de mutaciones resistentes al lopinavir.

Aumento de la infección por estafilococos farmacorresistentes

La infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), que en el pasado estaba confinada principalmente a centros sanitarios como hospitales y residencias de ancianos, cada vez se ve con más frecuencia en entornos extrahospitalarios. La infección por estafilococos farmacorresistentes se ha detectado últimamente entre presos, atletas y niños. Un estudio publicado en la edición del 7 de abril de 2005 de la revista *NEJM* halló que entre 2001 y 2002, hasta una quinta parte de las infecciones por SARM de Atlanta, Baltimore y Minnesota no estaban vinculadas a ningún centro de salud. “Las infecciones por SARM entre la comunidad general se han convertido en un problema serio y muy extendido”, concluyeron los autores.

A menudo, las personas saludables portan *S. aureus* en la piel y la mucosa nasal, pero esta bacteria empieza a causar problemas cuando el sistema está inmunodeprimido. Según un estudio retrospectivo presentado en la Conferencia sobre Retrovirus de febrero (resumen 142), se detectaron 94 casos “clínicamente significativos” de *S. aureus* farmacorresistente en un grupo de 3.455 sujetos VIH positivos entre enero de 2000 y diciembre de 2003; el 60% de las infecciones fueron adquiridas fuera de los hospitales y el 40% estaban potencialmente vinculadas a hospitales. La incidencia de infecciones SARM clínicamente significativas aumentaron 6,2 veces desde los seis primeros meses de estudio hasta los seis últimos. El riesgo de SARM fue más elevado entre los sujetos que adquirieron el VIH a través de relaciones heterosexuales y entre quienes tenían los CD4 por debajo de 50 linfocitos/mm³. Entre los participantes con más de 50 linfocitos/mm³, la elevación de la carga viral también estaba correlacionada con un mayor riesgo de infección por SARM. Según los investigadores, este resultado “sugiere un efecto directo del VIH sobre las defensas antiestafilocócicas”.

Sumándose a estos datos, N.E. Lee y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles sobre infecciones de piel por SARM que afectaban a 35 hombres homosexuales en Los Angeles; los resultados se publicaron el 15 de mayo de 2005 en la revista *CID*. Casi todos estos casos fueron extrahospitalarios. Las infecciones cutáneas por SARM (abscesos, celulitis, forúnculos) se relacionaron con conductas sexuales de alto riesgo (con parejas anónimas halladas en saunas, clubs de sexo o por internet) pero no de la cantidad promedio de parejas sexuales; también del consumo de metanfetamina, el hábito de morderse las uñas, el contacto cercano con los clientes en el trabajo y el uso de un jacuzzi o sauna públicos; los condones demostraron un efecto protector. En este estudio, la infec-

ción por SARM no se asoció con la inmunosupresión ni con el uso de tratamiento antirretroviral. Los investigadores concluyeron que, en este grupo de población, el SARM parece transmitirse por contacto directo de piel a piel o bien indirectamente por exposiciones ambientales, y resaltaron la necesidad de crear una mayor conciencia sobre el SARM adquirido fuera de los hospitales para poder comenzar el tratamiento apropiado sin demora.

Coinfección por VIH/VHC y por VIH/VHB

El problema de la coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis ha ido atrayendo atención creciente en los últimos años, y los expertos han comenzado a acumular bastantes datos para hacer recomendaciones sobre el tratamiento óptimo. El número de mayo de la revista *Journal of Hepatology* presentó un resumen de recomendaciones propuestas en la 1ª Conferencia Europea Conferencia de Consenso sobre el Tratamiento del VHB y el VHC en Pacientes Coinfectados con el VIH, que se celebró los días 1 y 2 de marzo en París. El resumen incluye pautas sobre qué individuos coinfectados son buenos candidatos para el tratamiento contra la hepatitis B ó C, sobre cuándo debe iniciarse la terapia y qué antirretrovirales presentan riesgos potenciales para los pacientes con enfermedades hepáticas.

Aunque varios investigadores presentaron datos acerca de la coinfección por VIH/VHC y VIH/VVHB en la Conferencia sobre Retrovirus de febrero, la coinfección no acaparó los titulares como en la reunión del año pasado. El Dr. Mark Sulkowski y colaboradores (resumen 121) presentaron algunas de las pruebas más contundentes hasta la fecha de que el daño hepático puede progresar más rápido de lo que se esperaba en individuos coinfectados con VIH/VHC. En un grupo de 67 sujetos coinfectados que se sometieron a biopsias emparejadas separadas entre sí por un promedio de dos años, el 28% mostró un aumento de al menos dos puntos en su grado de fibrosis desde la primera biopsia hasta la segunda. Los investigadores sugirieron que, en vista de que la fibrosis progresa con más rapidez en los pacientes coinfectados, la recomendación habitual de “esperar y observar” cuando el grado de fibrosis es mínimo podría no ser adecuada para la población coinfectada. Sherri Stuver y colaboradores (resumen 947) hallaron que el hecho de tener una concentración nadir de CD4 (la más baja de todas las determinaciones realizadas) por debajo de 200 linfocitos/mm³—y especialmente si descendía a menos de 100 linfocitos/mm³—estaba significativamente relacionado con la progresión de la fibrosis, pero que los pacientes que tomaban la TARGA y lograban reducir la carga viral del VIH a menos de 75 copias/ml mostraban un menor riesgo de progresión de la enfermedad hepática o fallecimiento.

Por otra parte, las investigaciones siguen arrojando datos contradictorios sobre si el VHC repercute negativamente sobre la progresión de la enfermedad por el VIH. Un estudio de R.C. Hershov y colaboradores publicado en el número de marzo de 2005 de la revista *CID* evaluó a 625 personas VIH positivas en el Estudio Interinstitucional sobre el VIH en las Mujeres (WIHS, por sus siglas en inglés), de las cuales 190 (29%) también tenían hepatitis C. Los investigadores hallaron que las mujeres coinfectadas no progresaban a enfermedades definitivas de SIDA ni morían antes que las mujeres mono infectadas con el VIH. La carga viral del VIH fue parecida en ambos grupos, pero los porcentajes de linfocitos CD4 fueron ligeramente más altos entre las mujeres coinfectadas.

Por lo que respecta a la terapia antirretroviral, Barbara McGovern y colaboradores (resumen 950) descubrieron que los individuos coinfectados con VIH/VHC que habían estado tomando fármacos INTI—en particular d4T, ddI o ddC—corrían más riesgo de sufrir esteatosis (hígado graso), pero Alison Uriel y colaboradores (resumen 925) no encontraron vínculos entre fármacos anti-VIH específicos y esta enfermedad. Sulkowski y colaboradores señalaron en la edición del 8 de abril de 2005 de *AIDS* que detectaron esteatosis en el 40% de un grupo integrado por 112 sujetos coinfectados con VIH/VHC (el 99% con el genotipo 1 del VHC), que en su mayoría estaban tomando la TARGA. La esteatosis fue más común entre quienes estaban en una etapa avanzada de la enfermedad hepática, tenían hiperglucemia (azúcar alto en sangre), en sujetos obesos y en aquéllos que tomaban d4T; solamente cuatro de ellos nunca habían tomado d4T, de los cuales ninguno padecía esteatosis. Por último, según un estudio publicado en la revista *Journal of Hepatology* en marzo de 2005, los individuos coinfectados por VIH/VHC que tomaban la TARGA eran más propensos a sufrir insuficiencia hepática fulminante (fallo del hígado grave y rápido) que los que estaban mono infectados con el VIH. En un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 11.678 veteranos mono infectados con el VIH y 4.761 coinfectados con VIH/VHC, R.J. Kramer y colaboradores determinaron que la incidencia acumulativa de insuficiencia hepática fulminante fue de 1,1 por 1.000 PA en el grupo mono infectado, frente a 2,5 por 1.000 PA en el grupo coinfectado. Observaron que el riesgo de hepatitis fulminante era considerablemente más alto desde la llegada de la TARGA, lo que sugiere que la toxicidad que provocan los antirretrovirales influye en la aparición de esta enfermedad. Sin embargo, el riesgo de hepatitis fulminante sigue siendo bajo: en este estudio, sólo se observaron 92 casos en total entre 1991 y 2000.

Todavía no se sabe con certeza con qué frecuencia se transmite el VHC por vía sexual entre hombres que practican

el sexo con otros hombres (todos los estudios muestran una tasa de transmisión sexual muy baja, que oscila entre el 0 y el 3% entre parejas monógamas heterosexuales). Marie-Laure Claire y colaboradores del Hospital Necker en París (resumen 122) presentaron los datos más recientes sobre un grupo de 12 hombres VIH positivos diagnosticados con hepatitis C aguda; diez de ellos portaban un genotipo raro, el 4d, lo que sugiere que hubo una fuente infecciosa común. Los investigadores hallaron que el sexo de hombre a hombre era “el único factor de riesgo significativo” para la infección por el VHC en este grupo. En un estudio similar, A. Rauch y colaboradores (resumen 943) evaluaron a 1.347 sujetos heterosexuales VIH positivos y a 1.542 hombres homo y bisexuales VIH positivos en el “Swiss HIV Cohort Study”. Ocho heterosexuales se infectaron con el VHC (0,2 por 100 PA), frente a 14 hombres homo y bisexuales; entre éstos, la tasa fue también de 0,2 por 100 PA entre quienes habían practicado sexo con protección, pero de 0,7 por 100 PA para quienes no se protegieron. Sin embargo, en un reciente estudio publicado en la edición de marzo de 2005 de la revista *American Journal of Public Health*, solamente se detectó una nueva infección por el VHC entre más de 1.000 hombres homosexuales en Montreal durante ocho meses de seguimiento (2.653 PA), aunque el 63% afirmó haber practicado coito anal sin protección; la única infección se produjo en un hombre que declaró haber compartido equipo para inyectarse drogas. Curiosamente, los hombres del estudio de Alary eran VIH negativos, mientras que los de los estudios europeos eran VIH positivos; las investigaciones sugieren que la transmisión sexual del VHC puede ser más probable en personas con el VIH.

Los IP aumentan el riesgo de cardiopatías

Sumándose a los datos del estudio D:A:D que se presentaron en la Conferencia sobre Retrovirus, un estudio publicado en la edición del 1 de marzo de *American Journal of Cardiology* halló también que la elevación de lípidos en la sangre está vinculada a un mayor riesgo de cardiopatías en los pacientes VIH positivos que toman la TARGA. El Dr. Steven Grover y colegas de la McGill University analizaron los resultados de un ensayo clínico que comparó los cambios lipídicos de sujetos que tomaron atazanavir (Reyataz) o nelfinavir durante 32 semanas. Aplicando ecuaciones sobre riesgo coronario procedentes del Estudio Framingham sobre el Corazón (un gran estudio a largo plazo centrado en los factores de riesgo cardiovascular entre la población general) y otros modelos matemáticos, los investigadores calcularon que se puede esperar que los incrementos en el colesterol total y en el colesterol LDL “malo” que se observaron en los sujetos que tomaban nelfinavir (del 24% y el 28%, respectivamente) aumenten el riesgo de cardiopatías en un

50% en un plazo de 10 años, con independencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Basándose en su modelo, los autores concluyeron que “reducir al mínimo la dislipidemia vinculada con la [TARGA] puede preservar la esperanza de vida”.

En un tipo diferente de análisis, U.H. Iloeje y colegas, de Bristol-Myers Squibb, analizaron una amplia base de datos con más de 7.500 individuos VIH positivos para determinar si los accidentes cardiovasculares (ataques al corazón, embolia cerebral, arteriopatías coronarias, derivaciones coronarias o angioplastias) tenían alguna relación con la terapia antirretroviral. Los resultados se publicaron en el número de enero de 2005 de *HIV Medicine*. Durante el período de seguimiento se produjeron un total de 127 accidentes cardiovasculares. Aunque el 77% de los sujetos habían tomado IP, el 88% de los accidentes correspondieron a este grupo. Después de ajustar otros factores de riesgo, los investigadores determinaron que la tasa de enfermedades cardiovasculares fue de 9,8 por 1.000 PA entre los pacientes que tomaban medicamentos IP frente a 6,5 por 1,000 PA entre quienes nunca los habían tomado. Como era de esperar, los investigadores hallaron que los factores de riesgo tradicionales—como el tabaquismo, la diabetes y la edad avanzada—también contribuyeron al riesgo de cardiopatías. Los autores recomendaron que “los médicos deberían evaluar el riesgo de [enfermedades cardiovasculares] a la hora de tomar decisiones terapéuticas para sus pacientes infectados con el VIH”.

La cocaína también es un factor de riesgo cardíaco

Según un artículo publicado el 28 de marzo de 2005 en la revista *Archives of Internal Medicine*, el consumo de cocaína está correlacionado con un mayor riesgo de cardiopatías en personas con el VIH. El Dr. Shenghan Lai y colegas de Johns Hopkins evaluaron a 224 afroamericanos VIH positivos y negativos con edades comprendidas entre 25 y 45 años. Hallaron que tanto los participantes con el VIH como quienes consumían cocaína eran significativamente más propensos a sufrir calcificación coronaria (un signo inicial subclínico de aterosclerosis) y que el riesgo se multiplicaba en los sujetos que eran VIH positivos y consumían cocaína al mismo tiempo. Mediante exploraciones por TAC, los investigadores detectaron calcificación coronaria en el 19% de los participantes VIH negativos que no consumían cocaína, el 29% de los sujetos VIH positivos que no tomaban esta droga y el 38% de los que tenían el VIH y consumían cocaína. Sin embargo, entre quienes no consumían la droga, los sujetos con el VIH fueron los que mostraron zonas calcificadas en más cantidad y de mayor tamaño. En el grupo que no consumía cocaína, se observaron claramente tasas más altas de calcificación coronaria entre los sujetos VIH positivos, incluso aunque no tomaran

fármacos IP, que pueden elevar las concentraciones de lípidos en sangre.

Dejar de fumar reduce el riesgo cardiovascular

Algunos estudios han revelado que las personas con el VIH fuman tabaco en mayor proporción que la población general. Según un estudio publicado el 29 de abril de 2005 en la revista *AIDS*, dejar de fumar reduce el grosor de la íntima-media (un indicador de aterosclerosis). Rodolphe Thiebaut y colaboradores analizaron las estrategias de reducción del riesgo cardiovascular entre 233 sujetos VIH positivos pertenecientes al “French Aquitaine Cohort” (valor medio de edad, 44 años; el 25% mujeres). Al cabo de 36 meses de seguimiento, el 17% de los sujetos estaban tomando estatinas antilipídicas o fibratos (con respecto al 2% al principio del estudio), el 60% seguía un tratamiento antirretroviral sin IP (en contraste con el 45% en el punto inicial) y el 49% seguía fumando (frente al 59% del principio). Al observar las intervenciones individuales, los investigadores hallaron que el único factor asociado a la reducción de grosor de la íntima-media era el abandono del tabaco. Recomendaron promover activamente el abandono de este hábito para disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares entre la población VIH positiva.

El alendronato frena el desgaste óseo

El alendronato (Fosomax), administrado con vitamina D y calcio, aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en individuos VIH positivos con osteopenia (desgaste óseo leve) u osteoporosis (desgaste óseo intenso), según un estudio publicado en la edición del 1 de abril de 2005 de *JAIDS*. Las investigaciones previas han demostrado que la población con el VIH corre más riesgo de sufrir desgaste óseo, pero todavía no se sabe si esto se debe a la terapia antirretroviral, la inmunosupresión, o el propio VIH. La Dra. Kristin Mondy y colegas, de Washington University in St. Louis, dirigieron un estudio prospectivo sobre 31 sujetos VIH positivos que tomaban TARGA y tenían DMO en la parte inferior de la zona lumbar (valores de referencia normal, menos de -1.0); es importante señalar que la mayoría de los afectados (el 87%) eran varones, aunque los estudios realizados en la población general indican que las mujeres son más propensas a padecer desgaste óseo. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 70 mg de alendronato una vez a la semana o no recibir dicho fármaco; todos los sujetos tomaron complementos diarios de vitamina D y calcio. Al cabo de 48 semanas, el grupo que tomaba alendronato mostró un incremento del 5,2% en la DMO de la columna lumbar, frente al 1,3% en el grupo que sólo tomaba complemento; no se observaron reacciones adversas en ninguno de los dos grupos. Los autores concluyeron que “el alendronato,

Aunque la adherencia a la TARGA mejoró a lo largo del tiempo en todos los grupos, las mejoras más notables correspondieron a los sujetos que tomaron antidepresivos con regularidad.

la vitamina D y el calcio son seguros y potencialmente útiles como tratamiento de la osteopenia/osteoporosis derivada de la infección por el VIH”.

El alendronato también parece eficaz por sí solo sin complementos añadidos. Un estudio español publicado el 18 de febrero de 2005 en la revista *AIDS* halló que, en un estudio de 96 semanas con 25 sujetos VIH positivos con osteoporosis que tomaban la TARGA, quienes recibían 20 mg de alendronato una vez a la semana más asesoramiento dietético experimentaron aumentos de la DMO, frente a quienes recibieron solamente instrucciones dietéticas, que no mostraron cambios. Al cabo de 48 semanas fue evidente el aumento de la DMO en la columna vertebral, y al finalizar el estudio se observó también un incremento de la DMO en el trocánter (la bola en la articulación de la cadera). Aunque los sujetos de este estudio no recibieron complementos de vitamina D ni calcio, el asesoramiento dietético incluyó alimentos para asegurar una ingesta diaria de al menos 1.200 mg de calcio.

Los antidepresivos y la marihuana con fines medicinales mejoran la adherencia a la terapia

La depresión está vinculada a una mala adherencia a la terapia, y el uso de antidepresivos puede ayudar a los pacientes VIH positivos a seguir correctamente las pautas posológicas de la TARGA, según un estudio publicado el 1 de abril de 2005 en la revista *JAIDS*. La Dra. Lourdes Yun y colaboradores, del Departamento de Salud Pública de Denver, analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 1.713 sujetos con el VIH que acudieron a consultorios de salud pública entre 1997 y 2001. Entre los 981 individuos (57%) diagnosticados con depresión clínica, se prescribieron antidepresivos al 46% y TARGA al 52%. Cerca de la mitad de los sujetos deprimidos renovaron su receta al menos dos veces. Los investigadores hallaron que el 69% de quienes tomaban antidepresivos con regularidad adhirieron bien la TARGA, frente al 31% de los individuos deprimidos que no tomaron antidepresivos de forma continuada. También observaron que, aunque el cumplimiento de la TARGA mejoró con el tiempo en ambos grupos, la mejora fue más notable en quienes tomaron los antidepresivos con regularidad. Un posible factor de confusión en este estudio es que algunos individuos podrían haber sido buenos adherentes de antemano, y por ello tomaron tanto los antidepresivos como los antirretrovirales según lo prescrito. Los autores concluyeron que la “atención al diagnóstico y tratamiento de los trastornos depresivos en este grupo de población puede mejorar la adherencia a la terapia y, en última instancia, mejorar la supervivencia”.

En el mismo orden de cosas, un estudio publicado el 1 de enero de 2005 en la misma revista reveló que el

cannabis (marihuana) con fines medicinales está asociado a una mejor adherencia a la terapia antirretroviral entre sujetos VIH positivos que padecen náuseas. Las náuseas son un efecto secundario que provocan varios antirretrovirales, y se ha demostrado que dificultan la adherencia a la terapia. El Dr. Bouke de Jong y colegas, de la Stanford University, encuestaron 252 sujetos sobre el consumo de cannabis y la terapia antirretroviral; el 69% tomaba la TARGA, el 67% proporcionó datos sobre la adherencia a la TARGA y el 24% consumía cannabis. Al evaluar el grupo de encuestados en su conjunto, los investigadores no hallaron relación entre el consumo de marihuana y la adherencia a la TARGA. Sin embargo, en un subgrupo de sujetos con náuseas crónicas, aquéllos que tomaban cannabis adhirieron a la TARGA en una proporción tres veces mayor que los que no consumieron cannabis. En contraste, entre los individuos sin náuseas, el consumo de marihuana estaba vinculado con una peor adherencia a la terapia. La adherencia a la TARGA no se correlacionó con el sexo, la raza/etnia ni la edad, pero fue más baja entre los sujetos que tomaban alcohol y drogas ilegales distintas del cannabis. Los autores concluyeron que la marihuana con fines medicinales puede “facilitar, en lugar de impedir” la adherencia a la TARGA en un grupo seleccionado de individuos.

Ventajas de la gestión de casos

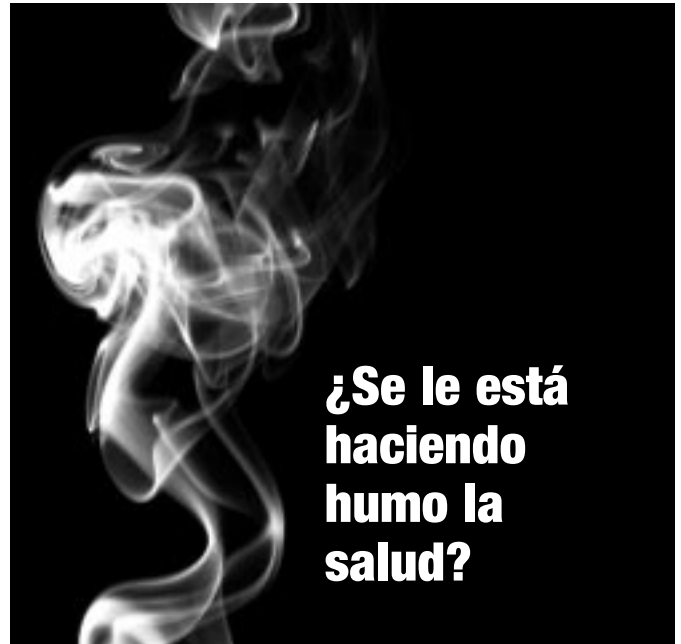
La gestión de casos puede ayudar a personas recién diagnosticadas con el VIH a acceder a servicios de salud, según un estudio publicado el 4 de marzo de 2005 en la revista *AIDS*. Gardner Lytt y colaboradores del grupo del Estudio sobre Tratamiento Antirretroviral y Acceso (ARTAS, por sus siglas en inglés) evaluaron a 273 participantes de Atlanta, Baltimore, Los Angeles y Miami que acababan de recibir el diagnóstico de infección por el VIH. La mitad de los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir servicios de gestión de su caso, mientras que la otra mitad recibió derivaciones a profesionales que ofrecían tratamiento. El grupo con servicios de gestión de su caso tuvo hasta cinco contactos con gestores de casos en un plazo de 90 días, durante el cual los gestores ayudaron a los clientes a identificar y resolver sus necesidades y obstáculos frente al tratamiento médico; además, los gestores ayudaron a los clientes a comunicarse con profesionales de la salud y se ofrecieron para acompañarlos a las consultas médicas. Los investigadores hallaron que el 78% de los sujetos en el grupo de gestión de casos visitaron centros especializados en el VIH al menos una vez en un plazo de seis meses, frente al 60% de quienes sólo contactaban con una lista de profesionales. Al evaluar a quienes visitaron algún consultorio dos veces en el plazo de un año, las cifras fueron del 64% y el 49% respectivamente. Los

investigadores calcularon que los servicios de gestión de casos cuestan entre \$600 y \$1.200 por cliente. Dado que una “inversión relativamente modesta” en gestión de casos está correlacionada con “una tasa significativamente más alta de acceso eficaz a cuidados contra el VIH”, concluyeron que la gestión de casos es un “recurso asequible y efectivo” para las personas recién diagnosticadas.

Mayor riesgo de SIRI con la inmunosupresión avanzada

Un artículo publicado en la edición de invierno de 2005 de *BETA* abordó el tema del síndrome inflamatorio de restablecimiento inmunitario (SIRI) en personas VIH positivas cuyo sistema inmunológico comienza a recuperarse gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral. Un análisis retrospectivo publicado en la edición de marzo de la revista *HIV Medicine* arrojó más luz sobre quién corre más riesgo de tener SIRI. D.J. Jevtovic y colaboradores, de Belgrado, evaluaron 389 sujetos que habían iniciado la TARGA entre 1998 y 2003. La mayoría (87%) estaban diagnosticados con SIDA y el 62% tenía los CD4 por debajo de 100 linfocitos/mm³. Al cabo de 35 meses, cerca de tres cuartas partes de los evaluados lograron reducir la carga viral a menos de 50 copias/ml y el 45% alcanzó un nivel de CD4 por encima de 400 linfocitos/mm³. Los investigadores observaron que 65 sujetos (17%) experimentaron al menos un episodio de SIRI, con síntomas de herpes zóster (culebrilla), tuberculosis, citomegalovirus (CMV), criptococosis, toxoplasmosis, hepatitis y vitritis por recuperación inmunitaria (un tipo de inflamación del ojo). El riesgo de SIRI fue más elevado entre los pacientes que tenían una inmunosupresión más avanzada (CD4 por debajo de 100 linfocitos/mm³) cuando iniciaron la TARGA. El incremento medio de los linfocitos CD4 y el descenso medio de la carga viral no fueron diferentes entre los grupos con y sin SIRI, pero el riesgo de SIRI fue muy bajo entre las personas cuyos CD4 superaron los 400 linfocitos/mm³. Las investigaciones anteriores han demostrado que la TARGA funciona mejor cuando se comienza antes de que el declive del sistema inmunitario esté muy avanzado; este estudio sugiere que esta medida puede además ayudar a prevenir el SIRI.

Liz Highleyman (liz@black-rose.com) es escritora médica independiente y reside en San Francisco.



¿Se le está haciendo humo la salud?

Fumar es un hábito que a menudo se relaciona con el estrés. Fumar es además un factor de riesgo de muchas enfermedades que afectan a las personas con el VIH, como las enfermedades cardiovasculares, las afecciones óseas y el cáncer de ano.

La FDA ha aprobado el bupropión (Zyban) como compuesto medicinal sin nicotina para ayudar a dejar de fumar. Otros compuestos que contribuyen a dejar el hábito son los tratamientos sustitutivos de nicotina, en forma de caramelos (Commit), parches (Habitrol, NicoDerm CQ, Nicotrol), inhaladores (Nicotrol) y goma de mascar (Nicorette). Como métodos complementarios pueden seguirse programas de modificación de la conducta, asesoramiento psicológico y redes de apoyo.

El Stop Smoking Center (www.stopsmokingcenter.net) es un sitio Web muy especial que ofrece un programa para dejar de fumar, servicios de apoyo on line, y enlaces a una amplia variedad de recursos para abandonar este hábito, tales como la American Lung Association (212-315-8700) y Nicotine Anonymous (415-750-0328).

El Tobacco Education Center of UCSF/Mt. Zion (415-885-7895) es un centro para dejar de fumar destinado a los residentes del Área de la Bahía de San Francisco.

**Aprenda más sobre el arte de dejar de fumar.
El mejor momento es ahora.**

Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral

Liz
Highleyman

La llegada de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido la mortalidad y mejorado la calidad de vida de las personas VIH positivas, pero el tratamiento del virus y de las enfermedades que provoca sigue siendo muy complejo. Con cerca de 20 compuestos antirretrovirales, docenas de fármacos para las enfermedades oportunistas (EO) y tratamientos adicionales para los trastornos derivados de la terapia, como la elevación de los lípidos en la sangre, el potencial de interacciones medicamentosas es un problema acuciante.

Las interacciones se producen cuando un fármaco influye en la concentración o en la actividad de otro. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) tienen más probabilidades de causar interacciones debido al proceso por el que se transforman en el cuerpo. Las interacciones pueden elevar la concentración de fármaco en la sangre, intensificando los efectos secundarios, o bien reducirla, lo que disminuye también su eficacia. Pero las interacciones no siempre son perjudiciales: por ejemplo, el IP ritonavir (Norvir) "refuerza" los niveles de otros compuestos de su clase en la sangre, lo cual aumenta su potencia y permite administrar dosis más llevaderas.

Con tantos fármacos para elegir, no es posible ofrecer una lista completa de todas las interacciones posibles. En su lugar, este artículo se centrará en explicar cómo y por qué se producen las interacciones medicamentosas, describir algunas interacciones importantes que son comunes en la terapia antirretroviral y ofrecer medidas para evitarlas o resolverlas. La lista adjunta de recursos de la página 26 presenta bases de datos sobre interacciones muy útiles que pueden consultarse por internet y herramientas para saber si pueden producirse interacciones entre determinados medicamentos.

Las personas con el VIH deben conocer el potencial de interacciones e informar a sus médicos sobre todos los productos que estén tomando, que abarcan desde fármacos que se adquieren con y sin receta, a complementos y remedios herbales, hasta drogas recreativas.

Un problema ubicuo y creciente

La fenitoína (Dilantin), un anti-convulsivo, puede reducir peligrosamente la concentración de lopinavir/ritonavir (Kaletra). Un antibiótico como la eritromicina puede elevar el riesgo de paro cardíaco súbito si se toma con IP. El nuevo IP atazanavir (Reyataz) no debe emplearse con omeprazol (Prilosec), un medicamento muy usado para el reflujo gastroesofágico. El saquinavir reforzado (Invirase) provoca toxicidad hepática si se combina con rifampicina, que forma parte estándar del tratamiento de primera línea contra la tuberculosis.

Estas son sólo algunas de las interacciones entre los medicamentos antirretrovirales y otros fármacos que se han publicado el último año en las cartas de advertencia a los médicos o en las revistas especializadas. A medida que se van aprobando nuevos compuestos y aparece información actualizada sobre los productos existentes, van saliendo a la luz nuevas interacciones. El descubrimiento de interacciones potenciales es uno de los principales objetivos del proceso de desarrollo de los fármacos y—tal como demuestra la cantidad de tiempo y espacio dedicados al tema en las conferencias y la literatura médica—el modo de evitar y resolver las interacciones se ha convertido en un componente de la medicina anti-VIH cada vez más importante.

Hoy en día, casi todas las personas VIH positivas que reciben tratamiento toman tres o más antirretrovirales de dos clases distintas como mínimo. Muchas emplean también otros compuestos, como antimicóticos, o estatinas para bajar el colesterol, a fin de tratar enfermedades asociadas y mitigar los efectos secundarios. Los medicamentos sin receta, las drogas recreativas, la metadona, los tratamientos alternativos y complementarios e incluso ciertos alimentos pueden provocar interacciones.

Esta explosiva “polifarmacia” supone un desafío para las personas

con el VIH y sus médicos. Aunque muchas interacciones tienen poca importancia clínica, otras pueden provocar toxicidades graves, descontrol virológico del VIH y la formación de virus farmacorresistente. Por suerte, el conjunto de interacciones está provocado por un subgrupo de fármacos relativamente pequeño; a menudo, los problemas se resuelven con una mayor vigilancia y sustituciones sensatas por otros compuestos alternativos que sean eficaces.

Mecanismos de las interacciones medicamentosas

Las interacciones pueden pertenecer a dos amplias categorías: farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las interacciones farmacodinámicas se refieren a la actividad clínica combinada de dos o más productos, por ejemplo, efectos secundarios aditivos o sinérgicos (véase más adelante). Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un fármaco altera la concentración en sangre de otro. La mayoría de las interacciones clínicamente importantes en el caso del VIH son de índole farmacocinética.

Efectos farmacodinámicos

Algunas interacciones aparecen cuando se toman conjuntamente compuestos similares, o con efectos parecidos. Un efecto aditivo es la suma de los efectos de dos o más fármacos juntos (i.e., $1 + 1 = 2$). En cambio, el efecto sinérgico se produce cuando el impacto total de dos o más medicamentos juntos es más intenso que la suma de los efectos que producirían si se tomaran por separado (i.e., $1 + 1 = 3$). Un efecto antagonista es aquel en que un medicamento aminora o anula la potencia de otro (i.e., $1 + 1 = 0$).

La eficacia de la TARGA se basa en sus efectos aditivos. No mucho tiempo después de la aprobación de los primeros antirretrovirales, se hizo evidente que los fármacos tomados

por sí solos (en monoterapia) no podrían suprimir el VIH a largo plazo, ya que el virus es capaz de mutarse y volverse farmacorresistente. Por ello, en la actualidad se emplean varios compuestos de más de una clase para crear terapias eficaces.

Los efectos secundarios aditivos y sinérgicos suscitan gran preocupación en este campo. Cuando se emplean conjuntamente dos o más productos con perfiles de toxicidad coincidentes, el hecho de que la toxicidad se vea potenciada puede resultar intolerable, incluso si los fármacos por separado causan reacciones adversas leves. Por ejemplo, todos los compuestos que empiezan por “d”—ddC (zalcitabina, Hivid), ddI (didanosina, Videx) y d4T (estavudina, Zerit)—pueden provocar pancreatitis (inflamación del páncreas), neuropatía periférica (daños a los nervios) y toxicidad mitocondrial. En consecuencia, los expertos recomiendan evitar en lo posible las combinaciones de estos fármacos entre sí.

FARMACODINÁMICA
lo que el fármaco hace al cuerpo

FARMACOCINÉTICA
lo que el cuerpo hace al fármaco

Introducción a la farmacocinética

La farmacocinética describe lo que les sucede a los medicamentos en el organismo: su absorción, metabolismo (transformación) transporte, distribución a los tejidos y eliminación.

En pocas palabras, la concentración plasmática de un fármaco varía entre una dosis y otra. El objetivo es lograr la concentración mínima (C_{\min}) que sea efectiva sin provocar toxicidad inaceptable cuando alcanza su nivel pico o máximo (C_{\max}). La exposición total a un compuesto entre una dosis y la siguiente se denomina “área bajo la curva”, o

AUC, por sus siglas en inglés. Si un fármaco tiene un margen terapéutico muy limitado—es decir, una diferencia muy pequeña entre la dosis eficaz y la dosis tóxica—incluso las interacciones más leves pueden ser problemáticas.

Alteraciones de la absorción y el transporte

Casi todos los medicamentos se toman por vía oral y se absorben desde el estómago y los intestinos. Cualquier compuesto que modifique el entorno gastrointestinal puede alterar la absorción del fármaco, y esa es la razón por la que algunos fármacos tienen restricciones alimentarias. Muchos se absorben mejor con el estómago vacío, pero otros—como el nelfinavir (Viracept)—se absorben mejor si se toman con comida. Los compuestos solubles en lípidos (capaces de disolverse en la grasa) requieren alimentos grasos para una absorción óptima; sin embargo, uno de ellos, el efavirenz (Sustiva), debe tomarse sin grasa para lentificar su absorción y minimizar los efectos secundarios.

Los medicamentos que neutralizan la acidez de las secreciones gástricas (es decir, que aumentan su pH) pueden interferir en la absorción de otros fármacos, como el atazanavir, que requiere un entorno ácido. La formulación antigua de ddI contenía un amortiguador antiácido, y por lo tanto no podía tomarse junto con otros compuestos; pero esto ya no es problema con la nueva fórmula de acción prolongada de ddI, Videx EC, que lleva recubrimiento entérico. Por el mismo motivo, tampoco deben usarse ciertos fármacos con otros antiácidos. Además, algunos medicamentos se combinan entre sí dentro del estómago (un proceso llamado quelación), lo que hace que sean insolubles y no puedan absorberse; esto puede suceder cuando se toman con ciertos minerales.

La fase inicial de absorción y metabolismo tiene lugar en los intestinos. Las células del recubrimiento intestinal contienen proteínas

transportadoras, denominadas glucoproteínas P, que actúan como una “bomba de aspiración” que devuelve las moléculas al intestino para su excreción, en lugar de permitir que pasen al torrente sanguíneo. Estas glucoproteínas bombean además ciertos fármacos, extrayéndolos de las células de todo el organismo, y están asociadas con la aparición de farmacoresistencia. Los medicamentos que estimulan la actividad de la glucoproteína P (como

determinados antirretrovirales) reducen la concentración plasmática de los principios activos, mientras que los inhibidores de esta glucoproteína la aumentan.

Una vez que se ha absorbido correctamente, el fármaco entra en el torrente sanguíneo. Los compuestos se transportan en el plasma por sí solos (suelos) o bien unidos a proteínas como la albúmina; la forma unida no es biodisponible y no puede penetrar en los tejidos. Por ello, los

Las ventajas de reforzar

Las interacciones entre distintos antirretrovirales no siempre son malas. En el caso del ritonavir, su singular perfil de interacciones le permite actuar como “refuerzo” para potenciar las concentraciones de otros IP en sangre. El ritonavir funciona bien como potenciador farmacológico porque inhibe tanto las etapas iniciales del metabolismo de los IP como la transformación de la isoenzima CYP3A4 en el hígado.

Esta capacidad ha dado nueva vida al ritonavir como fármaco complementario en dosis bajas (100 mg). Al mismo tiempo, su administración en dosis completas ha caído en descrédito porque su facilidad para elevar la concentración de muchos medicamentos suele causar más daños que beneficios. El ritonavir en dosis bajas ha potenciado también la fortuna de los IP de primera generación (principalmente del indinavir y el saquinavir), reduciendo drásticamente la cantidad de pastillas necesarias, relajando los requisitos alimentarios y permitiendo que se tomen menos veces por día.

En el presente, los IP experimentales siempre se someten a prueba con ritonavir. Abbott dio en la diana con Kaletra, una pastilla que contiene lopinavir (IP de segunda generación) más una pequeña dosis de ritonavir. Pero la compañía provocó las iras de la comunidad afectada por el VIH cuando subió el precio del ritonavir en un 400% el pasado diciembre de 2003; un intento, según algunos, de establecer un precio competitivo frente a otros IP.

Los investigadores siguen buscando ávidamente otros medicamentos que puedan servir como potenciadores farmacológicos. Algunos de los IP aprobados—como el nelfinavir, que presenta un perfil de interacciones semejante al del ritonavir—se han vinculado al aumento de la concentración de otros IP en estudios aislados. Pero hasta la fecha, ninguno ha demostrado un efecto lo bastante fuerte o constante para plantar cara al ritonavir.

medicamentos que alteran la unión a las proteínas pueden influir en la cantidad de fármaco activo que alcanza un punto de acción.

El sistema del CYP450

Los fármacos se metabolizan, o biotransforman, en derivados que pueden excretarse con más facilidad a través de las heces o la orina. Antes de pasar por el sistema circulatorio, la sangre procedente del tubo digestivo atraviesa el hígado, que es el principal lugar donde los fármacos se transforman. Uno de los procesos metabólicos del hígado queda a cargo de un grupo de enzimas (proteínas que facilitan las reacciones químicas) conocido como sistema del citocromo P450 (CYP450). Estas enzimas están presentes también en los intestinos y otras partes del organismo.

Existen unas dos docenas de isoenzimas (variantes específicas) del CYP450 que se clasifican en distintas familias designadas con números y letras, pero un pequeño subgrupo se encarga de casi todo el metabolismo. Muchos medicamentos se metabolizan con una sola isoenzima, pero otros requieren más de una. La más abundante, CYP3A4, es responsable del metabolismo de casi la mitad de los fármacos actualmente aprobados.

El metabolismo de los fármacos está limitado por la cantidad de enzimas del CYP450, y hay muchos compuestos que compiten para usar el sistema. Algunos medicamentos, llamados inhibidores del CYP450, retrasan la actividad de estas enzimas (el ritonavir y la eritromicina son ejemplos de inhibidores). Cuando está presente una isoenzima específica, se lentifica la transformación de otros fármacos que necesitan la misma enzima, lo que eleva las concentraciones de esos otros compuestos. (Esa es la razón por la que el ritonavir puede usarse para reforzar la concentración de otros IP; consulte el apartado de la pág. 19). Otros medicamentos, llamados inductores del CYP450, hacen que las células produzcan más cantidad de una determinada isoenzima a lo largo del tiempo (la rifampicina y la

fenitoína son ejemplos de inductores). Ante la presencia de dichos agentes, los fármacos que se metabolizan mediante esa isoenzima ahora más abundante se transforman con más rapidez, lo que hace descender su concentración en sangre.

Una vez transformados y distribuidos por los tejidos, los fármacos deben ser eliminados. Algunos metabolitos se excretan en la bilis y se eliminan a través de las heces, mientras que otros se procesan en los riñones y se eliminan por la orina. Cualquier factor que altere o inhiba la actividad de filtrado (secreción tubular) de los riñones puede lentificar la transformación de los fármacos que sigan esa vía, lo que eleva la concentración plasmática de los mismos. Por este motivo, cuando se padece insuficiencia renal (disfunción de los riñones) es más probable experimentar interacciones y efectos secundarios.

Tal como describieron Stephen Piscitelli (Doctorado en Farmacia) y Keith Gallicano (Doctorado en Medicina) en un repaso sobre las interacciones entre antirretrovirales y EO en la edición del 29 de marzo de 2001 de *New England Journal of Medicine (NEJM)*, las interacciones farmacocinéticas entre los antirretrovirales son a menudo “multifactoriales”, y se producen por deficiencias en la absorción, modulación de la glucoproteína P, inducción o inhibición del CYP450, cambios en la eliminación renal y fluctuaciones en la concentración intracelular de los fármacos.

Factores que influyen en las interacciones

Las interacciones no son las mismas para todas las personas. La farmacocinética depende de varios factores, como el sexo, la edad, la raza/etnia, el embarazo, las concentraciones hormonales, la constitución corporal, el consumo de alcohol y la presencia de enfermedades coexistentes, como disfunción hepática o renal. Por ejemplo, un individuo puede poseer variaciones genéticas, o polimorfismos, que influyan en la

expresión de enzimas específicas del CYP450. Un estudio presentado en la Conferencia sobre Retrovirus celebrada en febrero de 2004 reveló que las personas de origen africano son siete veces más propensas que las blancas a portar una variante específica del gen que controla la expresión de la isoenzima CYP2B6; en consecuencia, los afroamericanos como grupo eliminan el efavirenz más despacio, lo que intensifica los efectos secundarios, pero potencia a la vez su eficacia. La expresión de la glucoproteína P varía según el grupo racial/étnico.

El impacto de la enfermedad hepática es especialmente preocupante porque una proporción sustancial de la población con el VIH está coinfectada con hepatitis B o C, lo cual puede lesionar el hígado y causar fibrosis y cirrosis (cicatrices). Cuando el hígado está dañado—a consecuencia de hepatitis víricas, por abuso del alcohol, toxicidad medicamentosa o algún otro motivo—disminuye su capacidad de procesar los fármacos, lo cual puede elevar su concentración en sangre.

Tal como señalaron los Dres. David Wyles y John Gerber en la edición del 1 de enero de 2005 de *Clinical Infectious Diseases (CID)*, varios estudios han mostrado que la farmacocinética de los antirretrovirales puede alterarse mucho en las personas VIH positivas con hepatitis B o C, y que este problema se va acentuando a medida que avanza el daño hepático. Por ejemplo, L. Becquemont y colaboradores demostraron que la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 fue un 65% y un 81% más baja, respectivamente, en los portadores del VHC que en quienes no estaban infectados. A escala funcional, otras investigaciones han mostrado que cuando existen lesiones hepáticas los medicamentos se eliminan peor.

Wyles y Gerber concluyeron que la disfunción hepática influye bastante en el metabolismo de los IP, pero que en conjunto no afecta a la

transformación de los INNTI y los INTI. Por suerte, la alteración del metabolismo en personas con daño hepático puede tratarse mediante el ajuste de las dosis. Sin embargo, los autores advirtieron que es difícil establecer pautas generalizadas para ajustar las dosis “debido a la farmacocinética tan variable de los IP en la población”.

Interacciones de los antirretrovirales

Hay varios antirretrovirales que son al mismo tiempo sustrato (objetivos) del CYP450 y de la glucoproteína P. Por lo tanto, no es raro que existan interacciones entre ellos o con compuestos que se utilizan para otras enfermedades. Las interacciones de los INTI, los INNTI y los IP se explican más adelante. La clase restante de antirretrovirales aprobados, compuesta por el inhibidor de la entrada T-20 (enfuvirtida, Fuzeon), debe administrarse por inyección para evitar que los ácidos del estómago la destruyan. Como señalaron Indravadan Patel y colaboradores de Roche, en la edición de febrero de 2005 de la revista *Clinical Pharmacokinetics*, el T-20 no tiene interacciones conocidas con otros antirretrovirales.

INTI

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa tienden a presentar interacciones en forma de toxicidad aditiva y sinérgica, pero como se eliminan principalmente mediante los riñones, y no a través del hígado, no alteran mucho el sistema del CYP450. Como clase, los INTI presentan pocas interacciones conocidas con los INNTI o los IP. AZT (zidovudina, Retrovir) se transforma mediante las glucuroniltransferasas del hígado, y los medicamentos que alteran estas enzimas pueden aumentar o reducir la concentración de AZT en la sangre. El abacavir (Ziagen) es el único INTI que se descompone mediante la misma enzima que metaboliza el alcohol; por ello, el consumo concurrente de alcohol puede elevar la concentración del fármaco en la sangre.

El tenofovir DF (Viread), el único inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa aprobado, presenta ciertas interacciones muy particulares. Puede aumentar la concentración plasmática del ddI, tanto amortiguado como con recubrimiento entérico, de forma radical (en más del 50% según algunos estudios). En un caso, un hombre con una disfunción renal preexistente falleció por insuficiencia renal y lactoacidosis (un conocido efecto secundario del ddI) después de haber tomado los dos medicamentos juntos. Cuando se use esta combinación, es necesario reducir la dosis de ddI y vigilar la aparición de toxicidades. El tenofovir puede reducir la concentración de atazanavir, por lo que habrá que aumentar la dosis de este último o reforzarlo con ritonavir. Por otra parte, el atazanavir—al igual que el lopinavir—eleva la concentración de tenofovir, pero no suele ser necesario ajustar la dosis; el tenofovir no presenta interacciones con saquinavir, nelfinavir, o indinavir (Crixivan).

INNTI

Los tres INNTI aprobados alteran el sistema del CYP450: la nevirapina (Viramune) es un inductor de la isoenzima CYP3A4, la delavirdina (Rescriptor) es un inhibidor de la CYP3A4 y el efavirenz combina ambos efectos. Los INNTI inducen y/o inhiben otras isoenzimas que desempeñan funciones menos importantes en el marco de las interacciones.

La nevirapina y el efavirenz aceleran la transformación de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4 y reducen su concentración en plasma. Particularmente, estos INNTI pueden hacer descender la concentración de algunos IP, necesiéndose aumentar las dosis y/o reforzarse con ritonavir. Además, reducen la concentración de varios otros compuestos metabolizados por el sistema del CYP450, como la metadona o los anticonceptivos orales, lo cual puede disminuir su eficacia.

El efavirenz y la delavirdina (que ya no se recomienda como tratamiento de primera línea) pueden aumentar el

nivel de otros IP y de ciertos medicamentos metabolizados por el hígado. Se recomienda tener cuidado al combinar estos INNTI con otras clases que puedan alcanzar concentraciones peligrosas si se utilizan con inhibidores del CYP450.

Debido a su doble efecto inductor/inhibidor y a su influencia sobre otras isoenzimas además de la CYP3A4, el efavirenz puede aumentar los niveles de nelfinavir and ritonavir, al tiempo que reduce los del atazanavir, lopinavir, indinavir, saquinavir y fosamprenavir (Lexiva). Se ha comprobado que el efavirenz disminuye la concentración del atazanavir en cerca de un 75%; aunque su efecto sobre otros IP es menos drástico, no debe emplearse con indinavir o saquinavir sin reforzar.

Debe tenerse precaución al combinar los INNTI con inductores del CYP450 como la rifampicina, ya que éstos pueden reducir la concentración de los primeros. También es importante recordar que los INNTI tienen semividas largas, lo que significa que permanecen en el cuerpo durante mucho tiempo después de haberlos tomado; esto deberá tenerse en cuenta cuando se deje de tomar un INNTI y se sustituya por otro fármaco que pueda provocar interacciones. Una última advertencia sobre la nevirapina es que debe evitarse o tomarse con cautela si se emplean otros medicamentos que causen erupciones cutáneas o toxicidad hepática, ya que los efectos secundarios podrían acumularse.

IP

Los IP, como clase, son los que suscitan más preocupación sobre las interacciones medicamentosas. Todos los IP aprobados se metabolizan mediante la isoenzima CYP3A4 y son inhibidores de la misma, pero algunos son más fuertes que otros y provocan efectos adicionales. Un análisis retrospectivo de historias clínicas realizado poco después de la aprobación de los IP (publicado en la revista *Clinical Pharmacokinetics* en marzo de 1997) reveló que la

probabilidad de experimentar interacciones indeseadas era del 31% con indinavir, del 42% con saquinavir y del 77% con ritonavir. Si los CD4 estaban por debajo de 100 linfocitos/mm³, el riesgo era aún mayor: del 55%, 63% y 93%, respectivamente.

El saquinavir es el que menos inhibe la CYP3A4, y por lo tanto es el que menos altera la concentración de otros fármacos. El atazanavir, fosamprenavir, indinavir y nelfinavir ejercen un efecto inhibitorio moderado. En contraste, el ritonavir resulta tan potente en este sentido que puede emplearse para reforzar la concentración en sangre de otros medicamentos de su clase (consulte "Ventajas de reforzar" en la pág. 19). A diferencia de otros IP aprobados, el ritonavir y nelfinavir también inducen la CYP3A4 y comparten la curiosa propiedad de poder inducir su propio metabolismo. Poco se sabe del efecto de lopinavir por sí mismo, ya que está coformulado con ritonavir en la pastilla de Kaletra.

Al igual que todos los inhibidores del CYP450, los IP lentifican la transformación de otros medicamentos metabolizados con las mismas isoenzimas, lo que en potencia les permite alcanzar concentraciones muy tóxicas. El ritonavir en dosis completas es el más peligroso; cuando se emplea en dosis bajas (100 mg) como componente de Kaletra o se utiliza para reforzar la acción de otros IP no provoca interacciones tan problemáticas. Los fármacos que exigen precaución extrema o deben evitarse totalmente cuando se toman IP son ciertas estatinas, los anticonvulsivos, las benzodiazepinas y los antagonistas del calcio (estas clases problemáticas de fármacos se abordan en detalle más adelante).

Dado que los perfiles de interacciones de los IP varían en algunos aspectos esenciales, cada nuevo fármaco de esta clase debe evaluarse a fondo para determinar cómo va a comportarse en el mundo real. Por ejemplo, según aparece publicado el 28 de enero de 2005 en la revista

AIDS, un reciente ensayo clínico (ACTG 5143) reveló que la combinación de fosamprenavir más lopinavir redujo considerablemente la concentración de amprenavir (el metabolito activo de fosamprenavir) y de lopinavir, lo que dio lugar a la interrupción del estudio. A diferencia de casi todos los fármacos de su grupo, el tipranavir (Aptivus), un IP no peptídico que acaba de aprobarse, es un inductor de la CYP3A4. En un estudio dirigido por la Dra. Sharon Walmsley y colaboradores, que se presentó en la XV Conferencia sobre el SIDA en julio de 2004, el tipranavir redujo las concentraciones mínimas en plasma de amprenavir (Agenerase), lopinavir y saquinavir en un 51%, 45% y 84%, respectivamente. Por ello, debe evitarse o emplearse con cautela cuando se toman otros IP.

Los IP, además de alterar los niveles de otros fármacos metabolizados por el sistema del CYP450, son proclives a sufrir alteraciones originadas por otros inductores e inhibidores del CYP450. Los inductores son los más preocupantes, ya que pueden reducir la concentración de los IP a límites subterapéuticos, provocar recaídas víricas (aumento de la carga viral) y favorecer la formación de VIH farmacoresistente.

Interacciones con otros tipos de fármacos

Aunque la lista completa de las interacciones conocidas y potenciales entre los antirretrovirales y otros tipos de fármacos sobrepasa el ámbito de este artículo, debemos mencionar algunas categorías de medicamentos porque son comunes para las personas con el VIH o porque sus interacciones son particularmente frecuentes y/o clínicamente significativas.

En su mayoría, los compuestos que se indican a continuación son sustratos del CYP450. Para retomar el hilo, los fármacos que inhiben las enzimas del CYP450 tienden a elevar la concentración de otros medicamentos, mientras que los que inducen las enzimas del CYP450 suelen reducirla.

En la práctica, casi todos los fármacos siguientes son problemáticos porque reducen el nivel de los antirretrovirales hasta límites subterapéuticos o porque los antirretrovirales hacen subir sus niveles a extremos peligrosamente tóxicos. Sin embargo, para casi todas las normas sobre interacciones entre clases de fármacos existen excepciones y casos especiales.

Los individuos con el VIH deben informarse sobre las interacciones más comunes, y sus médicos deben mantenerse actualizados consultando la literatura médica pertinente, en especial las advertencias sobre nuevas interacciones divulgadas por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) o por las compañías farmacéuticas. También, hay que hacerse revisiones con frecuencia para comprobar la eficacia y la toxicidad del tratamiento, sobre todo cuando se añade o se cambia algún fármaco.

Medicamentos para las EO

Varios antimicóticos y antibióticos empleados para tratar las EO tienden a mostrar interacciones con algunos IP y INNTI. Los antimicóticos "azoles" (que terminan en "azol") son inhibidores de la CYP3A4 y de la glucoproteína P, y algunos aumentan las concentraciones de otros fármacos metabolizados por estas vías. Por otra parte, los inhibidores de la CYP3A4 pueden elevar los niveles de los azoles. El uso de voriconazol (VFEND) con ritonavir (400 mg) o efavirenz está contraindicado. El fluconazol (Diflucan) está menos vinculado a interacciones que el itraconazol (Sporanox) o el ketoconazol (Nizoral).

Los antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina (Biaxin) también inhiben la CYP3A4 y la glucoproteína P. Como se publicó en la edición del 9 de septiembre de la revista *NEJM* (y resumimos en el último número de *BETA*), la eritromicina parece incrementar el riesgo de arritmias cardíacas (trastornos del ritmo del corazón) que pueden resultar mortales cuando se administra

con fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Aunque los autores de este estudio no analizaron los IP específicamente, hallaron que los sujetos que toman eritromicina junto con otros inhibidores de la CYP3A4 presentan un riesgo de paro cardíaco súbito cinco veces más alto que el de los individuos que no emplean esta combinación. Existe un macrólido de la misma familia, la azitromicina (Zithromax), que tiene muy poco efecto sobre las enzimas del CYP450 y que podría ser una alternativa adecuada a la eritromicina o la claritromicina.

Las interacciones entre los antirretrovirales y los antituberculosos son un problema creciente, especialmente en países con recursos limitados donde la tuberculosis sigue siendo una de las primeras causas de muerte por SIDA. La rifampicina, que forma parte de los tratamientos estándar de primera línea para prevenir y tratar la tuberculosis, es uno de los inductores de la CYP3A4 más potentes que se conocen, y puede reducir los IP a umbrales subterapéuticos. No se ha establecido con claridad una medicación óptima para la tuberculosis activa en personas con el VIH; los médicos deben sopesar la eficacia superior de rifampicina frente a sus posibles interacciones con los antirretrovirales.

Los “azoles”, macrólidos y rifamicinas no sólo pueden interactuar con los antirretrovirales, sino también entre sí. Teniendo en cuenta esta complejidad, la atención médica de las personas VIH positivas que necesitan tratamiento para múltiples EO debe ser controlada por profesionales experimentados.

Antiácidos

Como señalamos anteriormente, los medicamentos que neutralizan la acidez de las secreciones gástricas pueden interferir en la absorción de otros compuestos como el atazanavir que requieren un entorno ácido. Estos fármacos se toman a menudo para aliviar el reflujo gastroesofágico o “ardor de estómago”. Los antiácidos

sin receta (como TUMS, Maalox) y los fármacos amortiguados ejercen sus efectos neutralizadores de la acidez durante un período muy breve, lo que posibilita su uso en las dos primeras horas tras tomar medicamentos que requieren acidez.

Otros tipos de antiácidos son de acción más prolongada. Los inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol [Prilosec], esomeprazol [Nexium], lansoprazol [Prevacid]), que bloquean la producción de ácido estomacal, alteran el pH gástrico durante 24 horas o más. En diciembre de 2004, Bristol-Myers Squibb advirtió contra el uso de atazanavir reforzado con ritonavir más omeprazol después de que un estudio revelara un descenso del 76% en la concentración plasmática del atazanavir cuando se coadministraban ambos fármacos. (El estudio evaluó la dosis fuerte de 40 mg de omeprazol, que requiere prescripción médica; no se sabe si la dosis sin receta, de 20 mg, tendría un efecto similar.) Se espera contar en breve con los datos de seguridad del atazanavir más los antagonistas del receptor de la histamina-2 (H2), otra clase de antiácidos que incluye la cimetidina (Tagamet) y la ranitidina (Zantac).

Anticolesterólicos

A medida que la TARGA prolonga la esperanza de vida de las personas VIH positivas, la elevación de los lípidos (grasas) en sangre que provocan los IP son cada vez más preocupantes, ya que cuando el colesterol y los triglicéridos están altos aumenta el riesgo de cardiopatías. Por ello, muchas personas que siguen tratamientos con IP toman también medicamentos para bajar los lípidos.

Uno de los anticolesterólicos más comunes, las “estatinas” se metaboliza mediante el sistema del CYP450, y su concentración se ve aumentada por los IP (en particular con ritonavir). Pero no todas las estatinas son iguales. En noviembre de 2000, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cardiovasculares integrado en el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el

SIDA en Adultos recomendó comenzar con dosis bajas de pravastatina (Pravachol), atorvastatina (Lipitor) o fluvastatina (Lescol) cuando se sigue la TARGA, ya que estos fármacos parecen provocar menos interacciones con los antirretrovirales. El panel desaconsejó la lovastatina (Mevacor) o la simvastatina (Zocor) porque pueden alcanzar niveles peligrosos cuando se toman con IP, lo que puede intensificar los efectos secundarios e incluso causar rabdomiólisis (daños en los músculos) e insuficiencia renal. Todavía no está bien definido el perfil de interacciones de la estatina más reciente, la rosuvastatina (Crestor).

Medicamentos para trastornos psiquiátricos

Algunos anticonvulsivos o antiepilépticos—en concreto la fenitoína (Dilantin), la carbamazepina (Tegretol) y el fenobarbital (Solfoton)—son potentes inductores del CYP450 que pueden anular la eficacia de determinados IP e INNTI. Ciertos IP, como el lopinavir, también disminuyen la concentración de fenitoína. Como alternativas adecuadas cuando se toma la TARGA destacan el sodio de divalproex (Depakote), la gabapentina (Neurontin), la lamotrigina (Lamictal) y el levetiracetam (Keppra). Para evitar dosificaciones excesivas o subóptimas, es recomendable controlar con frecuencia los niveles de anticonvulsivos en la sangre.

Entre las benzodiazepinas, una clase de sedantes para la ansiedad y el insomnio, el midazolam (Versed) y el triazolam (Halcion) pueden alcanzar dosis peligrosamente elevadas si se toma con inhibidores del CYP450, llegando a provocar depresión respiratoria potencialmente mortal. También debe tenerse cautela con el alprazolam (Xanax), el diazepam (Valium) y el zolpidem (Ambien). Las alternativas más seguras son el lorazepam (Ativan) y el temazepam (Restoril).

Entre los medicamentos para tratar la depresión, los antidepressivos tricíclicos son los más implicados en interacciones mediadas por el CYP450. Los inhibidores del CYP450 también

Para informarse en más detalle

Prospectos de fármacos aprobados—incluidos en los envases, a través del farmacéutico o por Internet. Consulte los sitios web de las compañías farmacéuticas; casi todos ofrecen páginas sobre medicamentos específicos, y a menudo incluyen la marca del fármaco en los URL (p.ej., www.reyataz.com)

HIV Drug-Drug Interactions—la lista creada por The Body con las últimas noticias sobre interacciones medicamentosas, investigación, herramientas y alertas relativas a fármacos específicos (www.thebody.com/treat/interactions.html)

Polypharmacy Problems: Drug Interactions in the Multidrug Therapy of HIV Infection—artículo de Alice Pau, Doctora en Farmacia, y Tim Horn. *PRN Notebook*, marzo de 2002; incluye gráficos de interacciones con anticonvulsivos, terapias herbales y nutracéuticas y drogas recreativas e ilegales (www.prn.org/prn_nb_cntnt/vol7/num1/pau_frm.htm)

What's PK Got to Do with It?—la edición de invierno de 2005 de la revista *Positively Aware* publica una serie de artículos sobre los fundamentos de la farmacocinética y el modo en que funcionan e interactúan las tres clases de antirretrovirales más importantes (www.tpan.com/publications/positively_aware/winter_05_pk/pk_34_web.pdf)

Clinically Significant Drug Interactions Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy—artículo de John Faragon, Doctor en Farmacia, y el Dr. en medicina Peter Piliero, HIV Education Prison Project, enero de 2004 (www.idcronline.org/archives/jan04/mainarticle.html); gráfico adjunto de las interacciones medicamentosas con la TARGA y la metadona (www.idcronline.com/archives/jan04/hiv101.pdf)

Drug Interactions: HIV Medications, Street Drugs and Methadone—artículo de James Learned y Maia Szalavitz. *ACRIA Update*, primavera de 2005 (www.thebody.com/cria/spring05/interactions.html)

pueden incrementar la concentración de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)—fármacos de uso común como la fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), sertralina (Zoloft) y el escitalopram (Lexapro)—y si se elevan demasiado provocan síntomas como convulsiones, anomalías en el ritmo cardíaco e incluso coma. Si se toman con IP, en especial con ritonavir, puede ser necesario reducir las dosis de antidepresivos. También en este caso, el control de la concentración

de fármaco puede servir para evitar interacciones.

Muchos sujetos con el VIH consultan a distintos profesionales para tratar el VIH y los problemas mentales. Debido al potencial de interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos para problemas psiquiátricos, es importante que todos los profesionales conozcan todos los compuestos que toman sus pacientes y trabajen juntos a fin de determinar la medicación más adecuada.

Anticonceptivos orales

Los compuestos que utilizan la isoenzima CYP3A4 reducen notablemente las concentraciones plasmáticas de estrógenos y otros esteroides. En mujeres que toman anticonceptivos orales con etinilestradiol u otras formas de estrógeno, el uso concurrente de efavirenz, nevirapina, nelfinavir, ritonavir o lopinavir puede reducir los niveles hormonales hasta el punto de quebrar la protección frente al embarazo. Las mujeres VIH positivas que tomen estos antirretrovirales deben utilizar otro método anticonceptivo de respaldo junto con las píldoras de estrógeno/progesterona, las píldoras que contienen solamente progesterona o los sistemas de barrera (como los condones).

Medicamentos para la disfunción eréctil

Cuando se toman IP pueden aumentar las concentraciones de los compuestos que tratan la disfunción eréctil, como sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) y tadalafil (Cialis). Por ejemplo, los estudios han demostrado que las concentraciones de sildenafil se cuatuplican cuando se administra con ritonavir. Cuando el nivel plasmático de estos fármacos es excesivo se produce hipotensión, mareos, desmayos, cefaleas, trastornos visuales o priapismo (erecciones dolorosas y prolongadas). Los hombres que tomen antirretrovirales que inhiban la CYP3A4 deben consultar con su médico para reducir las dosis de los fármacos para la disfunción eréctil y/o tomarlos con menos frecuencia.

Otras clases de fármacos

Los IP pueden aumentar la concentración en plasma de los derivados de los alcaloides del cornezuelo (p.ej., Cafegot, Migranal), que sirven para tratar las migrañas; debe evitarse la coadministración de estos fármacos. En presencia de inhibidores de la CYP3A4 también aumenta la concentración de los antagonistas del calcio (como diltiazem o verapamil),

empleados para tratar la angina de pecho, la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas.

Asimismo, los IP pueden provocar interacciones peligrosas con los inmunosupresores, como el tacrolimus [Prograf]), que se utiliza para prevenir el rechazo del órgano después de un trasplante. Hace unos años, un individuo VIH positivo que recibió un trasplante de hígado en la University of Pittsburgh falleció por el rechazo del órgano cuando su médico habitual le retiró la TARGA, lo cual hizo caer precipitadamente la concentración de tacrolimus. Este caso ilustra la importancia de que los médicos trabajen en equipo para determinar las combinaciones de fármacos más adecuadas.

Drogas recreativas y de la calle

Existen pocos estudios formales centrados en las interacciones entre los antirretrovirales y las drogas recreativas o de la calle, pero algunos casos anecdóticos y datos farmacocinéticos indican que ciertas combinaciones de este tipo son nocivas. Además, las drogas recreativas pueden mezclarse con sustancias desconocidas para los clientes, lo cual también influye en las interacciones.

Los indicios sugieren que el ritonavir aumenta las concentraciones en sangre del éxtasis (MDMA, "X"), que se metaboliza a través de la isoenzima

CYP2D6. La elevación del nivel de éxtasis puede aumentar la agitación, provocar convulsiones, acelerar el ritmo cardíaco y/o provocar paro cardíaco. La muerte, en octubre de 1996, de un londinense con enfermedad hepática preexistente fue atribuida al uso concurrente de ritonavir (que acababa de empezar a tomar) y una dosis moderada de éxtasis (aparentemente, 2 pastillas y media). Otras formas de anfetaminas, como los cristales de metanfetamina ("speed", "crank", "cristal"), comparten la misma vía metabólica y pueden tener perfiles de interacción comparables. Sin embargo, la cocaína, que también es un estimulante, no parece interactuar con los antirretrovirales.

Otra droga preocupante es el gamma hidroxibutirato, o GHB. La mezcla de ritonavir, saquinavir y dosis moderadas de GHB y éxtasis parece ser responsable del paro respiratorio de un hombre de Seattle en 1999, que estuvo a punto de costarle la vida. Aunque hay pocos datos disponibles con seres humanos, los estudios con animales sugieren que el GHB se metaboliza mediante el sistema del CYP450.

Tanto en el caso de Londres como en el de Seattle, los individuos mostraron concentraciones inusualmente elevadas de drogas recreativas,

pero esto puede haberse debido a otros factores (como una posible adulteración de las drogas, o por variaciones genéticas en las enzimas que metabolizan las drogas) y no puede atribuirse de forma concluyente a interacciones con los antirretrovirales.

Por último, el ritonavir, otros IP, el efavirenz y la nevirapina parecen reducir las concentraciones plasmáticas de los opiáceos (como la heroína y numerosos analgésicos de venta con receta), lo que en principio disminuiría el riesgo de sobredosis, pero también podría provocar síntomas de abstinencia o insuficiencia en el alivio del dolor.

Metadona

Como sucede con otros opiáceos, algunos medicamentos anti-VIH pueden elevar o reducir las concentraciones plasmáticas de la metadona. En particular, los INNTI efavirenz y nevirapina, que son inductores de la CYP3A4, pueden disminuir los niveles de metadona hasta el punto de producir síntomas de abstinencia (p.ej., goteo nasal, lagrimeo, transpiración excesiva, náuseas, calambres abdominales, convulsiones) en personas que siguen la terapia de mantenimiento con metadona. Los estudios—entre ellos uno de la Dra. Elinore McCance-Katz que se publicó en la edición del 15 de agosto de 2003 de la revista *CID*—indican que el lopinavir reduce también los niveles de metadona, aun cuando el ritonavir parece ejercer el efecto contrario. Si se toma fosamprenavir (o la versión anterior, amprenavir) con metadona, pueden disminuir las concentraciones de ambos compuestos.

Los médicos y empleados de los programas de mantenimiento con metadona deben conocer este efecto potencial, que puede tardar hasta dos semanas en manifestarse por completo, y estar preparados para controlar los niveles de metadona e irlos subiendo gradualmente para evitar síndrome de abstinencia de opiáceos (quizás en torno a un 25% cada vez).

Los antirretrovirales pueden interactuar con:*

Otros antirretrovirales	Benzodiazepinas (p.ej., alprazolam, midazolam, triazolam)
Fármacos para las EO (p.ej., voriconazol, claritromicina)	Anticonceptivos orales con estrógenos
Antituberculosos (rifampicina, rifabutina)	Fármacos para la disfunción eréctil (e.g., sildenafil, vardenafil)
Antiácidos (p.ej., omeprazol, cimetidina)	Drogas recreativas o de diseño
Estatinas anticolesterólicas (p.ej., lovastatina, simvastatina)	Metadona
Antidepresivos (p.ej., fluoxetina, sertralina)	Plantas medicinales (p.ej., hierba de San Juan o St. John's wort, ajo)
Anticonvulsivos (p.ej., fenitoína, fenobarbital)	

* la lista no es completa

Remedios herbales

Se han realizado pocas investigaciones formales sobre las interacciones entre los antirretrovirales y los tratamientos con plantas medicinales, pero en algunos casos se han recopilado bastantes datos como para hacer recomendaciones. La hierba de San Juan o St. John’s wort (*Hypericum perforatum*), que se emplea para aliviar la depresión, induce tanto la CYP3A4 como las glucoproteínas P y en un estudio, se la ha asociado con una notable disminución del nivel de indinavir. Las pautas del gobierno estadounidense sobre el tratamiento antirretroviral señalan que no debe mezclarse hierba de San Juan con IP o INNTI; en febrero de 2000, la FDA divulgó una advertencia de salud pública con el mismo mensaje.

El ajo (*Allium sativum*) inhibe la actividad de la CYP3A4, y en un estudio los niveles de saquinavir disminuyeron al emplear dosis elevadas de complementos de ajo; sin embargo, no es de esperar que haya problemas con las cantidades normales que se consumen con la comida. Otro remedio herbal que puede presentar interacciones farmacocinéticas con los antirretrovirales es el cardo mariano (y su derivado, la silimarina), que se emplea para tratar problemas de hígado como la hepatitis B y C crónicas.

El jugo de pomelo—que no es un remedio herbal pero sí un producto botánico al fin y al cabo—recibió mucha atención a finales de los 90 como posible estrategia para reforzar las concentraciones de saquinavir en plasma. Aunque el jugo de pomelo altera la actividad de la CYP3A4 en los intestinos, no parece que cause interacciones clínicamente significativas con los IP o INNTI aprobados.

Los remedios herbales y complementos nutricionales no están regulados tan estrechamente como los medicamentos, y no siempre resulta sencillo determinar los ingredientes o cantidades exactas de todos los componentes de estos productos. Para reducir el riesgo de interacciones, las

personas con el VIH deben informar a los profesionales médicos que las atienden sobre todas las terapias alternativas o complementarias que estén tomando o piensen probar.

Conclusión

Tal como se describe acertadamente en las pautas del gobierno estadounidense sobre el tratamiento anti-VIH, la lista de interacciones que

Recursos sobre interacciones medicamentosas

Herramientas y bases de datos disponibles en Internet:

University of Liverpool—base de datos exhaustiva y frecuentemente actualizada, sobre las interacciones que provocan los fármacos antirretrovirales; incluye gráficos en formato PDF y una herramienta interactiva para acceder a la base de datos (www.hiv-druginteractions.org)

HIV InSite—herramienta interactiva que permite realizar búsquedas por fármaco antirretroviral, por fármaco que interactúa con el mismo y por clase de fármaco que interactúa con el mismo (www.hivinsite.com/arvdb?page=ar-00-02); el sitio incluye también la Alerta ARV, que ofrece las alertas de seguridad más recientes sobre las interacciones de los antirretrovirales y sus reacciones adversas (www.hivinsite.com/InSite?page=ar-alert)

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents—Tabla 19: Fármacos que no deben emplearse con antirretrovirales IP o INNTI; Tabla 20: Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y otros fármacos (www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf)

AIDSmeds.com—una sencilla herramienta para consultar las interacciones de los antirretrovirales con otros compuestos (www.aidsmeds.com/cmm/DrugsNewContent.asp)

Project Inform—lista exhaustiva de interacciones por fármaco; incluye también un glosario e información acerca de las interacciones con las drogas recreativas (www.projectinform.org/fs/drugin.html)

Party Smartly Marty—recurso sobre las interacciones entre los antirretrovirales y las drogas recreativas, patrocinado por el San Francisco Community Clinic Consortium y la Haight-Ashbury Free Clinic (www.hafreeclinics.org/drugs)

Drug Digest—incluye fármacos para todas las enfermedades y plantas medicinales según su nombre común y su nombre botánico; incluye las interacciones con alimentos y alcohol, así como las interacciones medicamentosas (www.drugdigest.org/DD/Interaction/ChooseDrugs/1,4109,,00.html)

Medscape HIV/AIDS Clinical Calculator—comprueba las interacciones entre los distintos medicamentos de una misma terapia y sugiere pautas posológicas adecuadas (www.medscape.com/px/hivscheduler)

afectan a los antirretrovirales es “extensa y en constante expansión”, lo que presenta un gran desafío para las personas VIH positivas y sus médicos.

El mejor modo de minimizar el riesgo de interacciones entre medicamentos es mantenerse alerta. No es necesario memorizar todas las interacciones posibles; incluso los expertos en VIH/SIDA tienen dificultades para mantenerse al día con una lista que siempre está creciendo. Basta con familiarizarse con el modo en que se metabolizan los fármacos, los principales mecanismos de interacción y qué clases de fármacos suelen causar más problemas. Sobre esta base, consulte bases de datos y listas como las del apartado de la pág. 26. Cuando se plantee un cambio de régimen, infórmese un poco y pregunte las posibles interacciones. Los farmacéuticos, que están especializados en medicamentos y su farmacocinética, pueden ser un recurso excelente.

Las personas con el VIH deben informar a su equipo médico (médicos de cabecera, especialistas, personal de enfermería, profesionales de terapias alternativas y complementarias) sobre todos los productos medicinales que estén tomando: fármacos con receta y sin receta, drogas recreativas o terapias complementarias, sin olvidar las plantas medicinales y suplementos nutricionales. Piscitelli recomienda llevar todos los productos en una bolsa a las consultas para que los profesionales puedan ver lo que está tomando cada paciente. También resalta la importancia de revisar el tratamiento completo de cada sujeto en cada consulta. Es una buena práctica considerar la posibilidad de que existan interacciones si un tratamiento no está mostrando la eficacia que sería de esperar (p.ej., si aumenta la carga viral o reduce la concentración de linfocitos CD4) o si provoca efectos secundarios nuevos, inusuales o demasiado fuertes.

Las personas con el VIH deben informar a su equipo médico (médicos de cabecera, especialistas, personal de enfermería, profesionales de terapias alternativas y complementarias) sobre todos los productos medicinales que estén tomando: fármacos con receta y sin receta, drogas recreativas y terapias alternativas o complementarias, sin olvidar las plantas medicinales y los suplementos nutricionales.

Las personas VIH positivas no deben desesperar si tienen que tomar un fármaco implicado en muchas interacciones. A menudo, las interacciones pueden resolverse con tan solo aumentar o reducir las dosis; sin embargo, esto nunca debe hacerse sin la orientación de un profesional experto. En otros casos, es posible sustituir el medicamento que interactúa con otro que no interactúe y tenga una eficacia parecida. En el momento en que se descubra una interacción nueva o rara, es necesario comunicarlo de inmediato a los fabricantes del medicamento y a la FDA para así actualizar las bases de datos y que otras personas con el VIH se beneficien del creciente conjunto de información disponible.

Liz Highleyman (liz@black-rose.com) es escritora y redactora médica independiente y reside en San Francisco.

Extracto bibliográfico

Back, D. and others. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)* 34 (S1): S8–S14. September 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 49(09): 185–189. March 10, 2000.

De Luca, A. and others. Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *JAIDS* 35:359–66. April 20, 2004.

Dubé, M. and others. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease

Focus Group. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1216–1224. November 2000.

Elbekai, R. and others. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Current Drug Metabolism* 5(2): 157–167. April 2004.

Fichtenbaum, C. and others. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 16:569–77. March 8, 2002.

Haas, D. and others. A common CYP2B6 variant is associated with efavirenz pharmacokinetics and central nervous system side effects: AACTG Study NWCS214. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 133.

Kashuba, A. and others. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 19: 145–152. January 28, 2005.

Patel, I. and others. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clinical Pharmacokinetics* 44(2): 175–186. February 2005.

Pinzani, V. and others. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Annals of Pharmacotherapy* 34:405–407. March 2000.

Piscitelli, S. and Galliciano, K. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine* 344: 984–996. March 29, 2001.

Piscitelli, S. and others. Indinavir concentrations and St. John's wort. *The Lancet* 355(9203): 547–548. February 12, 2000.

Taburet, A. and others. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pre-treated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75:310–323. April 2004.

Vishnuvardhan, D. and others. Lopinavir: acute exposure inhibits P-glycoprotein; extended exposure induces P-glycoprotein. *AIDS* 17: 1092–1094. May 2, 2003.

Von Moltke, L. and others. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *Journal of Clinical Pharmacology* 38: 106–111. February 1998.

Wyles, D. and Gerber, J. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases* 40: 174–181. January 1, 2005.

PROGRESO DE LOS FÁRMACOS EN FASE DE DESARROLLO: AYER Y HOY

John
Hawes

El tema de los fármacos antirretrovirales en fase de desarrollo se abordó hace tres años en *BETA* (véase “Los fármacos anti-VIH/SIDA en fase de desarrollo: Informe de la situación” en la edición de Verano/Otoño de 2002). En ese artículo se pedía a las compañías farmacéuticas que aseguraran “un caudal constante de métodos innovadores y asequibles para tratar la infección por el VIH”. ¿Se está logrando este objetivo?

Un ambiente de progreso

El signo más obvio de progreso es la llegada al ámbito clínico de una nueva clase de medicamentos, los inhibidores de la entrada, con la aprobación de T-20 (enfuvirtida, Fuzeon) en marzo de 2003. Esta clase de inhibidores de la entrada incluye varias subclases de medicamentos—los inhibidores de la unión, los antagonistas de correceptores y los inhibidores de la fusión como T-20—que impiden que el VIH acceda a las células (consulte el apartado siguiente y la sección “Nuevas clases de antirretrovirales” a continuación). La aprobación del primer medicamento perteneciente a una nueva clase de antirretrovirales es un paso adelante en el tratamiento y un signo de esperanza para futuros avances.

Otro modo de evaluar los cambios en el desarrollo de fármacos en los últimos años es hacer un seguimiento de la situación actual de los que se mencionaron en el artículo de 2002. Entre ellos destacaban algunos medicamentos nuevos o reformulaciones de fármacos existentes que se consideraban casi listos para su aprobación, además de dos nuevos compuestos que acababan de llegar a la etapa de desarrollo clínico avanzado (Fases II/III de estudio).

Con cierta sorpresa, vemos que todos estos fármacos ya están aprobados y todos menos uno se están empleando ya en el entorno clínico (consúltelos más abajo). Tipranavir (Aptivus) recibió la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) el pasado mes de junio (véase la sección “Notas

breves” en la pág. 3). El d4T de liberación prolongada (estavudina, Zerit XR) se aprobó en diciembre de 2004, pero aún no se ha puesto a la venta.

Situación actual de los fármacos que eran prometedores en el año 2002

- 3TC QD, una vez al día (lamivudina, Epivir) – INTI (Inhibidor Nucleósido de la Transcriptasa Inversa)
Aprobado en junio de 2002
- T-20 (enfuvirtida, Fuzeon) – inhibidor de la fusión
Aprobado en marzo de 2003
- atazanavir (Reyataz) – IP (inhibidor de la proteasa)
Aprobado en junio de 2003
- FTC (emtricitabina, Emtriva) – INTI
Aprobado en julio de 2003
- fosamprenavir (Lexiva) – IP
Aprobado en octubre de 2003
- d4T, liberación prolongada (estavudina, Zerit XR) – INTI
Aprobado en junio de 2004, pero no disponible todavía para uso clínico
- tipranavir (Aptivus) – IP
Aprobado en junio de 2005

En el ámbito de los fármacos en fase de desarrollo, a menudo pasan desapercibidos los compuestos que no superan la etapa de investigación preclínica, o los que parecen prometedores en los estudios preclínicos pero caen en los primeros ensayos con seres humanos por problemas

farmacológicos, de eficacia o de seguridad. Ese fue el caso de muchos antirretrovirales que estaban presentes en el año 2002 y fueron desestimados más adelante. Sin embargo, algunos medicamentos experimentales han sobrevivido y, siguiendo los pasos de los que hemos mencionado anteriormente, podrían ser aprobados en los próximos años. Mientras tanto, este informe se centrará en los fármacos que han pasado a la etapa final de desarrollo previa a la aprobación (Fase III) y en la lista de nuevos compuestos que estaban en desarrollo clínico en mayo de 2005. (Para las últimas noticias sobre fármacos que han entrado posteriormente a la fase de desarrollo, consulte las "Notas breves" de la pág. 3).

Clases tradicionales de antirretrovirales

Entre las tres clases de antirretrovirales tradicionales, hay 12 compuestos nuevos en los ensayos clínicos más avanzados: seis INTI, cuatro INNTI (Inhibidor No Nucleósido de la Transcriptasa Inversa) y dos IP (consulte la pág. 31). Los más adelantados son el INTI Reverset (anteriormente D-d4FC), el INNTI capravirina (anteriormente AG-1549) y el IP TMC-114, todos ellos en la Fase III de estudio.

Reverset es un análogo de la citidina como el 3TC (lamivudina, Epivir) y el FTC (emtricitabina, Emtriva). Al igual que muchos otros fármacos de las tres clases tradicionales de antirretrovirales, Reverset tiene el objetivo de atacar las cepas de VIH que son resistentes a las terapias actualmente aprobadas, así como el virus natural (sin mutaciones). En las personas VIH positivas sin experiencia terapéutica, el uso de Reverset solo y una vez al día ha logrado reducciones máximas de la carga viral, entre 1,2 y 2,3 logocopias en diez días. En otro ensayo con una monoterapia de diez días, se evaluó el efecto de Reverset sobre ocho individuos que ya habían probado otros INTI y cuya terapia no era eficaz para suprimir el VIH. La carga viral media antes del tratamiento con Reverset era de 4,53 logocopias/ml. Al finalizar los diez días de estudio, el descenso medio de la carga viral fue de 0,8 logocopias, y cuatro de los ocho sujetos lograron bajar su carga viral a menos de 400 copias/ml.

Capravirina es un INNTI con una potente actividad contra el VIH, incluso contra las cepas con la mutación K103 (el cambio genético que crea resistencia ante todos los fármacos de la clase de INNTI). Hace algún tiempo, la FDA detuvo los estudios con capravirina por la aparición de vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), pero después reanudó la autorización para continuar los ensayos clínicos. Las investigaciones de la Fase II han mostrado que la capravirina puede lograr una supresión viral duradera en algunos sujetos, aunque un reciente

ensayo que evaluó la adición de capravirina a un régimen estándar de IP no reveló diferencias significativas entre los individuos que recibieron capravirina y los que no la tomaron a las 48 semanas de tratamiento. Sí se apreció algún indicio de que la capravirina era más eficaz en sujetos con resistencia al 3TC y al AZT, pero es necesario confirmar este punto. En el presente, se están llevando a cabo varios estudios clínicos en Fase II y III.

Últimas noticias: El 1ro. de julio, Pfizer anunció que suspendería el desarrollo clínico de capravirine. Investigaciones recientes demostraron que este INNTR experimental no ofrece ningún beneficio importante sobre los tratamientos ya existentes, y que las interacciones con otros medicamentos anti-VIH probablemente dificulten el uso de capravirine.

TMC-114 es un inhibidor de la proteasa con actividad contra el VIH resistente a los IP. TMC-114 parece eficaz en personas VIH positivas que no han obtenido respuesta con tratamientos anteriores de IP si se refuerza con una pequeña dosis de ritonavir (TMC-114/r) para aumentar su potencia. Un análisis provisional con datos de 24 semanas procedentes de dos ensayos que están utilizando diferentes dosis en 497 personas con experiencia terapéutica mostró que TMC-114/r produjo una respuesta virológica significativamente mejor (un descenso de más de 1,8 logocopias con respecto al nivel basal) que los tratamientos optimizados con otros IP de comparación. Al cabo de 24 semanas, el 47% de los sujetos que recibieron 600/100 mg de TMC-114/r dos veces al día lograron reducir la carga viral por debajo de 50 copias/ml; las tasas de supresión viral en los grupos de 400/100 mg una vez al día, 800/100 mg una vez al día y 400/100 mg dos veces al día fueron del 30%, 31% y 38% respectivamente. Dos terceras partes de los individuos tratados con TMC-114/r cuyas terapias incluyeron también T-20 lograron una carga viral por debajo de 400 copias/ml. Este régimen podría ser muy valioso como terapia de salvamento, la cual actualmente permite muy pocas opciones. Estos ensayos continuarán durante 96 semanas más, y otro ensayo nuevo está entrando en la Fase III de estudio.

Nuevas clases de antirretrovirales

Hasta la fecha, solamente se ha aprobado un medicamento (el inhibidor de la fusión T-20) que no pertenezca a las tres clases de antirretrovirales tradicionales. Aunque continúan las investigaciones para desarrollar fármacos de otras clases, casi todos los compuestos que han superado la Fase I de estudio funcionan como inhibidores de la entrada, entre ellos varios inhibidores de la unión y antagonistas de los correceptores que están ya en la Fase II de estudio. El inhibidor de la maduración PA-457 también se

Clases más recientes de antirretrovirales*

INHIBIDORES DE LA ENTRADA

La entrada del VIH en un linfocito CD4 es un proceso de tres pasos:

1. El VIH debe unirse al receptor de la proteína del CD4 sobre la superficie de la célula anfitriona
2. El VIH debe acoplarse a un correceptor secundario (CCR5 o CXCR4) situado en la superficie celular
3. El VIH debe fusionarse con la célula para introducirse en ella y hacer copias de sí mismo

INHIBIDORES DE LA UNIÓN

bloquean la unión del VIH a la proteína del CD4

ANTAGONISTAS DE LOS CORRECEPTORES

bloquean la unión del VIH a los correceptores CCR5 o CXCR4

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN

impiden que el VIH se una a la célula

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

interrumpen la actividad de la integrasa, una de las tres enzimas del VIH—junto con la proteasa y la transcriptasa inversa—que el virus necesita para multiplicarse

INHIBIDORES DE LA MADURACIÓN

hacen que el VIH en el interior de los linfocitos CD4 forme copias defectuosas que no sean capaces de infectar a otras células

** de todas esas clases y subclases, solamente un fármaco—un inhibidor de la fusión—ha sido aprobado hasta la fecha.*

encuentra en la Fase II, y a finales de junio Gilead anunció un nuevo ensayo en Fase I/II de su inhibidor de la integrasa, GS-9137.

El único fármaco en fase de desarrollo que pertenece a una clase de antirretrovirales reciente y que ha alcanzado la Fase III es el inhibidor de la entrada maraviroc (anteriormente llamado UK-427,857). En concreto, el maraviroc es un antagonista del correceptor CCR5 (consulte el apartado) y parece ser muy potente. En personas VIH positivas que estaban comenzando una terapia antirretroviral, el tratamiento con maraviroc se ha asociado a un descenso de la carga viral de 1,42 logocopias en un plazo de sólo diez días. Otros datos preliminares indican que será necesario realizar ajustes de dosis cuando este fármaco se combine con otros antirretrovirales por sus interacciones medicamentosas farmacocinéticas (consulte “Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral” en la pág. 17).

Las investigaciones en laboratorio han mostrado que el VIH resistente al maraviroc parece sensible a otros antagonistas de correceptores. En estos momentos se están realizando los estudios en Fase II/III sobre maraviroc en individuos con y sin experiencia terapéutica.

Comentario

En los últimos años, el desarrollo de antirretrovirales ha logrado mejorar el tratamiento general de la enfermedad, con menos carga de pastillas, reformulaciones más prácticas de fármacos existentes, politerapias en dosis prefijadas y terapias más eficaces, en especial para los sujetos que no han probado muchos medicamentos. Pero cada paso adelante parece lento. Tras la reciente aprobación de tipranavir, no se ha presentado ningún otro medicamento a la FDA para su aprobación. Solamente uno—TMC-114, de Tibotec—estará disponible a través de un programa de acceso ampliado (PAA) para pacientes con pocas opciones terapéuticas (consulte la sección “Notas breves” en la pág. 3).

¿Y qué podemos decir de las soluciones innovadoras y asequibles que pedimos en el artículo del año 2002? Los posibles inhibidores de la entrada adicionales podrían suponer un gran avance en el tratamiento del VIH/SIDA. Sin embargo, igual que sucede con el T-20, es probable que sean bastante caros. Otra respuesta ha sido la mejora farmacocinética, o refuerzo de los IP aprobados (consulte “Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral” en la pág. 17). Este enfoque extrae provecho de los fármacos que ya están aprobados y que se conocen bien y los hace más potentes o cómodos o ambas cosas a un tiempo. Sin embargo, la estrategia de refuerzo de los IP se ha visto limitada por la actual necesidad de emplear ritonavir (Norvir) como agente de refuerzo, ya que solamente puede adquirirse a través de una compañía farmacéutica (Abbott) que aumentó drásticamente el precio en un 400% en diciembre de 2003. Todos esperábamos que a fecha de hoy las investigaciones hubieran logrado un fármaco de refuerzo más económico y accesible.

Aunque desde el año 2002 sí se han observado ciertos progresos en el desarrollo clínico de fármacos experimentales, los responsables de financiar y llevar a cabo la investigación sobre el VIH deberían moverse para ir más allá de los objetivos actuales y pasar de manejar mejor esta infección a hacer realidad su curación.

John Hawes (jhawes7@comcast.net) es escritor y redactor de temas científicos y escribe con frecuencia sobre el VIH/SIDA.

Situación de los antirretrovirales bajo investigación en fase de desarrollo clínico

Etapa clínica	Clases tradicionales de antirretrovirales			Nuevas clases de antirretrovirales			
	INTI	INNTI	IP	IE*	IM	II	Otros**
Fase I	D-FDOC MIV-210	695634 KP-1212 DOT (timidina de dioxolano)	GSK-640385 Ro-033-04649	AMD-070 (CA) PRO-140 (CA) BMS-378806 (AI) AMD-3100 SP01A		C-2507 GS-9137 (JTK-303)	HGTV-43 VRX-496 BAY 50-4798
Fase II	alodudina (MIV-310) elvucitabina (beta-L-Fd4C) SPD-754 (DOTC) amdoxovir (DAPD) racivir	etravirina (TMC-125) calanolida A TMC-278	AG-1859	TNX-355 (AI) BMS-488043 (AI) PRO-542 (AI) vicriviroc (SCH-D) (CA) GW-873140 (CA)	PA-457		
Fase III	Reverset (D-d4FC)	capravirina	TMC-114	maraviroc (UK-427,857) (CA)			

IE, inhibidor de la entrada; IM, inhibidor de la maduración; II, inhibidor de la integrasa.

* Subclases de inhibidores de la entrada mostradas: **IU**, inhibidor de la unión; **AC**, antagonista de correceptores. No hay ningún compuesto de la subclase de inhibidores de la fusión en desarrollo clínico activo.

** Excepto los tres compuestos mencionados en Fase I, todos los fármacos de "otras" clases nuevas están en las etapas preclínicas.

Extracto bibliográfico

Hammond, J.L. and others. Long-term virologic response to capravirine in HIV-infected, NNRTI-experienced patients. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago. September 14–17, 2003. Abstract H-871.

Hawley, P. and others. Absence of risk of vasculitis in a HIV population taking capravirine—results of an active monitoring plan. 14th International AIDS Conference. Barcelona. July 7–12, 2002. Abstract TuPeB4549.

Katlama, C. and others. Efficacy of TMC114/r in 3-class experienced patients with limited treatment options: 24-week planned interim analysis of 2 96-week multinational dose-finding trials. 12th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston. February 22–25, 2005. Abstract 164LB.

Muirhead, G. and others. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected ARV combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of UK-427,857 in HIV+ subjects. 12th CROI. Abstract 663.

Murphy, R.L. and others. Tolerance and potent anti-HIV-1 activity of Reverset following 10 days of monotherapy in treatment-naïve individuals. 11th CROI. San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 137.

Murphy, R.L. and others. Tolerance and anti-HIV activity of Reverset following 10 days as add-on therapy to current regimens in treatment-experienced HIV-infected individuals. 44th ICAAC. Washington, DC. October 30–November 2, 2004. Abstract H-1130.

Pesano, R. and others. 24 week safety, tolerability, and efficacy of capravirine as add-on therapy to nelfinavir and 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients failing a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. 12th CROI. Abstract 555.

¡¡Atención!!

Si recibe paquetes de BETA en su trabajo para distribuirlos entre clientes o empleados

¡COMUNÍQUESE CON NOSOTROS! HÁGANOS SABER SI:

- recibe muchos o pocos ejemplares
- su domicilio es incorrecto
- recibe BETA en un idioma que sus clientes o empleados no utilizan
- desea recibir BETA en inglés y en español

Tfno: 415-487-8060
E-mail: beta@sfaf.org

Resumen de las investigaciones en mujeres

Kristen Jill
Kresge

Las mujeres con el SIDA presentan menos riesgo de cáncer de mama y útero

Las mujeres con SIDA corren menos riesgo de sufrir cáncer de mama y útero, según un estudio presentado en la 96ª reunión anual de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, celebrada del 16 al 20 de abril en Ahaheim. James Goedert y colaboradores compararon datos de 77.369 mujeres con SIDA (desde cinco años antes de recibir el diagnóstico de SIDA hasta diez años después) frente a varios millones de registros de cáncer en la población general. Entre las mujeres con SIDA, 274 sufrieron cáncer de mama, 31 cáncer de ovario y 29 cáncer de útero. La incidencia (nuevos casos) de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con SIDA fue un 32% más baja que entre las mujeres sin SIDA (un 27% más baja tras ajustar diferencias por maternidad); la incidencia de cáncer uterino fue un 40% más baja, y la tasa de cáncer de ovario fue similar.

No están claras las razones de estas diferencias, pero los investigadores sugieren que podrían deberse a que las mujeres con SIDA tienen menos grasa corporal y una menor concentración de estrógenos y andrógenos (hormona femenina y masculina). Curiosamente, la diferencia en la tasa de cáncer de mama fue más pronunciada al principio de la epidemia del SIDA y se ha acortado significativamente desde la llegada de la TARGA, lo que sugiere que el tratamiento antirretroviral modifica los factores que han producido tasas de cáncer más bajas antes de la era de la TARGA.

Las mujeres que toman la TARGA siguen corriendo más riesgo de herpes zóster

Según un artículo de la edición del 15 de diciembre de 2004 de la revista *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)*, las mujeres VIH positivas corren un mayor riesgo de sufrir herpes zóster (culebrilla) que las mujeres sin el VIH, incluso aunque reciban la TARGA. El herpes zóster, causado por el virus de la varicela, es una enfermedad oportunista (EO) común asociada a la inmunodeficiencia. Aunque los estudios previos han mostrado una incidencia más elevada de herpes zóster después de

iniciar la TARGA, existían pocos datos referentes a los efectos del tratamiento antirretroviral a largo plazo sobre su incidencia.

El artículo del *JAIDS* describe el análisis de 1.832 mujeres VIH positivas y 489 VIH negativas en el Estudio Interagencias sobre el VIH en Mujeres (WIHS, por sus siglas en inglés) procedentes de seis centros de investigación en Chicago, Nueva York, Washington DC y California. Todas las mujeres se hicieron análisis cada seis meses, completando un plazo de seguimiento de 7,5 años. El estudio se basó en diagnósticos de herpes zóster indicados por las propias mujeres; no se utilizaron expedientes médicos para confirmar los casos. La mayoría de las mujeres (el 68%) con el VIH comenzaron a tomar la TARGA durante el período de seguimiento.

El Dr. Marshall Glesby y colaboradores hallaron que en el grupo VIH positivo, 337 mujeres (el 18%) declararon al menos un caso de herpes zóster, en contraste con sólo 7 mujeres (el 1%) del grupo VIH negativo. Las mujeres VIH positivas fueron más propensas a contraer el herpes zóster, independientemente de la concentración de linfocitos CD4. Quienes tenían menos de 200 linfocitos/mm³ sufrieron culebrilla en una proporción 25 veces más alta que las mujeres VIH negativas. Las mujeres VIH positivas con los CD4 elevados (más de 750 linfocitos/mm³) mostraron un riesgo casi nueve veces más alto. Entre los hombres, los resultados han sido parecidos. Basándose en los resultados del WIHS, los autores concluyeron que el herpes zóster— a diferencia de muchas otras EO—probablemente seguirá siendo un problema para las mujeres VIH positivas que toman la TARGA.

Las citologías cervicales y anales, importantes herramientas diagnósticas

La infección por papilomavirus humano (PVH) afecta en gran proporción a las mujeres VIH positivas. El PVH causa verrugas genitales y algunas cepas provocan incluso displasia cervical y anal (cambios anómalos en los tejidos), precursoras del cáncer cervical (del cuello del útero) y anal. Las citologías cervicales de rutina son parte estándar de la atención ginecológica, pero no se ha definido el uso óptimo de las citologías anales en mujeres VIH positivas.

En una presentación realizada en la 12ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas el pasado febrero en Boston, Thomas Young (Máster en Ciencias, Enfermero Practicante) y colaboradores de la University of California at San Francisco (UCSF), señalaron que tanto la citología cervical como la anal son importantes en el cuidado de las mujeres con el VIH. Su estudio retrospectivo (resumen 900) analizó los resultados de 217 citologías cervicales y 268 citologías anales procedentes de 161 mujeres evaluadas entre enero de 2000 y julio de 2004 en el San Francisco General Hospital. De estas mujeres, el 41% seguían una terapia antirretroviral continuada. La mitad de las mujeres eran “blancas”, el 29% afroamericanas, el 15% latinoamericanas y el 4% de origen asiático. Los resultados de las pruebas cervicales y anales se consideraron “emparejados” en las mujeres que se hicieron ambas citologías en un intervalo de seis meses. De estas pruebas emparejadas, cerca de la mitad (el 48%) mostraron resultados discordantes (uno normal y otro anómalo), lo que indica que la enfermedad cervical no es pronóstico de la enfermedad anal o viceversa. Las mujeres con citologías cervicales normales mostraron anomalías en la citología anal en el 36% de los casos. Una comparación entre los resultados de la citología anal y de la biopsia halló que la citología anal tenía una sensibilidad del 94,7%, lo que justifica que se realicen más investigaciones para emplear esta prueba de detección tan importante para las mujeres.

Los autores del estudio sugirieron que el alto grado de discordancia en este pequeño grupo ilustra que la citología anal y la cervical proporcionan información independiente, y que debe estudiarse más a fondo la conveniencia de realizar ambas evaluaciones de forma rutinaria a las mujeres VIH positivas.

La carga viral del PVH, correlacionada con la enfermedad cervical

A medida que aumenta la esperanza de vida de las mujeres VIH positivas que toman la TARGA, se va haciendo más importante encontrar marcadores que identifiquen y prevengan los trastornos cervicales, un complemento indispensable para mejorar las herramientas de detección (véase el artículo anterior). Los estudios realizados hasta la fecha no han llegado a un acuerdo sobre la utilidad de la carga viral del PVH como marcador de los problemas cervicales.

Un estudio italiano publicado en la edición del 1 de febrero de 2005 de la revista *Clinical Infectious Diseases* señaló que las mujeres VIH positivas con lesiones cervicales de alto grado muestran concentraciones significativamente más elevadas de PVH en el cuello del útero que las mujeres con alto riesgo de PVH pero sin signos de enfermedad cervical.

La Dra. Flavia Lillo y colaboradores analizaron 64 muestras de 16 mujeres VIH positivas que se habían sometido a una intervención para extirpar lesiones intraepiteliales escamosas (LIE, proliferación celular anómala) en el cuello del útero. Estas muestras se compararon con 44 muestras de control de 22 mujeres VIH positivas que corrían riesgo de infectarse con el PVH pero que no mostraban signos de enfermedad cervical. Los autores observaron que todas las mujeres con LIE tenían una carga viral de PVH más alta que las del grupo de control. Además, la carga viral de PVH en las mujeres con enfermedad cervical se redujo considerablemente tras extirpar el tejido dañado. Este estudio sugiere que la carga viral del PVH en el cuello del útero podría ser un biomarcador clínico que identifique a las mujeres en peligro de sufrir cáncer cervical.

Los investigadores no encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto al número o subtipos de cepas de PVH detectados en el cuello del útero. Esto les permitió concluir que la determinación de la carga viral del PVH de una sola cepa, que resulta complicada en la práctica clínica por su elevado costo, puede ser innecesaria para pronosticar el riesgo de enfermedad cervical.

En la misma línea, otros investigadores publicaron en la edición del 20 de abril de 2005 de la revista *Journal of the National Cancer Institute* que el PVH se reactiva más fácilmente en mujeres VIH positivas con inmunodepresión avanzada. El Dr. Howard Strickler, del Albert Einstein College of Medicine y colaboradores evaluaron a 1.848 mujeres VIH positivas y a 514 VIH negativas que formaban parte de un grupo del estudio WIHS. Se obtuvieron citologías cervicales y determinaciones de la carga viral del PVH de estas mujeres cada seis meses durante un promedio de siete años de seguimiento (un total de 5.661 personas-años).

Los investigadores hallaron que la concentración de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH se correlacionaban claramente con la presencia de PVH detectable. La mayor parte de las mujeres tuvieron una carga viral detectable de PVH en algún punto del período de estudio. Sin embargo, las mujeres con la enfermedad del VIH más avanzada (CD4 por debajo de 200 linfocitos/mm³ o carga viral del VIH por encima de 100.000 copias/ml) fueron más propensas que las mujeres con un grado mínimo de inmunodepresión a experimentar rebrotes posteriores de PVH tras un período en que el virus había sido indetectable. Además, las mujeres con inmunosupresión más avanzada eran más propensas a sufrir LIE.

En la totalidad del grupo, la incidencia de infección por PVH se correlacionó claramente con la cantidad de parejas sexuales recientes; sin embargo, en el 22% de las mujeres con el VIH sexualmente inactivas también se

detectó PVH que previamente había sido indetectable, lo que sugiere que el PVH se había reactivado en lugar de producirse una reinfección. Los investigadores concluyeron que esta reactivación más frecuente del PVH podría explicar la tasa tan elevada de infección por PVH que se observa en las mujeres VIH positivas.

Muchas mujeres dejan la TARGA durante los primeros cinco años

En los EE.UU., una proporción considerable de mujeres con el VIH deja el tratamiento antirretroviral antes de cinco años de haberlo iniciado, según un artículo publicado en la edición del 1 de abril de 2005 de la revista *JAIDS*. Linda Ahdieh-Grant (Doctorada en Medicina), de la Johns Hopkins University y colaboradores analizaron los factores asociados a la suspensión de la TARGA entre 936 mujeres VIH positivas del grupo del estudio WIHS que comenzaron el tratamiento entre 1995 y 2000. Se dividió a las mujeres en tres grupos según la fecha de inicio de la TARGA: desde octubre de 1995 a marzo de 1998, desde abril de 1998 a junio de 1999, y de julio de 1999 a septiembre de 2000. Todas las participantes recibieron la TARGA durante seis meses como mínimo.

Los investigadores hallaron que casi una cuarta parte de las mujeres (el 24%) abandonaron el tratamiento cinco años o menos después de haberlo iniciado. Las mujeres con más carga viral del VIH y con menos aumento de los linfocitos CD4 (que son indicadores potenciales del fracaso terapéutico) dejaron el tratamiento en mayor proporción que las que lograron una carga viral indetectable y un mayor aumento de los linfocitos CD4. La depresión también se vinculó al abandono de la TARGA. Las mujeres afroamericanas y latinoamericanas interrumpieron el tratamiento en mayor medida que las “blancas” durante las primeras etapas del estudio, pero no en la tercera etapa.

La tasa de abandono de la terapia fue más elevada entre las mujeres que comenzaron en el período que va de julio de 1999 a septiembre de 2000, lo que refleja “cambios de rumbo continuados y dinámicos en la actitud ante la TARGA”, entre los que se incluye un mayor reconocimiento de los efectos secundarios que causan los antirretrovirales a largo plazo (las investigaciones previas han mostrado que las mujeres son más proclives que los hombres a dejar el tratamiento antirretroviral a consecuencia de los efectos secundarios). Los autores sugirieron que sus descubrimientos “resaltan que el acceso a un tratamiento antidepresivo puede tener implicaciones fundamentales para garantizar el tratamiento de los individuos infectados con el VIH que siguen una terapia antirretroviral”.

Se eleva la categoría de riesgo durante el embarazo para efavirenz

El pasado mes de marzo, Bristol-Myers Squibb anunció que la categoría de riesgo de efavirenz (Sustiva, Stocrin) había pasado de C a D. La categoría C indica que no puede descartarse el riesgo de daños al feto basándose en los datos disponibles, mientras que la categoría D denota que existen datos reales de riesgo fetal. El cambio es resultado de cuatro casos de defectos del tubo neural (mielomeningocele y síndrome de Dandy-Walker) en hijos de dos mujeres que tomaron efavirenz durante el primer trimestre del embarazo. También se han constatado malformaciones cerebrales y oculares en estudios de este fármaco con monos. Las pautas federales más recientes para el tratamiento del VIH en los EE.UU. desaconsejan el uso de efavirenz durante el primer trimestre; se puede considerar su uso cuando el embarazo esté más adelantado siempre que no haya otro tratamiento alternativo y siempre que los beneficios superen a los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo antes de tomar efavirenz y deben seguir un método anticonceptivo eficaz mientras toman la medicación. La información completa del prospecto de efavirenz puede consultarse en www.sustiva.com.

La nevirapina sigue en medio de la controversia sobre la TMH

A fines del año pasado, volvió a ser tema de noticia el empleo de una dosis única de nevirapina (Viramune) para prevenir la transmisión de madre a hijo (TMH) del VIH, cuando una denuncia proveniente de los Institutos Nacionales de la Salud (en inglés, National Institutes of Health, o NIH por sus siglas) cuestionó el modo en que se estaba llevando a cabo el ensayo clínico HIVNET012. Este ensayo, que comenzó en Uganda en el año 1997, fue el primero en mostrar la eficacia de la nevirapina en una sola dosis administrada a la madre durante el parto o al bebé en los tres primeros días para reducir la probabilidad de transmisión del VIH. La tasa de TMH a los 12 meses del parto en madres lactantes fue del 16% para las mujeres que habían tomado la monodosis de nevirapina, en contraste con tasas de más del 25% entre los bebés de mujeres que no recibieron profilaxis.

Este descubrimiento constituyó un importante avance, ya que una dosis de nevirapina es relativamente barata y fácil de administrar en los países en vías de desarrollo, donde no puede disponerse ampliamente del régimen más intensivo a base de AZT para prevenir la TMH. Así las cosas, se han sucedido las noticias de prensa sobre la

denuncia de que los investigadores del HIVNET012 no han presentado informes de seguridad en muchos países donde la monodosis de nevirapina es la base de los programas de prevención de la TMH.

Los NIH mantuvieron que “los informes de nuevos controles del HIVNET012 no han hallado reacciones adversas adicionales de gravedad para la nevirapina”, aunque las revisiones del estudio sí revelaron problemas en el registro de datos que según la agencia “no influyen en la seguridad o eficacia de la nevirapina”. Un informe del National Academy of Sciences Institute of Medicine (IOM) divulgado el 7 de abril afirma que uno de sus comités de revisión independientes no encontró defectos importantes de forma en el estudio que puedan arrojar dudas sobre la conclusión de que la monodosis de nevirapina es segura y eficaz en la prevención de la TMH del VIH. A pesar de ciertas irregularidades en el procedimiento, para el presidente del comité del IOM, James Ware, de la Harvard School of Public Health, los hallazgos del HIVNET012 siguen siendo “sólidos y fiables”. No obstante, el dilema ético de emplear nevirapina en los países en vías de desarrollo—donde las mujeres con el VIH pueden tener seriamente limitado el acceso a los medicamentos y a la atención médica especializada—sigue levantando controversia.

Más resistencia en las madres que toman la monodosis de nevirapina

En la Conferencia sobre Retrovirus de 2005, el Dr. James McIntyre, veterano investigador especializado en la TMH, de la University of Witwatersrand en Johannesburgo, presentó un resumen sobre el papel de la nevirapina a la hora de prevenir la TMH. McIntyre desestimó las dudas que cuestionan la inocuidad de la nevirapina basándose en los datos de miles de mujeres y lactantes que se han evaluado en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. No obstante, también resaltó que los investigadores han ampliado sus conocimientos sobre otros métodos mejores para prevenir la TMH del VIH sin poner el peligro futuras opciones terapéuticas para las mujeres. Varias presentaciones orales y afiches en la citada conferencia hicieron hincapié en la posibilidad de que las mujeres desarrollen resistencia a todos los fármacos de la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) tras recibir una sola dosis de nevirapina durante el parto.

La monodosis de nevirapina como prevención de la TMH ya se había relacionado anteriormente con la aparición de resistencia a los INNTI en el 30 al 50% de las madres. Ahora, los investigadores están comprobando que la resistencia es aún más común. En una presentación oral de la misma conferencia (resumen 100), Jeffrey Johnson,

de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (en inglés, Centers for Disease Control and Prevention, o CDC, por sus siglas) afirmó que la mayoría de las mujeres que reciben una sola dosis de nevirapina muestran resistencia ante el fármaco.

En este estudio, los investigadores realizaron pruebas de resistencia genotípica sobre muestras de plasma—obtenidas antes y después de recibir la nevirapina—procedentes de 50 mujeres que participaban en un estudio sudafricano centrado en la TMH. Los análisis se realizaron mediante un ensayo de alta sensibilidad que puede detectar resistencia hasta del 0,2% en la variante marcada por la mutación resistente a la nevirapina K103N. Los ensayos tradicionales requieren que la variante resistente constituya al menos el 20% de la población total de virus. Con este método más sensible, se detectó la mutación K103N en otras 16 mujeres que no habían mostrado resistencia con las pruebas anteriores. Este hallazgo sugiere que las pruebas de resistencia convencionales identifican sólo a una parte de las mujeres que presentan resistencia tras una sola dosis de nevirapina.

En otra presentación oral de la Conferencia sobre Retrovirus (resumen 101), Sarah Palmer (Doctorada en Medicina) del National Cancer Institute abordó la persistencia de las mutaciones resistentes tras una monodosis de nevirapina en mujeres sudafricanas. El primer grupo de participantes en el estudio, formado por ocho mujeres, mostraron resistencia a los INNTI al cabo de seis semanas y a los seis meses, pero no al año, cuando se determinó la resistencia con la prueba genotípica tradicional. Sin embargo, con la prueba de resistencia más sensible, los investigadores observaron que siete de ellas (el 88%) seguían teniendo mutaciones resistentes un año después de tomar la monodosis de nevirapina. En el otro grupo, constituido por nueve mujeres, la prueba más sensible detectó mutaciones en siete mujeres (78%) que no habían mostrado resistencia a los seis meses según la prueba estándar.

Palmer y colaboradores concluyeron que la cantidad de variantes de VIH farmacorresistente tras la administración de una sola dosis de nevirapina puede disminuir con el tiempo, pero puede persistir hasta un año después de haber recibido el medicamento. Estos resultados sugieren que, siempre que sea posible, es preferible que las mujeres embarazadas reciban la politerapia antirretroviral en lugar de la monoterapia con nevirapina.

La monodosis de nevirapina previene la TMH en el segundo embarazo

En la Conferencia sobre Retrovirus del pasado febrero también se presentó el primer estudio que analiza la eficacia

de la dosis única de nevirapina como prevención de la TMH durante el segundo embarazo. Neil Martinson, (Licenciado en Medicina y Cirugía, y Máster en Salud Pública) de la Johns Hopkins University (resumen 103) expuso los resultados del estudio, en el que se inscribió a participantes de 13 consultorios prenatales de Soweto. Se obtuvieron datos de 77 madres que habían recibido una sola dosis de nevirapina y de 140 madres sin exposición al fármaco que se asignaron al grupo de control; los resultados de otras participantes no estaban todavía disponibles en el momento de la presentación, pero se espera contar con ellos en el futuro.

Un análisis preliminar halló que ocho de 77 mujeres que habían probado la nevirapina (10,4%) y volvieron a tomarla para el segundo embarazo transmitieron el VIH a sus bebés, frente a cinco de 140 mujeres (3,6%) que recibieron nevirapina por primera vez. Aunque la diferencia entre ambos grupos puede parecer grande, en realidad no es estadísticamente significativa, ya que el estudio no contó con suficientes participantes (es decir, no tiene suficiente peso) para descartar la posibilidad de que esta diferencia fuera producto de la casualidad. El equipo de estudio señaló que la tasa de transmisión del 10,4% en el grupo que recibió otra monodosis de nevirapina era comparable a la que se ha observado en estudios previos con mujeres que tomaron el fármaco en el primer embarazo.

Los investigadores ya sospechaban que las mutaciones resistentes pueden limitar la eficacia de la nevirapina para prevenir la transmisión del VIH en los embarazos siguientes. Aunque los resultados no son concluyentes, este estudio respalda el uso de la monodosis de nevirapina durante cada embarazo, ya que las tasas de transmisión fueron más bajas que las que presentan las mujeres que no toman profilaxis alguna.

Kristen Jill Kresge es escritora y redactora independiente y reside en la ciudad de Nueva York.

Liz Highleyman colaboró en este artículo.

Hábitos que contribuyen a una

BUENA SALUD

- Ingerir una dieta baja en grasas y basada en frutas, verduras y granos
- Ejercitar diario por lo menos 30 minutos
- Dormir al menos 8 horas cada noche
- Evitar fumar y mantenerse alejado de fumadores en activo
- Reducir el consumo de alcohol

¡Recicle sus medicamentos!

Las siguientes organizaciones en los EE.UU. recopilan medicamentos anti-VIH para donar al extranjero. Cada organización tiene sus propias reglas; la mayoría pide que se entreguen medicamentos con sus botellas originales de receta (ellos removerán el nombre del paciente y del médico de la etiqueta). Llame a los números de teléfono correspondientes o comuníquese por correo electrónico para mayor información.

African AIDS Network – San Francisco, CA
415-440-3722
lwildes@aidseti.org

AID for AIDS – Nueva York, NY
212-337-8043
usa@aidforaids.org

AIDS Empowerment Treatment International (AIDSETI)
202-518-0402
www.aidseti.org

AIDS Medical Relief for Cuba – Nueva York, NY
212-594-7741
babaluaye@aol.com

Asociación de Derechos Humanos de Agua Buena – Centro América
attn: Gloria Guevara (Albany, CA)
510-841-1644
reynolds@rorl.ucsf.edu

Being ALIVE – West Hollywood, CA
310-289-2551
progvoldir@aol.com

International AIDS Empowerment – El Paso, TX
888-767-8474
www.internationalaids.org

Whitman Walker Clinic – Washington, DC
202-797-3500
wwcinfo@wwc.org

Cómo comprender los estudios clínicos



Cuando se desarrolla un nuevo fármaco, ensayo, aparato, procedimiento u otra potencial innovación médica, es preciso someterlo a pruebas exhaustivas para garantizar que es inocuo y que cumple el fin para el que ha sido diseñado.

Los estudios médicos sobre nuevas intervenciones destinadas a seres humanos se denominan ensayos clínicos. Estos ensayos someten a experimentación tratamientos nuevos o mejorados en participantes voluntarios, determinando en primer lugar si son seguros y en segundo lugar si son eficaces. Aunque los ensayos clínicos se rigen por estrictas regulaciones para garantizar que sean lo más éticos y seguros posibles, los individuos que estén considerando participar en uno de ellos deben sopesar minuciosamente los posibles riesgos frente a los beneficios potenciales.

Fases de los ensayos clínicos

Aunque el propósito final del proceso de desarrollo de un fármaco es conseguir tratamientos que funcionen, los investigadores deben determinar en primer lugar si los compuestos son inocuos. El proceso de ensayo clínico está dividido en cuatro fases.

Los estudios de **Fase I** suelen admitir a voluntarios sanos (normalmente de 10 a 100) que no padecen la enfermedad estudiada. El objetivo es detectar toxicidades obvias (efectos secundarios o reacciones adversas) antes de arriesgar la salud de muchos sujetos.

Los estudios de **Fase II** siguen probando el compuesto para comprobar si es inocuo en un grupo más amplio (normalmente entre 50 y 500) de participantes que sí tienen la enfermedad en estudio. Estos ensayos también ofrecen datos preliminares sobre la eficacia del medicamento (su actividad, cómo funciona).

Los estudios de **Fase III** determinan si el medicamento mantiene su eficacia en un grupo de población aún más amplio, que suele incluir de cientos a miles de personas. Estos ensayos suelen durar un par de años como mínimo.

Los estudios de **Fase IV** se realizan después de que el medicamento se ha puesto a la venta para determinar si su eficacia es duradera y evaluar las toxicidades raras o de aparición tardía.

¿Quiénes son los participantes?

Los criterios de admisión especifican quién puede participar en un ensayo clínico. Las características y condiciones que deben cumplir los candidatos se conocen como criterios de inclusión, mientras que las que descartan a los candidatos se denominan criterios de exclusión. Los criterios de admisión pueden incluir características demográficas (como la edad o el

sexo), factores de comportamiento (como el consumo de drogas inyectables), el estado de la enfermedad (por ej., concentración de linfocitos CD4, carga viral del VIH) y antecedentes médicos o situación médica actual (por ej., disfunción renal, uso de quimioterapia contra el cáncer). Es importante incluir un grupo de participantes equiparable a la población que va a tomar el medicamento en el mundo real.

¿Cuántos participantes?

La cantidad de sujetos de estudio es un factor fundamental a la hora de determinar la eficacia del fármaco,

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Acceso temprano a nuevos tratamientos	Incomodidad
Fármacos y pruebas gratuitas	Consultas prolongadas e intensas para el estudio
Cuidados médicos de calidad	Posibles molestias o dolores
Doctores expertos y centros médicos de primera línea	Puede que no se reciba el fármaco experimental
Revisiones de salud frecuentes y exhaustivas	El medicamento puede no ser eficaz
Satisfacción de poder ayudar a los demás	Posibles efectos secundarios adversos
Progreso del conocimiento médico	Pequeño riesgo de toxicidades potencialmente mortales

además de influir en la credibilidad del estudio. Aunque puede bastar con unos pocos sujetos para revelar toxicidades graves, es necesario que haya muchos más participantes para establecer de forma concluyente que un compuesto funciona bien.

¿Cuánto tiempo durará?

Junto al número de participantes, la duración de un ensayo es un factor importante para garantizar su credibilidad. Los estudios más largos, como cabe esperar, proporcionan más datos que los cortos. Con independencia de lo que se estipule en el protocolo, todo participante de un estudio puede abandonarlo en cualquier momento y por cualquier motivo.

¿Es ético?

Todos los ensayos clínicos de los EE.UU. deben incluir mecanismos que garanticen un trato ético a los participantes humanos. Antes de aceptar su participación en un ensayo clínico, los candidatos deben recibir información sobre todos los aspectos del estudio, así como de sus riesgos y beneficios, con palabras que puedan comprender. Todos los sujetos potenciales deben firmar una autorización por escrito que describa en qué consiste el estudio, el tratamiento que se va a evaluar, los riesgos conocidos o potenciales, los derechos del participante y a quién consultar en caso de que surjan problemas. También es importante señalar que la autorización por escrito no anula ningún derecho legal o médico del participante, y que los investigadores siguen siendo responsables legalmente de los daños y perjuicios que se deriven de su negligencia. Por último, la autorización por escrito no es un contrato; los participantes pueden abandonar el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo.

En ciertos casos, los ensayos clínicos asignan dinero a los participantes para gastos de transporte o de cuidado de los niños, o bien como compensación por el tiempo y las molestias causadas. Sin embargo, es ilegal y poco ético pagar a nadie para inscribirse en un ensayo clínico, o

utilizar las asignaciones mencionadas como medio de persuasión con sujetos que se muestren reacios a participar.

Sopesando la participación en un ensayo

Los individuos que se estén planteando participar en un ensayo clínico deben sopesar muchos factores. ¿En qué medida compensan las ventajas potenciales a las molestias, los inconvenientes y los posibles riesgos del estudio? Los ensayos centrados en fármacos nuevos—especialmente si pertenecen a una clase de nueva creación—ofrecen pocas garantías. Los investigadores no pueden determinar con antelación el grado de eficacia del tratamiento, ni pueden descartar que se produzcan toxicidades y efectos secundarios imprevistos.

¿Por qué participar?

Hay varias razones por las que los ensayos clínicos resultan atractivos. En primer lugar, permiten un acceso rápido, y a menudo gratuito, a las terapias más novedosas. En ocasiones, los sujetos continúan teniendo acceso a los medicamentos experimentales incluso después de finalizar el estudio. Para quienes se han vuelto resistentes a las tres clases principales de antirretrovirales, los ensayos pueden permitir el acceso inicial a otros medicamentos que actúen mediante mecanismos totalmente distintos.

Además, los ensayos clínicos prestan excelentes cuidados médicos con los mejores especialistas en hospitales y centros médicos de primera línea. Por último, pero no por ello menos importante, los participantes pueden obtener la satisfacción personal de estar ayudando a los demás y contribuyendo al progreso de la ciencia médica.

Riesgos y desventajas

No puede negarse que participar en un estudio clínico puede ser incómodo y exigir mucho tiempo, en especial si no se vive cerca del centro de estudio. Aún más preocupantes son los posibles efectos secundarios que cause la nueva terapia. Los participantes de un ensayo siempre deben recibir información sobre qué deben hacer y a quién deben dirigirse si experimentan reacciones graves o inesperadas.

Con la creciente conciencia sobre la importancia de elegir tratamientos individualizados óptimos, de evitar la aparición de resistencias y secuenciar las terapias de forma sucesiva para prolongar la eficacia terapéutica, los candidatos del estudio pueden estar menos dispuestos a dejar su tratamiento al azar, y mostrarse más inclinados a fiarse de la experiencia de los especialistas y a seguir las últimas pautas terapéuticas.

Este artículo fue preparado para la Fundación contra el SIDA de San Francisco por Liz Highleyman.

Para más información

An Introduction to Clinical Trials

(Introducción sobre los ensayos clínicos)

National Library of Medicine • www.clinicaltrials.gov/ct/info/whatis

What Is an AIDS Clinical Trial?

(¿Qué es un ensayo clínico sobre el SIDA?)

Department of Health and Human Services • www.aidsinfo.nih.gov/other/clinicaltrial.asp

Should I Join a Clinical Trial?

(¿Debería participar en un ensayo clínico?)

AidsMeds.com • www.aidsmeds.com/lessons/ClinicalTrials.htm

The Food and Drug Administration: The Process of Approval

(La Administración de Alimentos y Fármacos: El proceso de aprobación)

ACRIA Update • www.acria.org/treatment/treatment_edu_fallupdate2004_fda.html

¿Ha cambiado su domicilio?

Por favor, ajuste la etiqueta de envío si es posible, o escriba su dirección PREVIA:

Nombre

Dirección

Ciudad

Estado

Código Postal

País

Por favor, apunte su NUEVA dirección:

Nombre

Dirección

Ciudad

Estado

Código Postal

País

Mande esta forma a: **BETA, PO Box 426182, San Francisco, CA 94142-6182 EE.UU.**



Sí quiero apoyar a *BETA en español*

y otros servicios del VIH/SIDA de la Fundación contra el SIDA de San Francisco

\$100

\$75

\$50

\$ _____

Nombre

Dirección

Ciudad

Estado

Código Postal

País

Pago por cheque incluido

Prefiero usar tarjeta de crédito

AMEX

VISA

MasterCard

Discover

Número de tarjeta:

Fecha de expiración:

Mande esta forma a:

San Francisco AIDS Foundation, PO Box 426182, San Francisco, CA 94142-6182 EE.UU.

BETA

EN ESPAÑOL

está financiada en parte por:

Roche and Trimeris

GlaxoSmithKline

Gilead Sciences

Bristol-Myers Squibb Company

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

y a través de las generosas contribuciones de muchos particulares e instituciones que apoyen a la Fundación contra el SIDA de San Francisco.

A EN ESPAÑOL

BETA EN ESPAÑOL

BETA EN ESPAÑOL

