

BETA EN ESPAÑOL

Otoño de 2004 Volumen 17, Número 1

***La decisión de iniciar la terapia:
En la balanza***

.....*página 27*



Una publicación de la Fundación Contra el SIDA de San Francisco

Jefe de redacción

Nicholas Cheonis

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 Capalini

Dr. Eric Goosby

Dra. en Farmacia
Cristina Gruta

Dr. Gregory Pautis

Joanna Rinaldi

Dr. John Stansell

BETA en español es una publicación semestral de la Fundación Contra el SIDA de San Francisco. 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.

© 2004 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

Fax: 415-487-8069

Web: www.sfaf.org/betaespanolE-mail: beta@sfaf.org

contenido

BETA EN ESPAÑOL

artículos principales

La decisión de iniciar la terapia: En la balanza

STEVEN MCGUIRE

27

secciones

NOTAS BREVES

LIZ HIGHLEYMAN

3

VIGILANCIA FARMACOLÓGICA

Los fármacos en fase de desarrollo: Tres a la vista

JOHN HAWES

18

Rechazo al aumento del precio de ritonavir

BOB HUFF

21

EN SUS PROPIAS PALABRAS

Adherencia

24

LA MUJER Y EL VIH

Fecundidad, concepción y el VIH

SHARI MARGOLESE

35

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 farmacológico.

LAS PAUTAS ACTUALIZADAS

Para consultar las pautas actualizadas de tratamiento en adultos y adolescentes, niños y mujeres embarazadas; las pautas de profilaxis tras la exposición al VIH ocupacional y no ocupacional; y las pautas de prevención de enfermedades oportunistas (EO), visite www.aidsinfo.nih.gov.

NOTAS BREVES

INFORMES DE LA 11ª CONFERENCIA SOBRE RETROVIRUS

Cerca de 4.000 participantes se reunieron del 8 al 11 de febrero de 2004 en la 11ª Conferencia sobre Retrovirus y Enfermedades Oportunistas, el mayor evento científico del año a escala nacional que se celebra en los EE.UU. La conferencia fue inaugurada por Stephen Lewis, enviado especial de las Naciones Unidas contra el VIH/SIDA en África, quien pidió a las naciones desarrolladas que destinen más fondos a la asistencia social frente al SIDA en los países pobres. Aunque se presentó información epidemiológica novedosa, como un informe sobre un brote inesperado de VIH entre hombres universitarios de Carolina del Norte, la Conferencia sobre Retrovirus se centró principalmente en fundamentos científicos y tratamientos.

Para consultar el programa de la Conferencia sobre Retrovirus de 2004 y los resúmenes, visite www.retroconference.org.

Para ver datos más completos de la conferencia, visite: www.hivandhepatitis.com/2004icr/11croi/main.html
www.thebody.com/confs/retro2004/retro2004.html
www.natap.org/2004/CROI/croi.htm.

Resistencia a nevirapina tras una sola dosis

El VIH puede generar resistencia a la nevirapina (Viramune) con tan solo una dosis, lo cual tiene importantes implicaciones en cuanto a la monoterapia con dosis únicas de nevirapina para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo en lugares con falta de recursos.

El Dr. Gonzague Jourdain, de la Escuela de Salud Pública de Harvard (resumen 41LB) presentó los resultados de un estudio tailandés que evaluó a más de 1.800 embarazadas VIH positivas que tomaron AZT (zidovudina, Retrovir) con o sin una sola dosis de nevirapina. Las mujeres y los lactantes que recibieron el régimen combinado presentaron una tasa de transmisión vertical de tan solo el 2%, comparable a las tasas observadas en los EE.UU. y Europa. Tras el parto, alrededor del 25% de las mujeres empezaron a recibir tratamientos triples que contenían nevirapina. Un subgrupo aleatorio de 90 mujeres se sometió a pruebas de resistencia genotípica 10 días

después del parto; se detectaron mutaciones de resistencia (tales como K103N, Y181C, G190A) en el 18% de las pacientes. Al cabo de seis meses de tratamiento, solamente el 34% de las mujeres que habían tomado la monoterapia de nevirapina durante el parto y que presentaron mutaciones de resistencia tenían una carga viral por debajo de las 50 copias/ml, frente al 53% de las madres que habían tomado nevirapina intraparto pero que no mostraron mutaciones de resistencia, en contraste con el 75% de quienes no recibieron nevirapina durante el parto. En otro estudio de más de 600 madres VIH positivas de Sudáfrica, presentado por Neil Martinson, de Johannesburgo (resumen 38), cerca del 39% de las madres VIH positivas y alrededor del 42% de los lactantes que se infectaron a pesar de haber empleado nevirapina desarrollaron resistencia a este fármaco.

El VIH crea con facilidad resistencia cruzada a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), y la resistencia a la nevirapina también puede limitar la eficacia de efavirenz (Sustiva) en el futuro, así como posiblemente la de futuros INNTI que van a salir al mercado. Algunas investigaciones sugieren que la resistencia a la nevirapina podría durar poco tiempo. En el estudio tailandés, las madres que comenzaron un tratamiento con nevirapina más de seis meses después del parto respondieron mejor que quienes iniciaron la terapia antes; sin embargo, en el estudio de Sudáfrica, el VIH resistente a la nevirapina persistió durante al menos nueve meses. Dado que el tratamiento con una sola dosis de nevirapina es accesible, práctico y eficaz a la hora de reducir el contagio de madre a hijo, los expertos no van a pedir que deje de utilizarse en zonas con recursos limitados. “Las monoterapias no deben dejar de emplearse cuando no existe otra alternativa”, declaró la Dra. Elaine Abrams, de la Universidad de Columbia, en los actos de clausura de la sesión. No obstante, cuando sea posible, las embarazadas que sean VIH positivas deben recibir las politerapias antirretrovirales adecuadas en función de su carga viral y de su nivel particular de linfocitos CD4.

Atazanavir sigue dando buenos resultados a las 48 semanas

En un seguimiento de los datos de 24 semanas que se presentaron el verano pasado en la reunión de la Sociedad

*Según la presentación del Dr. Bruce Walker el inicio
de la terapia antirretroviral en los meses
inmediatamente posteriores a la infección
por el VIH parece **conferir pocas ventajas.***

NOTAS BREVES

4 Internacional del SIDA y que mostraron que atazanavir (Reyataz) reforzado con ritonavir (Norvir) es casi tan eficaz como lopinavir/ritonavir (Kaletra), la Dra. Margaret Johnson, del Royal Free Hospital de Londres (resumen 547) señaló que el atazanavir reforzado continúa suprimiendo el VIH a las 48 semanas de tratamiento. El estudio BMS 045 inscribió a 358 participantes con experiencia terapéutica previa y virus resistente y los distribuyó aleatoriamente para recibir atazanavir reforzado, atazanavir más saquinavir (Invirase o Fortovase), o bien lopinavir, junto con tenofovir DF (Viread) más un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). Al cabo de 48 semanas, el 46% de los pacientes que recibieron lopinavir tenían una carga viral por debajo de las 50 copias/ml, frente al 38% de quienes tomaron atazanavir reforzado y frente al 26% del grupo de atazanavir/saquinavir. Los participantes de los grupos con atazanavir reforzado y con lopinavir/atazanavir mostraron ascensos de CD4 de 115 linfocitos/mm³ aproximadamente, mientras que el tercer grupo mostró aumentos de 72 linfocitos/mm³. Aunque lopinavir parece ser ligeramente más efectivo, atazanavir tiene menos tendencia a causar trastornos digestivos o anomalías lipídicas (grasas) en sangre.

Como noticia relacionada con la anterior, algunos recientes estudios menores han mostrado que atazanavir puede servir para reforzar los niveles de amprenavir (Agenerase) y saquinavir en sangre, lo cual representa una ventaja potencial para aquellas personas que no toleran los efectos de ritonavir. Además, una serie de informes sobre pacientes publicada en la edición del 9 de abril de 2004 de la revista *AIDS* sugiere que atazanavir, aparte de causar por sí mismo menos anomalías lipídicas, puede ayudar a resolver la dislipidemia (anomalías lipídicas en sangre) y la lipodistrofia (cambios en la distribución de la grasa corporal) provocados por otros inhibidores de la proteasa (IP). 12 semanas después de haber cambiado a atazanavir, dos personas mostraron reducción de la grasa dorso-cervical (“joroba de búfalo”) y otra en el contorno del talle; los niveles de lípidos disminuyeron en los tres pacientes, y su carga viral se mantuvo por debajo de 50 copias/ml. “Proponemos que, en pacientes con síndrome de lipodistrofia, el cambio a atazanavir como sustituto de otros IP establecidos podría llevar a la resolución de las

alteraciones metabólicas y (...) a un rápido retorno a los niveles iniciales de grasa corporal”, concluyeron los autores.

Tratamiento durante la infección aguda

Según la presentación del Dr. Bruce Walker, de la Escuela de Medicina de Harvard, el inicio de la terapia antirretroviral en los meses inmediatamente posteriores a la infección por el VIH parece conferir pocas ventajas (resumen 24). Walker presentó los datos finales de un pequeño grupo que comenzó a tratarse durante la infección primaria aguda por el VIH (IPH) y continuó con interrupciones terapéuticas supervisadas (ITS). Los investigadores han conjeturado que estas interrupciones podrían espolear al sistema inmunitario para combatir el VIH. Los datos previos del estudio también habían sido alentadores, ya que los ocho participantes iniciales mantuvieron la supresión viral tras una o dos ITS. (Los pacientes reanudaban la terapia si su carga viral se mantenía por encima de las 5.000 copias/ml durante tres semanas, o si en algún momento superaba las 50.000 copias/ml). Sin embargo, con 14 participantes inscritos y tras un promedio de cinco años de seguimiento, parece que el control del virus sin tratamiento es poco duradero. Aunque 11 participantes mantuvieron el control virológico durante al menos 90 días, esta cifra descendió a tan solo seis al cabo de un año y a tan solo tres sujetos después de tres años. Casi todos los participantes fueron experimentando aumentos graduales de la carga viral y descensos en el nivel de linfocitos CD4. La respuesta por parte de los linfocitos CD8 frente al virus específico del VIH se triplicó durante la primera ITS, subió menos durante la segunda y tercera interrupción y no se incrementó en absoluto a partir de entonces; por otra parte, ni siquiera esta mayor respuesta inicial de los linfocitos CD8 se correlacionó con un mejor control virológico. En la misma línea, otros dos informes basados en los datos del estudio francés PRIMO (resúmenes 396 y 397) tampoco pudieron demostrar que el tratamiento precoz y las ITS fueran beneficiosos. En un artículo editorial publicado en la edición del 26 de marzo de 2004 de la revista *AIDS*, Walker y coautores concluyeron que “Basándonos en los datos publicados, no existen pruebas sólidas de que los pacientes con acceso a la terapia

antirretroviral logren ninguna ventaja clínica si el tratamiento se introduce justo durante la seroconversión o inmediatamente antes de que se manifieste la enfermedad inicial (...) En la actualidad, a partir de estos estudios, no se puede inferir nada que sugiera que la terapia durante la IPH reduce la progresión clínica, si lo comparamos con los efectos del tratamiento eficaz en etapas más avanzadas de la enfermedad”.

Datos alentadores sobre la coinfección por el VIH/VHC

La infección con el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) recibió una atención considerable en la Conferencia sobre Retrovirus. El Dr. Douglas Dieterich, de la Escuela de Medicina Monte Sinaí, presentó los tan esperados datos del estudio APRICOT, de Roche, en el que se evaluó a 868 sujetos coinfectados procedentes de 19 países (resumen 112). Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir interferón estándar más ribavirina, el interferón pegilado de Pegasys más placebo, o bien Pegasys más ribavirina, todos durante 48 semanas. La mayoría de los pacientes eran hombres blancos que ya tomaban la TARGA y que tenían bien controlado el VIH. En conjunto, el 40% de los participantes tratados con Pegasys/ribavirina lograron una respuesta virológica sostenida (RVS, o carga viral del VHC indetectable 24 semanas después de finalizar el tratamiento; la RVS más elevada que se ha observado hasta la fecha en un grupo de población coinfectado) frente a tan solo el 12% de quienes recibieron interferón estándar más ribavirina. Entre los portadores del genotipo 1 del VHC (el más difícil de tratar), las tasas de RVS correspondientes fueron del 29% y el 7%; entre aquellos con los genotipos 2 ó 3, la RVS fue del 62% y el 20%, respectivamente.

En la misma sesión, el Dr. Raymond Chung, del Hospital General de Massachusetts (MGH) presentó los resultados finales del estudio ACTG A5071 (resumen 110). En este ensayo clínico, 133 participantes recibieron interferón estándar o bien Pegasys durante 48 semanas; ambos grupos tomaron también ribavirina diariamente, comenzando con dosis más bajas de lo normal para reducir los efectos secundarios. Casi todos los participantes eran varones y cerca de la mitad eran afroamericanos. Al cabo

de 72 semanas (48 en tratamiento más 24 de seguimiento), el 27% de los sujetos del grupo que tomó Pegasys/ribavirina y el 12% dentro del grupo de interferón estándar/ribavirina lograron una carga viral indetectable. Entre los del genotipo 1, las tasas correspondientes de RVS fueron del 14% y el 6%; entre aquellos con los genotipos 2 y 3, fueron del 73% y el 33%, respectivamente. Cabe destacar que, si bien las respuestas al final del tratamiento y las de RVS fueron similares en el grupo de interferón estándar, la tasa de respuesta descendió drásticamente desde la semana 48 hasta la 72 en el grupo de Pegasys. Chung sugirió que el hecho de que la dosis inicial de ribavirina fuera más baja pudo contribuir a que la tasa de recaídas fuera más elevada.

Por último, el Dr. Christian Perronne presentó los resultados del ensayo francés RIBAVIC (resumen 117LB). Este estudio comparó el interferón pegilado de Peg-Intron frente al interferón estándar, ambos combinados con ribavirina. La mayor parte de los participantes eran varones y el 40% se encontraba en una etapa avanzada de la enfermedad hepática. De forma global, el 27% de los participantes que tomaron Peg-Intron/ribavirina lograron una carga viral sostenida indetectable al cabo de 72 semanas, en comparación con el 19% de quienes tomaron interferón estándar/ribavirina. Entre los portadores del genotipo 1 del VHC, las tasas de RVS fueron del 15% y el 5%; en aquellos con los genotipos 2 ó 3, las tasas correspondientes fueron del 45% y el 40%. Cerca del 40% de los sujetos de ambos grupos dejaron la medicación antes de tiempo, y alrededor del 30% experimentó efectos secundarios de gravedad.

No se sabe con certeza por qué las tasas de RVS fueron mucho más elevadas en el estudio APRICOT que en los otros dos ensayos clínicos, pero hubo algunas diferencias importantes en los grupos de población seleccionados. Los participantes de los tres estudios tenían el VIH bien controlado, con un nivel medio de CD4 de 400–500 linfocitos/mm³; al menos el 80% tomaba la TARGA. Sin embargo, el estudio ACTG 5071 incluyó a más afroamericanos, un grupo que responde peor al tratamiento con interferón. RIBAVIC contó con más participantes que padecían hepatopatía avanzada, otro grupo difícil de tratar, y las tasas de abandono fueron más altas que en los otros dos ensayos clínicos.

NOTAS BREVES

Efectos secundarios de efavirenz en las personas de color

Los datos del subestudio A5097s, que forma parte del ensayo clínico ACTG 5095, presentados por Heather Ribaudo, de la Escuela de Salud Pública de Harvard (resumen 132), revelaron que las personas de color eliminan el efavirenz más despacio que las blancas. El subestudio admitió a cerca de 200 participantes (el 53 % blancos, el 32 % afroamericanos y el 12 % hispanos); alrededor del 80 % eran varones. Los afroamericanos e hispanos eliminaron el fármaco alrededor de un 30 % más despacio que los blancos. En la misma línea, el Dr. Stephen Taylor, de la Universidad de Birmingham en el Reino Unido de Gran Bretaña (resumen 131), presentó datos del estudio STOP que indican que efavirenz alcanza concentraciones más elevadas y perdura más tiempo en las mujeres afroamericanas que en los hombres blancos después de haber dejado de tomar el medicamento.

Como explicación parcial de este efecto, David Haas, de la Universidad de Vanderbilt (resumen 133) presentó datos de otro estudio perteneciente al ACTG 5095 que indican que una variante genética más frecuente en los afroamericanos está asociada a la eliminación más lenta de efavirenz y por lo tanto a concentraciones más elevadas de fármaco en el organismo. Este gen controla la expresión de la enzima hepática CYP2B6, la cual desempeña una función destacada en la metabolización de los medicamentos. Cada persona tiene uno de los tres genotipos siguientes: T/T, G/T, o G/G. El genotipo T/T (que representa dos copias de la variante genética) se observó en el 20 % de los afroamericanos y sólo en el 3 % de los blancos. Las concentraciones de efavirenz fueron casi tres veces más elevadas en los sujetos con el genotipo T/T, y ligeramente más altas en los portadores de la combinación G/T que en los que tenían el genotipo G/G. En este estudio, el par T/T se asoció a reacciones adversas del sistema nervioso central (p.ej., sueños extraños, depresión). En la misma línea, Lucía Gallego y colegas de Madrid publicaron en la edición del 1 de febrero de 2004 de la revista *Clinical Infectious Diseases* que las concentraciones elevadas de efavirenz en sangre están asociadas a trastornos del sueño, entre ellos insomnio e interrupciones del sueño nocturno. En conjunto, estos estudios sugieren que la farmacovigilancia

terapéutica puede ayudar a los médicos a determinar los niveles de efavirenz más adecuados para cada paciente.

Complicaciones derivadas del tratamiento

Los efectos secundarios metabólicos provocados por la TARGA siguen siendo uno de los principales motivos de preocupación, pero los estudios centrados en las complicaciones a largo plazo continúan arrojando datos de una incoherencia frustrante. En el apartado de los trastornos cardiovasculares, los últimos análisis de datos obtenidos del ensayo D:A:D (centrado en la recopilación de datos de las reacciones adversas provocadas por los fármacos anti-VIH), procedentes de más de 23.000 sujetos VIH positivos, revelaron una tasa de incidentes cardiovasculares de 5,5 por 1.000 personas años (PA), entre ellos 121 ataques al corazón y 30 accidentes cerebrovasculares (resumen 737). La tasa de ataques cardíacos entre los pacientes que tomaban la TARGA fue sólo un poco más elevada que la observada en el Estudio Framingham sobre el corazón, el cual evalúa los factores de riesgo cardiovascular a largo plazo en la población VIH negativa. Sin embargo, el riesgo aumenta a medida que se alarga la terapia antirretroviral. En el estudio D:A:D, no se observó relación entre la TARGA y la hipertensión (presión arterial elevada) (resumen 75), mientras que en el Estudio Interagencias sobre el VIH en Mujeres (WIHS), la TARGA y la mayor duración de la terapia se asociaron, como factores independientes entre sí, a la aparición inicial de hipertensión (resumen 741).

El Dr. Uchenna Iloeje, de Bristol-Myers Squibb (resumen 736) señaló que en un subconjunto del grupo participante en el estudio HOPS (que evalúa a pacientes ambulatorios con el VIH), el empleo de IP se vinculó con un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares (9,8 por 1.000 PA en el grupo con IP frente a 6,5 por 1.000 PA en el grupo sin IP), junto con factores de riesgo tradicionales tales como la edad avanzada, el tabaquismo, la hipertensión y la hiperlipidemia (elevación de los lípidos en sangre). Ante este panorama de problemas con los IP, resulta tranquilizador saber que T-20 (enfuvirtida, Fuzeon) no se vinculó a anomalías metabólicas ni a cambios en la distribución corporal de la grasa después de 48 semanas de terapia (resumen 715); esto no es sorprendente, ya que



Después de observar que varios estudios centrados en la obtención de una vacuna contra el VIH han logrado pocas o ninguna ventaja, el Dr. Ronald Desrosiers sugirió que quizás sea hora de regresar al laboratorio para conocer mejor el modo en que el sistema inmunitario responde al virus.

NOTAS BREVES

T-20 actúa mediante un mecanismo distinto al de otros fármacos antirretrovirales y no interfiere tanto en el funcionamiento celular normal.

El Dr. Todd Brown, del Johns Hopkins Hospital (resumen 73) presentó datos del estudio prospectivo MACS, todavía en curso, los cuales han revelado que los hombres VIH positivos que toman la TARGA presentan tasas más elevadas de hiperglucemia (elevación de la glucosa en sangre; glucosa en ayunas a partir de 126 mg/dl) que los hombres VIH negativos. El estudio admitió a 5.622 hombres homosexuales o bisexuales, de los cuales el 85% aproximadamente eran de raza blanca. De forma global, el riesgo de casos diagnosticados (preexistentes) y de casos nuevos de hiperglucemia en ayunas fue 2-3 veces más elevado, y el riesgo de casos diagnosticados y nuevos de diabetes fue 4-5 veces más alto en los hombres VIH positivos que tomaban la TARGA que en los hombres VIH negativos. En un análisis de incidencia realizado sobre 765 sujetos (tras excluir a los que padecían hiperglucemia en el proceso de admisión al estudio), cerca del 19% de los hombres VIH positivos que tomaban la TARGA sufrieron hiperglucemia por primera vez, frente al 9% de los hombres VIH positivos que no tomaban la TARGA, y frente al 11% aproximadamente de los hombres VIH negativos; las tasas correspondientes de incidencia de diabetes declarada estuvieron cerca del 11%, 5% y 3%. El uso de cualquier IP, d4T (estavudina, Zerit), o efavirenz se asoció a un mayor riesgo de presentar hiperglucemia. Asimismo, los hombres que tuvieron los niveles nadir (el nivel más bajo que hayan tenido nunca) de linfocitos CD4 más bajos fueron más propensos a desarrollar anomalías glucémicas.

Muertes debidas a enfermedades no definitorias del SIDA

Ahora que el tratamiento la TARGA está logrando reducir drásticamente la tasa de enfermedades oportunistas (EO), la causa de la mortalidad en las personas VIH positivas es, cada vez en mayor proporción, alguna de las enfermedades no definitorias del SIDA. El Dr. Frank Palella, de la Universidad Northwestern (resumen 872) presentó los últimos análisis de datos del estudio HOPS, que muestran que, aunque la mortalidad debida a EO cayó de 23 por 100 PA en 1996 a 6 por 100 PA en 2002, la

mortalidad no causada por enfermedades oportunistas durante el mismo período aumentó en un 45% entre los pacientes que tomaron la TARGA durante dos años, y en un 70% entre quienes tomaron la TARGA durante siete años. "Si se sigue [un tratamiento antirretroviral], se vivirá más tiempo y, cuando sobrevenga la muerte, ésta no se deberá a enfermedades relacionadas con el SIDA", concluyó Palella.

Un área donde este cambio es evidente es el de la cantidad de cánceres no oportunistas que experimentan las personas con el VIH. Los casos de tumores definitorios de SIDA, como el sarcoma de Kaposi (SK) y el cáncer cervicouterino invasivo, han descendido en la era de la TARGA. Por ejemplo, en la edición electrónica del 10 de mayo de 2004 de la revista *Cancer*, los investigadores del estudio clínico EuroSIDA señalaron que en un estudio de casi 10.000 sujetos VIH positivos, la tasa de SK disminuyó un 39% desde 1994 a 2003; este descenso fue especialmente acusado entre los participantes con niveles más elevados de linfocitos CD4 y en aquellos que llevaban más tiempo usando la TARGA. Pero las tasas de algunos otros tipos de cáncer van en aumento. Basándose en un análisis retrospectivo de datos de más de 12.000 participantes en el estudio HOPS recopilados entre 1992 y 2000, Pragna Patel, PhD, de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) (resumen 81) halló que las tasas de cáncer de pulmón, cabeza/cuello y anorrectal, de linfoma de Hodgkin y de melanoma maligno fueron más altas en las personas VIH positivas que en la población general. La incidencia de otros tipos comunes de cáncer (p.ej., mama, colon, próstata) no fue significativamente diferente entre la población VIH positiva y la VIH negativa. La probabilidad de sufrir un cáncer no oportunista se correlacionó con el nivel nadir de linfocitos C. Esto sugiere que la supresión inmunitaria influye en el desarrollo de cáncer, por ejemplo, permitiendo que proliferen ciertos virus oncógenos (que provocan cáncer) como el papilomavirus humano (PVH) y el virus de Epstein-Barr (VEB).

Vuelta a empezar con las vacunas anti-VIH

Después de observar que varios estudios centrados en la obtención de una vacuna contra el VIH han logrado pocas o ninguna ventaja, el Dr. Ronald Desrosiers, de la

A principios de abril, y como gran noticia para el 30–40% de las personas VIH positivas coinfectadas con el VHC, la FDA aprobó dos versiones genéricas de ribavirina, un antirretroviral que se utiliza junto con interferón estándar o pegilado para tratar la hepatitis C crónica.

NOTAS BREVES

Escuela Médica de Harvard (presentación 109) sugirió que quizás sea hora de regresar al laboratorio para conocer mejor el modo en que el sistema inmunitario responde al virus. Según Desrosiers, ninguna, entre la docena de vacunas experimentales existentes, tiene muchas probabilidades de éxito, debido a la “incapacidad de resolver cuestiones científicas fundamentales” en la actualidad. En la misma sesión, el Dr. Dennis Burton, del Instituto de Investigación Scripps (presentación 108) afirmó que la estrategia habitual de hacer que las vacunas imiten al sistema inmunológico (por ejemplo, estimulando la actividad de los linfocitos inmunitarios o la producción de anticuerpos) no es el mejor método, ya que las defensas naturales del organismo, por sí mismas, no son capaces de controlar el VIH. Desrosiers sugirió que se realicen más investigaciones sobre inmunología básica antes de gastar más tiempo y dinero en grandes estudios clínicos con seres humanos sobre las vacunas experimentales disponibles actualmente.

Tasa de sobreinfección del 5%

En un pequeño estudio de hombres que practican el sexo con otros hombres realizado en San Diego y Los Ángeles, los investigadores observaron una tasa de sobreinfección por el VIH del 5% por año, una cifra más elevada de lo que se suponía (la sobreinfección es la infección posterior con otra cepa de virus en una persona que ya era VIH positiva). El Dr. Davey Smith, de la Universidad de California en San Diego (UCSD) (resumen 21) detectó tres casos de sobreinfección en un grupo de 78 hombres mediante el emparejamiento de secuencias del gen pol del VIH. Los tres hombres fueron expuestos a la segunda cepa a través de la actividad sexual. Ninguno seguía tratamiento antirretroviral; dos de los hombres se habían infectado inicialmente con cepas farmacorresistentes y después se habían sobreinfectado con una cepa natural (sin mutaciones), mientras que el tercero se había sobreinfectado con virus farmacorresistente. Los estudios han revelado que la infección con más de una cepa del VIH puede acelerar la progresión de la enfermedad; de hecho, en este estudio los hombres experimentaron un incremento de la carga viral y un descenso de los linfocitos CD4 después de sobreinfectarse. Los resultados sugieren que incluso cuando ya existe infección por el VIH debe practicarse el sexo con protección.

Más noticias sobre la Conferencia

El Dr. Michael Kozal, de la Universidad de Yale (resumen 35LB) señaló que los responsables de una gran cantidad de contagios pueden ser una pequeña proporción de hombres VIH positivos que practican el sexo con otros hombres (cerca del 7% en este estudio). El Dr. Peter Chin-Hong, de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) (resumen 845) indicó que los sujetos con VIH farmacorresistente mantienen relaciones sexuales sin protección al menos en la misma proporción que quienes tienen un VIH sensible a los fármacos; los factores asociados al sexo sin protección son: la juventud, la falta de estudios, el uso de sildenafil (Viagra) y la depresión. El Dr. John Mellors, de la Universidad de Pittsburgh (resumen 39) indicó que la resistencia de bajo nivel debida a “variantes minoritarias” (las que constituyen menos del 25% del VIH presente en el organismo) podría no ser detectada por las pruebas normales de resistencia genotípica. Por último, la Dra. Cheryl Jay, de la UCSF (resumen 496) presentó los resultados de un pequeño estudio, los cuales revelan que fumar marihuana alivia el dolor provocado por la neuropatía periférica, un efecto secundario posible causado por algunos INTI. Después de fumar tres cigarrillos de marihuana al día durante siete días, 10 sujetos, de un grupo de 16, afirmaron que su dolor neuropático diario medio había disminuido en un 30% o más.

SCULPTRA RECOMENDADO PARA EL DESGASTE FACIAL

El pasado 25 de marzo, un grupo consultivo de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) votó de forma unánime a favor de la aprobación condicional de un nuevo tratamiento contra el desgaste facial (lipoatrofia) para personas con el VIH. Sculptra, fabricado por la empresa francesa Aventis y comercializado por los Laboratorios Dermik, es una sustancia inyectable (ácido poliláctico) que estimula la producción de colágeno (una proteína fibrosa) en el propio cuerpo, rellenando así las zonas que hayan perdido grasa. Los resultados de los estudios hasta la fecha, que se han centrado principalmente en hombres de raza blanca, han sido impresionantes, con un alto grado de satisfacción en la mayoría de los pacientes.



Como mencionamos brevemente en la edición de primavera de 2004 de BETA en español, Roche y Trimeris anunciaron en enero que habían interrumpido los ensayos clínicos con T-1249, un inhibidor de la fusión que se había concebido como un sucesor de segunda generación más potente que T-20.

También a finales de marzo, la FDA aprobó la primera prueba oral rápida de anticuerpos frente al VIH.

NOTAS BREVES

Sin embargo, el tratamiento no es permanente, por lo que se hace necesario repetirlo con el tiempo. Los efectos secundarios más comunes son dolor en el punto de inyección, hematomas temporales, inflamación y nódulos de pequeño tamaño bajo la piel. Para reducir el riesgo de reacciones adversas, solamente los profesionales especialmente capacitados para ello deben administrar Sculptra. El ácido poliláctico, de marca New-Fill, está aprobado en Europa desde 1999 con fines estéticos. La aprobación que aun está pendiente en los EE.UU. sólo sería para la pérdida de grasa facial provocada por el VIH; los miembros del panel consultivo expresaron su preocupación de que el tratamiento, una vez aprobado, pudiera usarse sin permiso para otros fines estéticos como la reducción de arrugas.

APROBADA LA PRUEBA ORAL RÁPIDA DEL VIH

También a finales de marzo, la FDA aprobó la primera prueba oral rápida de anticuerpos frente al VIH. La nueva versión de OraQuick, fabricada por OraSure Technologies de Bethlehem, Pensilvania, se sirve de una muestra de líquido oral tomado con un hisopo alrededor de las encías. Los resultados pueden leerse en unos 20 minutos. La prueba rápida OraQuick anterior solamente estaba aprobada para muestras de sangre. Esta nueva prueba tiene una precisión superior al 99%; si el resultado es positivo, debe confirmarse con otra prueba Western blot. Gracias a esta prueba, se pueden conocer los resultados en el transcurso de la sesión. En el pasado, cuando se utilizaban otras pruebas de anticuerpos, muchas personas nunca regresaban para saber sus resultados, que solían tardar alrededor de dos semanas. Esta nueva prueba rápida, que costará entre \$12 y \$15, estará disponible en cerca de 40.000 laboratorios médicos autorizados, y las normas federales han aprobado una cláusula de exención para que pueda utilizarse en otros centros, como consultas médicas, clínicas públicas y unidades móviles. Sin embargo, no está aprobada para uso doméstico.

RIBAVIRINA GENÉRICA

A principios de abril, y como gran noticia para el 30-40% de las personas VIH positivas coinfectadas con el

VHC, la FDA aprobó dos versiones genéricas de ribavirina, un antirretroviral que se utiliza junto con interferón estándar o pegilado para tratar la hepatitis C crónica. Estos fármacos genéricos serán comercializados por Sandoz (una filial de Novartis) y Three Rivers Pharmaceuticals en asociación con Pharmaceutical Resources, Inc. Los defensores de las personas afectadas por el SIDA llevan mucho tiempo reclamando la aprobación de la ribavirina genérica, que ha sido retenida durante años a causa de demandas judiciales por conflictos con las patentes. Sin embargo, muchos se han disgustado con el precio de las nuevas versiones. Los genéricos siempre se venden por una pequeña fracción del precio de sus equivalentes de marca, pero tanto Sandoz como Three Rivers han anunciado un coste de \$10 por cápsula de ribavirina genérica, situado entre el precio de venta al público del Rebetol de Schering-Plough (aproximadamente \$11) y el Copegus de Roche (sobre \$6). Schering replicó anunciando su propia versión genérica de ribavirina, que será más económica que los dos nuevos genéricos. Los primeros vendedores de los nuevos genéricos tienen derecho de comercialización exclusiva durante seis meses, pero a finales de año se espera que otras compañías farmacéuticas también entren al mercado de la ribavirina genérica, lo cual debería reducir los precios.

DETENIDO EL DESARROLLO DE T-1249

Como mencionamos brevemente en la edición de primavera de 2004 de BETA en español, Roche y Trimeris anunciaron en enero que habían interrumpido los ensayos clínicos con T-1249, un inhibidor de la fusión que se había concebido como un sucesor de segunda generación más potente que T-20. Al igual que éste, el T-1249 debe administrarse mediante inyecciones. Las dos compañías aseguraron que siguen comprometidas en el desarrollo de nuevos inhibidores de la fusión que sean más eficaces y más fáciles de administrar, aunque, según David Reddy, PhD, director de investigaciones sobre el VIH de Roche, se espera que este proceso lleve años. T-1249 (al igual que T-20) es un péptido que resulta muy difícil de elaborar; Roche ha declarado que no cree que le sea posible producir T-1249 a gran escala. Los defensores de las personas

El Dr. Gregory Robbins y colegas hallaron que, entre los

620 sujetos que comenzaron con una politerapia de tres

fármacos, el uso inicial de **AZT/3TC/efavirenz**

fue el que logró la supresión del VIH más duradera.

NOTAS BREVES

afectadas por el SIDA sospechan que Roche en parte abandonó el estudio de T-1249 porque las ventas de T-20 no cumplieron las expectativas previstas, lo cual se debe en gran medida a su administración tan incómoda de dos dosis diarias y a su desorbitado precio (alrededor de \$20.000 al año).

Como noticia relacionada con la anterior, Roche anunció que, a finales de abril, T-20 podría adquirirse en los comercios y farmacias especializadas (en fórmulas magistrales). Anteriormente, debido a las limitaciones de suministro, el fármaco tenía que pedirse por correo a través de un solo distribuidor. Roche declaró también que tiene previsto lanzar un programa de apoyo para ayudar a los pacientes a preparar y administrarse el medicamento. Por último, en la edición del 21 de mayo de 2004 de la revista *AIDS* se publicó un nuevo conjunto de pautas internacionales de consenso para el uso de T-20. El panel de consenso afirma que las probabilidades de éxito de T-20 son más elevadas cuando los CD4 están por encima de 100 linfocitos/mm³ y se utilizan como parte de un tercer o cuarto régimen en conjunción con uno o dos fármacos más a los cuales el VIH sigue siendo sensible. Pero T-20 también puede beneficiar a pacientes con mucha experiencia terapéutica previa, incluso a quienes toman pocos o ningún otro medicamento activo.

NUEVA ADVERTENCIA SOBRE NEVIRAPINA

A finales de enero, Boehringer Ingelheim divulgó una ficha técnica destinada a los médicos para avisar sobre el riesgo de hepatotoxicidad (toxicidad que afecta al hígado) asociada al empleo de nevirapina (Viramune). “Se han registrado casos de hepatotoxicidad grave, potencialmente mortal, y que de hecho han causado la muerte en algunos casos, en forma de hepatitis fulminante y colestásica, necrosis hepática [muerte del tejido] e insuficiencia hepática, en pacientes tratados con Viramune”, señala el prospecto revisado de la compañía farmacéutica. Los estudios han demostrado que el riesgo de lesiones hepáticas es alrededor de tres veces más alto en las mujeres (incluidas las embarazadas) que en los hombres. El riesgo

de hepatotoxicidad es especialmente elevado en mujeres con más de 250 linfocitos CD4 por mm³ y en hombres con más de 400 linfocitos/mm³. Los pacientes que ya tenían altas las enzimas hepáticas (ALT y AST) y quienes están coinfectados con la hepatitis B ó C también son quienes más peligro corren. Aunque el riesgo absoluto de hepatotoxicidad grave es pequeño, el prospecto señala que “los pacientes con síntomas o signos de hepatitis deben dejar de tomar Viramune y buscar evaluación médica de inmediato”; los síntomas posibles son cansancio, falta de apetito, náuseas, dolor de abdomen e ictericia. “Es esencial vigilar a los pacientes intensamente durante las 18 primeras semanas de terapia con Viramune para detectar a tiempo una hepatotoxicidad potencialmente mortal o reacciones cutáneas”, advierte la compañía. Si aparecen estos efectos secundarios, no debe volverse a tomar el fármaco. Puede consultarse la información completa del prospecto de nevirapina en www.viramune.com.

EL MEJOR RÉGIMEN INICIAL

Las pautas del DHHS enumeran una gran variedad de tratamientos preferentes y alternativos como terapia de primera línea, pero los informes más recientes sugieren que una politerapia inicial de tres fármacos es superior a las demás.

Dos artículos publicados en la edición del 11 de diciembre de 2003 de la revista *New England Journal of Medicine (NEJM)* presentaron los datos del estudio 384 de ACTG que constituyen la comparación directa de tratamientos consecutivos más exhaustiva hasta la fecha. El ensayo admitió a 980 participantes sin experiencia terapéutica previa procedentes de los EE.UU. e Italia (alrededor del 80% eran varones y el 45% blancos) y los distribuyó aleatoriamente para recibir una de las siguientes politerapias compuestas por tres o cuatro fármacos:

AZT	+ 3TC	+ efavirenz	
AZT	+ 3TC	+ nelfinavir	
d4T	+ ddI	+ efavirenz	
d4T	+ ddI	+ nelfinavir	
AZT	+ 3TC	+ efavirenz	+ nelfinavir
d4T	+ ddI	+ efavirenz	+ nelfinavir

Los sujetos de los grupos con tres medicamentos cambiaban a un nuevo régimen si no mostraban respuesta virológica o si tenían que abandonar el tratamiento por su toxicidad; el principal criterio de valoración del estudio fue el plazo de tiempo transcurrido hasta el fracaso del segundo régimen. Los participantes fueron seguidos durante una media de 2,3 años.

El Dr. Gregory Robbins (Escuela Médica de Harvard) y colegas hallaron que, entre los 620 sujetos que comenzaron con una politerapia de tres fármacos, el uso inicial de AZT/3TC/efavirenz fue el que logró la supresión del VIH más duradera. Al final del período de seguimiento, el 90% de los pacientes que habían comenzado con este régimen seguían manteniendo una carga viral indetectable, frente al 60–70% de aquellos que habían comenzado con una de las otras politerapias de tres medicamentos. El Dr. Robert Shafer, del Centro Médico de la Universidad de Stanford y colegas compararon a estos mismos 620 participantes con otros 360 sujetos que recibieron efavirenz y nelfinavir más una opción de AZT/3TC o d4T/ddI. Las politerapias de cuatro fármacos suprimieron el VIH durante más tiempo que ninguna de las terapias triples, excepto la de AZT/3TC/efavirenz, que obtuvo resultados comparables. Como se esperaba, el tratamiento central con d4T/ddI se asoció a tasas más elevadas de efectos secundarios adversos que los ocasionados por AZT/3TC. En un artículo editorial dedicado al mismo tema, el Dr. Paul Skolnik, de la Universidad de Boston, afirmó que estos resultados no demuestran que los tratamientos basados en INNTI sean necesariamente mejores que los de IP como terapia de primera línea, pero sí que el inicio con AZT/3TC/efavirenz permite guardar para el futuro la clase de los IP, que suelen ser más potentes.

Aunque tanto médicos como pacientes desean adoptar tratamientos más sencillos, la simplificación puede acarrear riesgos. En la edición del 29 de abril de 2004 de la revista *NEJM*, el Dr. Roy Gulick y colegas del estudio A5095 de ACTG publicaron que la terapia triple de INTI con AZT, 3TC y abacavir (los tres medicamentos del comprimido de Trizivir) era inferior a las que contenían AZT, 3TC y efavirenz, con o sin abacavir. En este estudio de 1.147 sujetos, el 21% de quienes tomaron AZT/3TC/abacavir y el 11% de aquellos que siguieron alguno de los tratamientos

con efavirenz mostraron un fracaso virológico tras un seguimiento medio de 32 semanas. (La diferencia fue tan grande que se suspendió el grupo de INTI triple después de realizar un análisis provisional de los datos). Éste y otros ensayos sugieren que los tratamientos que sólo contienen INTI y se suministran una vez al día pueden no ser lo bastante potentes como para controlar el VIH en la mayoría de los casos (consulte las “Notas Breves” de la edición de Primavera del 2004 de *BETA en español*).

Sin embargo, en la Conferencia sobre Retrovirus celebrada en febrero, el Dr. Richard Elion, de la Universidad George Washington (resumen 53) presentó resultados que indican que una politerapia diaria con cuatro INTI que incluya Trizivir más tenofovir puede suprimir con eficacia el VIH en personas sin experiencia terapéutica previa (a diferencia de los otros tres fármacos de este régimen, AZT no ha demostrado eficacia cuando se utiliza una sola vez al día). Este análisis provisional del estudio COL40263 incluyó datos de 88 sujetos que habían tomado el régimen de cuatro INTI durante ocho semanas como mínimo. Al cabo de 24 semanas, el 67% logró reducir su carga viral por debajo de 50 copias/ml. Aunque esta tasa es más elevada que la que se ha observado en las politerapias de tres INTI, resulta más baja que la de los tratamientos con los mejores INNTI o IP disponibles.

LA FDA DA CURSO RÁPIDO A LAS POLITERAPIAS CON DOSIS FIJAS

El pasado 16 de mayo, Tommy Thompson, Secretario del DHHS, anunció un nuevo programa de la FDA que permitirá la aprobación rápida de politerapias con dosis fijas (PDF) y de medicamentos anti-VIH coenvasados para utilizarlos en países en vías de desarrollo bajo el nuevo Plan Presidencial de Emergencia para el Alivio del SIDA (PEPFAR por sus siglas en inglés). El nuevo proceso permitirá a las compañías presentar datos sobre estudios anteriores y publicaciones reseñadas por comités de expertos, en lugar de tener que realizar nuevos ensayos clínicos, y eliminará la tarifa de solicitud de \$500.000. Los solicitantes deberán demostrar que los medicamentos de las PDF conservan su biodisponibilidad y no interactúan con efectos negativos.

NOTAS BREVES

Thompson sugirió que estos trámites acelerados podrían completarse en tan sólo de 2-6 semanas.

Algunos defensores de las personas afectadas por el SIDA arguyen que el nuevo proceso de la FDA constituye un redoblamiento inútil de esfuerzos, ya que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya ha concedido la aprobación de las PDF como terapia anti-VIH. Los nuevos trámites son aplicables tanto a los productos de marca como a los genéricos; sin embargo, las PDF que contengan genéricos no deben distribuirse en los EE.UU. ni en otros países desarrollados a causa del conflicto con las patentes. La OMS ha autorizado los comprimidos genéricos que combinan d4T/3TC/nevirapina producidos por las compañías indias Ranbaxy y Cipla, así como las versiones de d4T/3TC y AZT/3TC (no obstante, los genéricos de 3TC y AZT/3TC de Cipla fueron retirados de la lista de productos aprobados por la OMS a finales de mayo, por la insuficiente documentación presentada sobre un laboratorio independiente contratado por Cipla). Los únicos comprimidos combinados que se venden actualmente en los EE.UU., Combivir (AZT/3TC) y Trizivir, contienen medicamentos patentados por la misma compañía (GlaxoSmithKline).

Nadie fabrica todavía comprimidos de dosis fijas que contengan AZT/3TC/efavirenz. Pero tras el reciente anuncio de la administración, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences y Merck & Co. anunciaron también que tienen previsto solicitar la aprobación de una PDF compuesta de efavirenz, tenofovir y emtricitabina (FTC, Emtriva; un INTI parecido a 3TC). Además, Gilead anunció que la FDA concedió la prioridad de evaluación a su comprimido de tenofovir/emtricitabina combinados, que según la compañía, podría ser aprobado en septiembre. Asimismo, GlaxoSmithKline y Boehringer declararon que estaban negociando una politerapia antirretroviral coenvasada, la cual probablemente contendrá nevirapina más Combivir.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Muchas investigaciones recientes sobre el VIH se han centrado en las complicaciones cardiovasculares que afectan a los pacientes que siguen un tratamiento

antirretroviral. Según un informe del número de enero de la revista *Stroke*, las personas con SIDA son más propensas a sufrir ictus (accidentes cerebrovasculares) que la población general a edad temprana. El Dr. John Cole (Universidad de Maryland en Baltimore) y colegas examinaron los expedientes médicos de 557 pacientes con edades comprendidas entre los 15 y los 44 años que sufrieron ictus entre 1988 y 1991; 386 experimentaron ictus isquémicos (bloqueo del flujo sanguíneo en el cerebro) y 171 sufrieron hemorragias intracerebrales (derrames de sangre en el cerebro). Se halló que doce de estos pacientes (2,2%), seis con cada tipo de ictus, estaban diagnosticados con SIDA. Tras ajustar los factores de edad, sexo y raza, el riesgo relativo de ictus fue 17,8 veces más elevado en las personas con SIDA. Este estudio, que se basa en episodios ocurridos antes de la implantación de la TARGA, sugiere que el propio VIH parece aumentar el riesgo de ictus (favoreciendo la formación de coágulos o causando daños en los vasos sanguíneos), independientemente del impacto de la terapia antirretroviral.

Otro estudio, publicado en la edición de enero de 2004 de la revista *American Heart Journal*, señaló que las personas VIH positivas son más propensas que las VIH negativas a sufrir infartos de miocardio (IM, o ataques al corazón) y, además, a edades más tempranas. En un estudio de 690 participantes con el VIH (hombres en su mayor parte), el Dr. Philip Varriale y colegas del Centro Médico Cabrini descubrieron que 29 pacientes (cerca del 4%) fueron diagnosticados con IM agudo; 22 de ellos (76%) eran menores de 55 años y más de la mitad estaban tomando IP. Entre los pacientes con IM, más del 75% de los menores de 55 años y alrededor del 70% de los mayores de esta edad no presentaban factores de riesgo cardiovascular o tenían tan sólo un factor de riesgo, lo que llevó a los autores a sugerir que es el propio VIH, y no las complicaciones metabólicas asociadas a la TARGA, lo que contribuye a la arteriopatía coronaria. Los autores conjeturaron que el VIH, al causar lesiones endoteliales (del recubrimiento de los vasos sanguíneos) puede "iniciar el proceso inflamatorio de la aterosclerosis precoz", provocando finalmente un IM a medida que las arterias coronarias se van estrechando y privan al corazón de oxígeno.



Según un informe del número de enero de la revista *Stroke*, las personas con SIDA son más propensas a sufrir ictus (accidentes cerebrovasculares) que la población general a edad temprana.

NOTAS BREVES

La Dra. Priscilla Hue y colegas de la UCSF publicaron en el número de abril de 2004 de la revista *Circulation* que los portadores del VIH corren un riesgo más elevado de sufrir aterosclerosis (endurecimiento y obstrucción de las arterias), asociada con factores clásicos de riesgo cardiovascular tales como edad avanzada, exceso de colesterol, tabaquismo e hipertensión arterial. Este estudio admitió a 148 participantes VIH positivos (con 45 años de edad como promedio) tratados con la TARGA basada en IP durante una media de 3,3 años, y a 63 sujetos VIH negativos como grupo de control. Mediante ecografías, los investigadores determinaron que los pacientes VIH positivos tenían más grosor en la arteria carótida íntima-media (las capas interna y mediana) y que el ritmo de engrosamiento era más rápido que en el del grupo de control. Se observaron acumulaciones de placa arterial en el 45% de los participantes VIH positivos, frente al 24% de los sujetos no infectados. Además, los investigadores hallaron que la aterosclerosis estaba más avanzada en los pacientes con los niveles nadir del VIH más bajos, lo que sugiere que el propio VIH, o bien una mayor supresión inmunitaria, ejerce un efecto nocivo sobre los vasos sanguíneos. En otro estudio ecográfico, publicado en la edición del 30 de abril de 2004 de la revista *AIDS*, Paolo Maggi y colegas del grupo italiano del estudio PREVALEAT descubrieron que cerca del 52% de los sujetos VIH positivos tratados con IP mostraron indicios de lesiones ateroscleróticas en la arteria carótida, en contraste con el 15% de los pacientes que no tenían experiencia previa con IP pero estaban tomando INTI, y con el 14% de quienes no seguían tratamiento antirretroviral o solamente tomaban INTI. Los autores sugirieron que “deberían incluirse estudios ecográficos periódicos de la pared vascular en el seguimiento de los pacientes infectados con el VIH”.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES METABÓLICAS

Los médicos recetan cada vez más medicamentos complementarios para controlar ciertas manifestaciones metabólicas, como la hiperlipidemia y la diabetes, que pueden aumentar el riesgo cardiovascular de los pacientes

VIH positivos que toman la TARGA. En la Conferencia sobre Retrovirus, el Dr. James Sosman, de la Universidad de Wisconsin (resumen 77) presentó los resultados de un estudio controlado por placebo que demostró que la pravastatina (Pravachol) reduce el nivel del colesterol LDL “malo” y mejora la función endotelial. En relación a los cambios de distribución de la grasa corporal, el Dr. Donald Kotler, miembro del Grupo de Investigadores del Ensayo STARS (resumen 80) señaló que la terapia de mantenimiento con pequeñas dosis de hormona de crecimiento humana evitó la acumulación de grasa abdominal tras un tratamiento inicial con dosis más elevadas.

Los estudios realizados hasta la fecha han arrojado datos contradictorios en cuanto a las ventajas de la rosiglitazona (Avandia), un medicamento contra la diabetes. El Dr. Andrew Carr y colegas, pertenecientes al Grupo de Estudio ROSEY, compararon la rosiglitazona con placebo en 180 sujetos VIH positivos tratados con la TARGA (el 98% varones) que presentaban desgaste adiposo en las articulaciones (lipoatrofia) pero que no sufrían diabetes. Los resultados se presentaron en la Conferencia sobre Retrovirus (resumen 79) y se publicaron en la edición del 7 de febrero de la revista *The Lancet*. Al cabo de 48 semanas, no se observaron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la acumulación de grasa periférica ni en ningún otro parámetro de composición corporal. La grasa de las extremidades aumentó un poco en el grupo de rosiglitazona, pero también ascendió de forma similar en el grupo de placebo. La rosiglitazona se asoció a una elevación del colesterol total, del colesterol LDL y de los triglicéridos (lo que normalmente no sucede en los diabéticos VIH negativos que toman este fármaco), a una mejora de los niveles de insulina en ayunas (aunque ningún participante de este estudio padecía diabetes) y a un descenso de la enzima hepática alanina transferasa (ALAT), lo cual probablemente se debe a que el medicamento reduce la esteatosis hepática (hígado graso). “La rosiglitazona no puede recomendarse a los adultos que siguen una terapia antirretroviral como tratamiento de la lipoatrofia del VIH” concluyeron los autores, “aun cuando es cierto que ejerce un efecto sensibilizador ante la insulina en este grupo de población”.

NOTAS BREVES

Sin embargo, otro pequeño estudio publicado en la edición del 18 de mayo de 2004 de la revista *Annals of Internal Medicine* sugiere que la rosiglitazona puede ayudar a mejorar las anomalías metabólicas provocadas por la TARGA. La Dra. Colleen Hadigan y colegas del MGH y la Escuela Médica de Harvard trataron a 27 sujetos VIH positivos con lipoatrofia y elevación de la insulina (un indicador de resistencia a la insulina) administrándoles rosiglitazona o placebo. Al cabo de tres meses, los participantes que recibieron rosiglitazona mostraron una mayor sensibilidad a la insulina, una reducción de los ácidos grasos, más adiponectina (una hormona producida por las células adiposas) y un aumento de la grasa subcutánea en las piernas. Sin embargo, también subieron el colesterol total y el colesterol LDL. Dado que los resultados de estos dos estudios son conflictivos, es preciso seguir investigando para determinar si la rosiglitazona puede ayudar a reducir los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes que siguen una terapia antirretroviral.

Por último, en la edición del 20 de febrero de 2004 de la revista *AIDS*, Susan Driscoll (enfermera practicante) y colegas del MGH señalaron que la conjunción de ejercicio y del antidiabético metformina (Glucophage) reduce notablemente los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes que toman la TARGA. En este estudio, 37 participantes que sufrían lipodistrofia y resistencia a la insulina fueron distribuidos aleatoriamente para recibir metformina sola o metformina con un programa de ejercicio aeróbico tres veces por semana y levantamiento de pesas durante 12 semanas. El grupo que practicó ejercicio mostró mejoría en mayor proporción que el grupo de metformina sola en los siguientes aspectos: descenso de la tensión arterial, reducción de la grasa abdominal, mejora del nivel de insulina en ayunas, aumento de la masa muscular y mayor capacidad para realizar ejercicio físico; sin embargo, el perfil lipídico resultó parecido en ambos grupos.

EL VIH Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Aunque los casos de demencia por el VIH o de complejo cognitivo-motor por el VIH (anteriormente denominado complejo de demencia por el SIDA) ha descendido notablemente desde la llegada de la TARGA, las disfunciones

cognitivas aun parecen ser más comunes entre las personas VIH positivas que superan los 50 años que entre la población VIH negativa que se encuentra en el mismo tramo de edad. La disfunción cognitiva de las personas mayores con el VIH se abordó en varios informes publicados en un suplemento incluido en la edición de enero de 2004 de la revista *AIDS*, dedicado al envejecimiento en relación al VIH.

Mariana Cherner, PhD, de la UCSD y colegas, señalaron que los individuos VIH positivos mayores de 50 años eran más propensos a sufrir trastornos neuropsicológicos que los menores de 35 años (el 64% frente al 54%), aunque el grupo de más edad tenía la carga viral más baja tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo y tomaba la TARGA en mayor proporción. El Dr. Victor Valcour y colegas del Programa de Investigaciones Neurocientíficas Especializadas NeuroAIDS presentaron los datos preliminares de un estudio centrado en las destrezas cognitivas de las personas mayores con el VIH. Entre los 47 primeros participantes admitidos que superan los 50 años, el 56% mantuvo una función cognitiva normal, frente al 88% de los 32 primeros sujetos entre 20 y 40 años. Los investigadores sugirieron que las disfunciones cognitivas de las personas VIH positivas mayores podría atribuirse a una sinergia entre la demencia por el VIH y otros tipos de demencia, como el mal de Alzheimer, o bien a alguna patología vascular (de los vasos sanguíneos). En otro estudio, James Becker, PhD, y colegas de la Universidad de Pittsburgh, hallaron que el abuso o dependencia del alcohol o las drogas y la elevación de la carga viral del VIH son factores pronósticos de trastornos cognitivos, mientras que un mayor nivel educativo parece ser un factor de protección.

Al analizar los mecanismos subyacentes a los problemas cognitivos en 46 individuos VIH positivos sin experiencia terapéutica y en 58 participantes VIH negativos, Thomas Ernst, PhD, y la Dra. Linda Chang, de la Universidad de California en Los Ángeles, hallaron que las personas VIH positivas mostraban diferencias notables en cuanto a su anatomía y química cerebral. “En los ganglios basales, la infección por el VIH parece provocar daños o pérdidas neuronales a un nivel más profundo que el que se observa en el envejecimiento normal”, concluyeron los



Los últimos resultados del grupo participante en el estudio WIHS indican que muchas mujeres en una etapa avanzada de la enfermedad por el VIH perciben efectos beneficiosos con la TARGA, aun si tienen una carga viral muy alta o muy pocos linfocitos CD4 antes de comenzar la terapia.

NOTAS BREVES

autores. “En la sustancia blanca frontal, la infección por el VIH parece agudizar la activación neuroglial [células de apoyo cerebral] más allá de lo que se observa en el envejecimiento normal”. En la misma línea de investigación, Yan Xu (de la Universidad Thomas Jefferson) y colegas publicaron en la edición del 21 de abril de 2004 de la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* que determinadas proteínas (p.ej., gp120) producidas por el VIH parecen acelerar la destrucción de las neuronas del sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal), lo cual podría provocar encefalopatía por el VIH. Este equipo de investigación ya había demostrado anteriormente que el VIH está relacionado con la apoptosis neuronal (muerte celular programada). En este estudio de laboratorio, se introdujeron linfocitos T infectados por el VIH y macrófagos, o células inmunitarias de las que se había extraído el virus, en cultivos de neuronas. Los linfocitos T infectados provocaron apoptosis neuronal, pero una vez que se extrajo el virus, las células en sí mismas no ejercieron un efecto destructivo. Los macrófagos provocaron apoptosis tanto si contenían VIH como si no, pero los macrófagos infectados fueron destacablemente más neurotóxicos. Los autores concluyeron que el VIH y sus proteínas ejercen un efecto neurotóxico directo, y que además activan las células inmunitarias para que produzcan citocinas y destruyan las neuronas.

Por último, en la edición del 15 de abril de 2004 de la revista *Journal of AIDS (JAIDS)*, Kevin Robertson, PhD, (de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill) y colegas publicaron que la TARGA mejora la función neurológica de los pacientes con el VIH, aun cuando muchos fármacos antirretrovirales tienen una capacidad limitada de cruzar la barrera hematoencefálica. En este estudio longitudinal prospectivo, 48 sujetos VIH positivos se sometieron a una exploración neurológica y neuropsicológica inmediatamente antes de iniciar la TARGA y seis meses después. La carga viral descendió tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo tras comenzar la terapia antirretroviral, y la función neurológica y neuropsicológica mejoró notablemente. “A pesar de la deficiente penetración en el sistema nervioso central de casi todos estos fármacos”, concluyeron los autores, “la TARGA produce una mejora satisfactoria a corto plazo tanto en la carga viral del sistema nervioso central como en la función del sistema nervioso”.

LA TARGA BENEFICIA A LAS MUJERES CON LA ENFERMEDAD AVANZADA

Los últimos resultados del grupo participante en el estudio WIHS indican que muchas mujeres en una etapa avanzada de la enfermedad por el VIH perciben efectos beneficiosos con la TARGA, aun si tienen una carga viral muy alta o muy pocos linfocitos CD4 antes de comenzar la terapia. En el análisis que nos ocupa, con datos procedentes de 1.132 mujeres VIH positivas que recibieron seguimiento durante una media de cuatro años, la Dra. Kathryn Anastos (del Centro Médico Montefiore) y colegas examinaron en qué medida la carga viral y la concentración de linfocitos CD4 antes y después de la TARGA son factores pronósticos del resultado clínico final; los datos se publicaron en la edición del 17 de febrero de 2004 de la revista *Annals of Internal Medicine*. Los investigadores descubrieron que las mujeres cuyo nivel de CD4 se mantenía por debajo de 200 linfocitos/mm³ después de comenzar con la TARGA tenían dos veces más probabilidades de morir por cualquier causa, y casi 50 veces más probabilidades de morir por enfermedades definitivas de SIDA, que aquellas mujeres cuyos CD4 ascendieron por encima de 350 linfocitos/mm³ con el tratamiento. De igual modo, las mujeres con una carga viral del VIH por encima de 10.000 copias/ml mientras tomaban la TARGA presentaron dos veces más probabilidades de morir por cualquier causa que las mujeres con una carga viral inferior a 80 copias/ml. En las mujeres con CD4 entre 200 y 350 linfocitos/mm³ o cargas virales entre 80 y 10.000 copias/ml tras iniciar la TARGA, la mortalidad fue semejante a la que se observó en el grupo con el nivel de linfocitos CD4 más alto y con la carga viral más baja. Este estudio nos indica que la carga viral y la cantidad de linfocitos CD4, después de iniciar la TARGA, son factores pronósticos de la progresión de la enfermedad más precisos que las determinaciones obtenidas antes del tratamiento. “El recuento de CD4 y el nivel de ARN del VIH-1 antes de comenzar la TARGA no sirvieron para pronosticar los desenlaces clínicos si se ajustaban para compararlos con los valores obtenidos tras iniciar la TARGA”, concluyeron los autores. “Incluso la supresión inmunitaria más avanzada puede superarse mediante el empleo de la TARGA” si el tratamiento

15

NOTAS BREVES

logra incrementar el nivel de CD4 por encima de 200 linfocitos/mm³ y reducir la carga viral por debajo de 10.000 copias/ml.

NUEVO TRATAMIENTO CONTRA LA GONORREA RECOMENDADO PARA HOMBRES HOMOSEXUALES

Aparte del VIH, las enfermedades de transmisión sexual (ETS) son cada vez más preocupantes en la comunidad gay, con tasas de infección por sífilis, clamidia y gonorrea entre los hombres homosexuales y bisexuales—especialmente en los jóvenes—que van en aumento en varias ciudades estadounidenses. Aunque muchas ETS pueden tratarse, los patógenos farmacorresistentes son un problema cada vez mayor. El pasado mes de abril, los CDC recomendaron cambiar el tratamiento estándar contra la gonorrea para los hombres que practican el sexo con otros hombres; las nuevas pautas se publicaron en la edición del 30 de abril de 2004 de la revista *Morbidity and Mortality Weekly Report*. Según esta agencia, deben dejar de emplearse como tratamiento de primera línea los antibióticos con fluoroquinolona como la ciprofloxacina (Cipro) debido al aumento de *Neisseria gonorrhoeae* farmacorresistente. Este tipo de gonorrea resistente a los fármacos es común en Asia, y apareció por primera vez en los EE.UU. en la Costa Oeste hace unos cuatro años; desde el año 2002, los CDC recomiendan que no se utilicen fluoroquinolonas para tratar la gonorrea en Hawai y California. La prevalencia de gonorrea resistente a las fluoroquinolonas a escala nacional entre hombres que practican el sexo con otros hombres se duplicó entre 2002 y 2003, y en la actualidad representa cerca del 5% de los casos. Sin embargo, las tasas de resistencia son considerablemente más elevadas en ciertas ciudades (p.ej., el 20% en San Francisco y el 12,5% en Nueva York). Los representantes de los CDC definieron el aumento de la gonorrea farmacorresistente entre esta población como “alarmante”, ya que sugiere que los hombres están manteniendo relaciones sexuales sin protección; es más, quienes padecen gonorrea pueden transmitir y contraer con más facilidad otras ETS, entre ellas el VIH.

En lugar de la ciprofloxacina, los CDC recomiendan actualmente antibióticos con cefalosporina como la ceftriaxona (Rocephin) o la cefixima (Suprax) para los hombres que practican el sexo con otros hombres, independientemente de su identificación sexual. Lamentablemente, aunque la ciprofloxacina se administra como una sola dosis por vía oral, la ceftriaxona es inyectable. En cuanto a la cefixima, no puede obtenerse en comprimidos en los EE.UU. desde que caducó la patente del fabricante en el año 2002, aunque sí puede comprarse a través de Internet. La compañía india Lupin lanzará próximamente una formulación en comprimidos que fue aprobada en febrero (en la actualidad existe una suspensión líquida). La ciprofloxacina sigue siendo el tratamiento de preferencia para los heterosexuales, excepto en Hawai y California, debido a que la gonorrea resistente a las fluoroquinolonas sigue siendo poco común en este grupo de población (menos del 1%).

RIESGOS DE LA METANFETAMINA

Varios artículos recientes publicados en revistas especializadas se han centrado en los efectos nocivos de la metanfetamina (“cristal”) para la población con el VIH. Entre ellos se destaca un análisis de los patrones de uso y del impacto en la progresión de la enfermedad por el VIH firmado por el Dr. Anthony Urbina y Kristina Jones en la edición del 15 de marzo de 2004 de la revista *Clinical Infectious Diseases*. Las investigaciones han revelado que el consumo de cristal está vinculado a las prácticas sexuales sin protección, y el empleo de jeringas compartidas para inyectarse la droga también contribuye a la transmisión del VIH. Los estudios de laboratorio y los realizados con animales han mostrado que la metanfetamina acelera la multiplicación de los retrovirus, y la droga parece deteriorar la función inmunológica. Urbina y Jones concluyeron que “el abuso de la metanfetamina representa un nuevo desafío en el tratamiento y la prevención del VIH”.

En la edición del 15 de diciembre de 2003 de la revista *JAIDS*, Dianne Langford, PhD, y colegas de la UCSD señalaron que la metanfetamina agrava las lesiones de las

“En potencia, el uso de la TARGA es una herramienta de prevención del VIH muy importante”, concluyeron los investigadores, “con probabilidades de éxito...siempre que vaya acompañada de un énfasis continuo en evitar la exposición al virus”.

NOTAS BREVES

células cerebrales en pacientes con encefalitis por el VIH, una enfermedad progresiva caracterizada por un deterioro cognitivo y motor. Los investigadores estudiaron el cerebro de 77 personas que habían muerto a consecuencia del SIDA. Los cerebros de quienes habían consumido metanfetamina mostraron una mayor pérdida de ciertos subgrupos específicos de neuronas (especialmente en la corteza cerebral frontal), una degeneración neuronal más profunda, menos sinapsis y una mayor proliferación de los microglíocitos (células de apoyo). Sin embargo, el análisis de los expedientes médicos de estos sujetos sorprendentemente reveló que el número de consumidores de metanfetamina con encefalitis relacionada con el VIH, era menor que el de los no consumidores.

Esa misma semana, en la revista *Journal of Infectious Diseases*, el Dr. Ronald Ellis y colegas (pertenecientes también al equipo de la UCSF) publicaron los resultados de un estudio de 230 hombres que halló que los consumidores activos de metanfetamina tienen una carga viral del VIH significativamente más elevada que los ex consumidores o que quienes nunca han consumido la droga (no consumidores); los ex consumidores respondieron tan bien como los no consumidores. Entre los hombres que tomaban la TARGA, el 39% de los consumidores, el 59% de los ex consumidores y el 62% de los no consumidores mostraron una carga viral indetectable. La carga viral detectada en el líquido cefalorraquídeo también fue algo más elevada entre los consumidores activos. Debe señalarse que esta diferencia sólo fue aparente en los consumidores de metanfetamina que tomaban la TARGA, lo cual llevó a los investigadores a sugerir que el uso de metanfetamina podría reducir la eficacia del tratamiento antirretroviral. La diferencia observada podría deberse a un peor cumplimiento por parte de los consumidores de metanfetamina, aunque el cumplimiento declarado por los participantes fue similar en todos los grupos. La metanfetamina también podría alterar las concentraciones de los fármacos antirretrovirales; las interacciones entre las drogas recreativas y la terapia anti-VIH, aún no ha sido bien estudiadas. Para consultar más información acerca de la reducción de daños entre hombres homosexuales y bisexuales que toman metanfetamina, visite www.tweaker.org.

LA TARGA REDUCE LA TRANSMISIÓN DE LA INFECCIÓN

Según un estudio de Travis Porco, PhD, y colegas de la UCSF publicado en la edición del 2 de enero de 2004 de la revista *AIDS*, el empleo de la TARGA puede reducir la transmisión de la infección del VIH en un 60% o más. Cuando la terapia es eficaz, la carga viral disminuye, y las investigaciones han demostrado que las personas con una carga viral baja o indetectable tienen menos probabilidades de contagiar el virus a sus compañeros sexuales; asimismo, las cepas víricas mutantes y farmacorresistentes seleccionadas por el tratamiento podrían ser menos transmisibles que el virus en estado natural. A partir de los datos de 534 hombres VIH negativos entre 18 y 29 años de edad admitidos en el San Francisco Young Men's Health Study (un estudio sobre la salud de los jóvenes en San Francisco), los investigadores crearon un modelo matemático que demostró que la probabilidad de contagio del VIH por pareja ha descendido de 0,120 antes de la TARGA a 0,048 desde que la TARGA se ha empezado a utilizar habitualmente, lo que supone una reducción del 60%. Sin embargo, en este mismo período aumentó la tasa de actividades sexuales sin protección declarada por los propios participantes, pasando de un promedio de 0,6 parejas receptoras de sexo anal sin protección durante 1994-1995 a 1,3 durante 1997-1999. Por lo tanto, aunque la terapia antirretroviral puede contribuir a prevenir el contagio del VIH, este efecto podría verse anulado por el aumento de prácticas sexuales sin protección, lo cual daría lugar a una estabilización o incluso a un ascenso de las nuevas infecciones. “En potencia, el uso de la TARGA es una herramienta de prevención del VIH muy importante”, concluyeron los investigadores, “con probabilidades de éxito...siempre que vaya acompañada de un énfasis continuo en evitar la exposición al virus”.

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

LOS FÁRMACOS EN FASE DE DESARROLLO:

tres a la vista

John Hawes

En el año 2003 se aprobaron cuatro antirretrovirales: emtricitabina (FTC, Emtriva), un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI); los inhibidores de la proteasa (IP) atazanavir (Reyataz) y fosamprenavir (Lexiva); y T-20 (enfuvirtida, Fuzeon), el primer representante de una nueva clase de antirretrovirales, los inhibidores de la entrada.

Aunque ésta es sin duda una buena noticia, la probabilidad de que en el año 2004 se apruebe algún antirretroviral parece muy remota. En el presente, solamente un compuesto, el IP tipranavir, de Boehringer Ingelheim, ha llegado a la Fase III de estudio clínico (véase "Tipranavir: el primer inhibidor de la proteasa no peptídico" en la edición de Primavera de 2004 de *BETA en español* y "Open Clinical Trials" en la pág. 50 de la edición de Verano de 2004 de *BETA en inglés*). Sin embargo, no hubo ninguna ponencia oral ni presentaciones con carteles sobre tipranavir en la 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, el mayor referente anual en cuanto a nuevas investigaciones básicas y clínicas relativas a la infección por el VIH, que este año se celebró del 8 al 11 de febrero en San Francisco.

De hecho, la reunión de este año no incluyó ni una sola presentación oral dedicada únicamente a fármacos experimentales, algo que era habitual en el pasado. Hubo una sesión centrada en la farmacología (composición y efectos) de nuevos medicamentos, pero casi todas las presentaciones trataron sobre investigaciones de fármacos ya aprobados. Y, aunque sí se realizaron numerosas presentaciones con carteles en torno a nuevos medicamentos, casi todas se limitaron a los estudios en laboratorio o las primeras etapas de ensayo clínico.

Aunque este desolado panorama de fármacos experimentales no es muy alentador, hubo tres ponencias orales aisladas en la Conferencia sobre Retrovirus que aportaron nuevos datos acerca del efecto de ciertos fármacos anti-VIH en fase de desarrollo sobre pacientes VIH positivos. Estas presentaciones ofrecieron los primeros resultados de

los ensayos clínicos en Fase I/II de D-D4FC, un nuevo INTI; de SCH-D, un antagonista del correceptor; y del inhibidor de la unión BMS-488043. En el presente artículo de "Vigilancia farmacológica" abordaremos estos candidatos experimentales y expondremos por qué son tres a la vista.

D-D4FC, un nuevo INTI muy potente

D-D4FC (Reverset, previamente conocido como DPC-817) es un nuevo fármaco perteneciente a una clase de antirretrovirales ya existente, la de los INTI, que incluye otros medicamentos como el AZT (zidovudina, Retrovir) y 3TC (lamivudina, Epivir). Dado que la farmacoresistencia es un problema cada vez mayor, una gran parte de las investigaciones actuales sobre fármacos nuevos de clases existentes se centra en compuestos que sean eficaces contra los virus resistentes, y D-D4FC no es una excepción. Los estudios in vitro (de laboratorio) han revelado que D-D4FC presenta una potente actividad antiviral contra las cepas del VIH resistentes a otros INTI, tales como AZT, 3TC y tenofovir DF (Viread). Debe destacarse además que, en los estudios sobre D-D4FC realizados hasta la fecha, no se han observado indicios de toxicidad mitocondrial, que está asociada a esta clase de antirretrovirales.

Los resultados del primer estudio en Fase II de D-D4FC y los primeros datos obtenidos con este fármaco experimental en portadores del VIH fueron presentados por el Dr. Robert Murphy, de la Northwestern University de Chicago. Estos resultados preliminares mostraron que D-D4FC, cuando se administra sin ningún otro antirretroviral a personas que nunca han sido tratadas, consigue un asombroso descenso de la carga viral en tan sólo diez días.

Se admitió a 30 sujetos VIH positivos sin experiencia terapéutica (24 hombres, seis mujeres) con más de 50 linfocitos CD4/mm³ y con la carga viral por encima de 5.000 copias/ml para la evaluación de la monoterapia con incrementos graduales de la dosis. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos con distintas dosis de D-D4FC una vez al día—50, 100 ó 200 mg—o bien a otro grupo con placebo durante diez días. El estudio fue doblemente ciego, lo que significa que ni los participantes ni los médicos sabían quién tomaba las distintas dosis ni quién tomaba placebo. Al principio del ensayo, la carga viral media era de 4,49 logocopias/ml (aproximadamente 30.000 copias/ml) y la concentración media de CD4 era de 468 linfocitos/mm³.

Al final del plazo de diez días, la carga viral de los sujetos que tomaron D-D4FC había disminuido en cerca de 1,7 logocopias/ml, un descenso del 95% con respecto al nivel previo al tratamiento. Dentro de los grupos con dosis diferentes, las reducciones medias respecto al nivel inicial fueron de 1,67, 1,74 y 1,77 logocopias/ml en las dosis de 50, 100 y 200 mg, respectivamente. Las evaluaciones sobre la inocuidad del medicamento revelaron que todos los

efectos secundarios, como la cefalea y el cansancio, fueron leves o moderados y aparecieron con una frecuencia similar en los grupos que tomaron medicamento activo y en el grupo que tomó placebo.

El efecto de D-D4FC sobre la carga viral fue semejante al de otros potentes INTI como la emtricitabina, el 3TC y el tenofovir. Es importante señalar que no se observaron reacciones adversas graves provocadas por el fármaco; sin embargo, deberíamos tener en cuenta que este estudio no duró ni dos semanas. D-D4FC tiene una semivida prolongada (13–17 horas) y es biodisponible por vía oral, lo que significa que podría emplearse como tratamiento de una sola vez al día.

En vista de los resultados de este primer ensayo clínico y de la eficacia del medicamento frente al VIH farmacorresistente, se está evaluando con más detalle el D-D4FC en estudios más largos con participantes que sí han recibido tratamiento previo con otros antirretrovirales. El fármaco ha sido creado por Pharmasset y lo está desarrollando Incyte (para ampliar esta información, consulte la sección “Open Clinical Trials” en la pág. 50 de Verano de 2004 de *BETA en inglés*).

SCH-D, otro intento de bloquear el correceptor

SCH-D (conocido también como SCH 417690) y T-20 pertenecen a la misma clase amplia de los inhibidores de la entrada. Sin embargo, mientras que T-20 es un inhibidor de la fusión que bloquea la unión del VIH a una célula huésped (humana) tras adherirse a su membrana, SCH-D es un antagonista del correceptor que trata de impedir que el VIH se una a la célula huésped bloqueando desde el principio un correceptor esencial. Para poder unirse a una célula y acceder a su interior, el VIH necesita dos cosas: un receptor del linfocito CD4 que resida en la superficie de determinadas células humanas y un receptor secundario, o correceptor. Según el tipo de cepa, el virus se sirve del correceptor CCR5 o del CXCR4 para lograr la unión a la superficie de la célula.

En los estudios de laboratorio, se ha hallado que SCH-D se une específicamente a los correceptores CCR5 (que parecen ser los más usados por el VIH) y bloquea con eficacia una amplia variedad de aislados del VIH para que no se unan a las células. Comparado con el SCH-C, un antagonista del correceptor experimental de Schering-Plough anterior en el tiempo y que ha dejado de desarrollarse, el SCH-D es casi diez veces más potente y no parece causar toxicidad cardíaca, que era el gran inconveniente del fármaco anterior. A diferencia de T-20, SCH-D puede tomarse por vía oral. Los resultados de la primera prueba del antagonista del correceptor CCR5 sobre personas VIH positivas se presentaron en la Conferencia sobre Retrovirus de este año.

Mark Laughlin, representante de Schering-Plough, presentó los resultados de un estudio de 14 días que tenía un diseño parecido al estudio D-D4FC. Durante dos semanas, 48 personas con infección crónica por el VIH (es decir, que no se habían infectado recientemente) recibieron únicamente SCH-D dos veces al día en dosis de 10, 25 o 50 mg, o bien tomaron un placebo. Los participantes del estudio no habían seguido tratamiento antirretroviral en las ocho semanas previas al estudio y tenían más de 200 linfocitos CD4/mm³. La carga viral media de los grupos con tratamiento oscilaba desde 36.000 copias/ml en el grupo con la dosis de 10 mg hasta más de 100.000 copias/ml en el grupo con la dosis de 50 mg. La concentración media de CD4 estaba entre 369 y 486 linfocitos/mm³.

SCH-D mostró una creciente actividad antiviral con estos intervalos de dosis, y la dosis más elevada produjo una reducción de la carga viral de 1,62 logocopias al finalizar las dos semanas de estudio. Notablemente, el 81 % de los sujetos del grupo con la dosis más alta logró un descenso de más de una logocopia (lo que supone una reducción superior al 90 % con respecto al punto inicial) en la carga viral. Las reducciones medias con las otras dosis también fueron mayores de 1 logocopia: 1,08 y 1,56 logocopias/ml con las dosis de 10 y 25 mg, respectivamente. El fármaco resultó inocuo y bien tolerado en todos los grupos.

Este estudio refuerza la idea de que los medicamentos que inhiben la unión del virus a los receptores secundarios pueden disminuir la multiplicación vírica en personas VIH positivas. (En este momento se están inscribiendo participantes para la Fase II del estudio SCH-D; consulte la sección “Open Clinical Trials” en la pág. 50 de la edición de Verano de 2004 de *BETA en inglés*).

BMS-488043, un nuevo inhibidor de la unión

Otro fármaco experimental que constituye una nueva clase de antirretrovirales es el BMS-488043, un compuesto que está desarrollando Bristol-Myers Squibb. Al igual que el medicamento de Schering, BMS-488043 es un inhibidor de la fusión, pero se distingue de aquél porque se une al virus en lugar de a una célula humana. El VIH se sirve de una molécula en su superficie llamada gp120 para unirse a los receptores de los linfocitos CD4. BMS-488043 bloquea la entrada del virus fijándose de forma selectiva a la gp120 e impidiendo que el VIH se adhiera a un receptor del CD4. Una ventaja de atacar al VIH con este método es que la unión queda bloqueada independientemente del tipo de correceptor que haya. (En contraste, SCH-D funcionará únicamente con células que tengan correceptores CCR5, pero no con las que lleven correceptores CXCR4). Los resultados de los estudios sobre voluntarios sanos VIH negativos indicaron que BMS-488043 puede administrarse por

vía oral y tiene un buen perfil de seguridad. En la Conferencia sobre Retrovirus, George Hanna, de Bristol-Myers Squibb, presentó los primeros resultados de un estudio clínico en Fase I que evaluó a sujetos VIH positivos.

Se analizó la actividad antiviral de BMS-488043 en un estudio controlado por placebo con dosis múltiples en 30 participantes VIH positivos (26 hombres, cuatro mujeres). Los sujetos carecían de experiencia terapéutica con antirretrovirales o bien no habían seguido medicación anti-VIH durante 16 semanas como mínimo antes de iniciar el estudio; 14 de los 30 sujetos habían tomado antirretrovirales con anterioridad. Los participantes tenían más de 250 linfocitos CD4/mm³ y una carga viral entre 5.000 y 500.000 copias/ml; al principio del estudio, la carga viral media era de 4,61 logcopias/ml (aproximadamente 40.000 copias/ml) y la concentración de CD4 media estaba en 399 linfocitos/mm³. Los participantes recibieron BMS-488043 por vía oral en dosis de 800 mg ó 1.800 mg, o bien placebo dos veces al día durante siete días.

Transcurrida una semana, la monoterapia con BMS-488043 logró reducir diez veces la carga viral media, y la mayoría de los pacientes en los dos grupos de tratamiento experimentaron un descenso de 1 logocopia o más. Sin embargo, la reducción media de la carga viral ocho días después de la terapia (esto es, un día después de finalizar el tratamiento) mostró una disminución por debajo de 1 logocopia: 0,72 y 0,96 logcopias/ml en los grupos con 800 y 1.800 mg, respectivamente. No obstante, estas reducciones siguen suponiendo un descenso de casi el 90% en la carga viral de los participantes, incluso en quienes habían seguido una terapia antirretroviral anteriormente. Los efectos secundarios fueron cansancio, cefalea, insomnio y diarrea, todos de leve a moderada intensidad. No se observaron reacciones adversas graves.

Este estudio representa la primera demostración (dicho de otro modo, una “prueba del concepto”) de que un fármaco que se une al virus en lugar de a una célula huésped puede reducir la multiplicación vírica en seres humanos, y respalda una evaluación más exhaustiva de los fármacos que pertenezcan a esta nueva clase de antirretrovirales. Se espera que la Fase II de investigación del BMS-488043 comience a finales de 2004.

Conclusión

Uno de los motivos importantes para centrarse en estos tres nuevos medicamentos, aparte de la potencia y relativa inocuidad que sugieren los primeros estudios realizados, es que cada uno de ellos representa un método diferente de atacar al VIH. El problema de la farmacoresistencia, y su papel en el fracaso terapéutico, va en aumento, no sólo en quienes ya siguen una terapia sino también en aquéllos que nunca han estado expuestos al tratamiento antirretroviral. Esta última situación puede darse cuando alguien se infecta con una cepa del VIH que ya era farmacoresistente. El VIH es

cada vez más resistente a los medicamentos disponibles de las tres primeras clases de antirretrovirales, así como al T-20, el único miembro actualmente aprobado de la cuarta clase (inhibidores de la entrada). Se necesitan con urgencia nuevos fármacos que puedan suprimir la carga viral de forma duradera en personas con virus resistente. Si se ataca al virus con fármacos que tengan diferentes mecanismos de acción, quizás pueda superarse el problema de la resistencia vírica lo suficiente como para asegurar que las personas VIH positivas dispongan siempre de opciones terapéuticas adecuadas. Los tres medicamentos experimentales descritos aquí representan un alentador primer paso en esa dirección.

glosario

placebo:

sustancia inactiva (por ej. una “pastilla de azúcar”) o tratamiento falso.

semivida:

tiempo necesario para que la mitad de la concentración total de un fármaco sea eliminado del cuerpo.

toxicidad mitocondrial:

daño a las mitocondrias como efecto secundario de los medicamentos, que puede provocar lactoacidosis, una acumulación de ácido láctico en la sangre que puede resultar mortal.

John Hawes (johnhawes@mindspring.com) es un escritor científico que con frecuencia aborda temas relativos al VIH/SIDA.

Extracto bibliográfico

Hanna, G. and others. Antiviral activity, safety, and tolerability of a novel, oral small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 141.

Hanna, G. and others. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel, small-molecule HIV-1 attachment inhibitor, BMS-488043, after single and multiple oral doses in healthy subjects. 11th CROI. Abstract 535.

Lin, P.F. and others. Characteristics of a small molecule HIV-1 attachment inhibitor BMS-488043: Virology, resistance, and mechanisms of action. 11th CROI. Abstract 534.

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. Abstract 137.

Schurmann, D. and others. SCH D: Antiviral activity of a CCR5 receptor antagonist. 11th CROI. Abstract 140LB.

RECHAZO AL AUMENTO DEL PRECIO DE

ritonavir

Bob Huff

El 3 de diciembre de 2003, Abbott Laboratories, la compañía farmacéutica que elabora el lopinavir (Kaletra), anunció que iba a aumentar el precio de su otro fármaco antirretroviral, el ritonavir (Norvir), de \$2,14 a \$10,72 por cápsula en los EE.UU., un incremento del 400%. (Estos precios reflejan el precio promedio al por mayor en los EE.UU., o AWP por sus siglas en inglés, una lista nacional del precio medio que cobran los mayoristas a las farmacias).

Ritonavir, que en principio se aprobó y comercializó como un inhibidor de la proteasa (IP) con una dosis de 12 cápsulas al día, actualmente se emplea con más frecuencia en dosis mucho más bajas para potenciar la concentración en sangre de otros IP. Con el nuevo precio, el coste de algunas politerapias reforzadas con ritonavir se ha duplicado, mientras que el precio de Kaletra, el IP de Abbott, que contiene una pequeña dosis de ritonavir en su formulación, permanece inalterado. Abbott declaró que el incremento del precio en el ritonavir que suministra a otras marcas era un ajuste necesario que “refleja el valor que aporta ritonavir a la politerapia”. Sin embargo, muchos activistas, médicos y funcionarios públicos interpretaron este gesto como una medida comercial calculada para obligar a sustituir los demás IP reforzados por Kaletra.

Durante la semana siguiente a este anuncio, miembros de la Coalición de Activistas en Favor de los Tratamientos Contra el SIDA (ATAC, por sus siglas en inglés) se enfrentaron a los representantes de Abbott que acudieron a la conferencia del Foro Norteamericano de Acción Terapéutica (NATAF, por sus siglas en inglés) celebrada en Phoenix. Los miembros de la ATAC distribuyeron folletos que describían a Abbott como un buitre “que se alimenta de los huesos del sistema de salud” y adujeron que el aumento del precio de ritonavir amenaza las opciones de tratamiento de las personas VIH positivas, especialmente aquéllas con virus resistentes a múltiples fármacos, que son quienes más dependen de las terapias de salvamento

reforzadas con ritonavir. También expresaron su preocupación de que las compañías farmacéuticas que están desarrollando nuevos fármacos de salvamento reconsideren su compromiso financiero si su dependencia de ritonavir las amenaza con expulsarlas del mercado debido a sus elevados precios. Además, los activistas temían que una subida tan drástica diera luz verde a otras compañías farmacéuticas para que todas eleven sus precios, lo que supondría el golpe final para los ajustados presupuestos de los Programas de Asistencia con Fármacos Anti-SIDA (ADAP, por sus siglas en inglés), que cubren los gastos en medicamentos antirretrovirales para las personas que no pueden pagarse el tratamiento. (Consulte “ADAP in Peril”, en la pág. 27 de la edición de Verano de 2004 de BETA en inglés.)

Cuando se corrió la voz de que Abbott había subido el precio de ritonavir, empezaron a surgir reacciones desde los lugares más inimaginables. El Dr. Graeme Moyle, del Chelsea and Westminster Hospital de Londres, una zona que ni siquiera se ha visto afectada por el cambio de precio, pidió un boicot contra los productos de Abbott. En los EE.UU., las dos organizaciones profesionales de especialistas en VIH, la American Academy of HIV Medicine (AAHIVM) y la HIV Medicine Association (HIVMA), divulgaron por separado contundentes cartas críticas exigiendo a Abbott que revocara su subida de precio, y mencionaron la carga que sufrirían los programas ADAP, los cuales ya estaban creando listas de espera y restringiendo los requisitos de admisión.

En respuesta a estas demandas, Abbott prometió congelar de forma indefinida el precio del ritonavir destinado a las ADAP y otros programas estatales, manteniendo el precio antiguo. La compañía estableció además su propio programa de asistencia al paciente (PAP) con criterios liberales que, según expuso, garantizan que cualquier persona sin seguro médico que necesite ritonavir pueda obtenerlo gratis. Asimismo, Abbott ofreció suministrar ritonavir con el precio antiguo a los programas de investigación aprobados antes de la subida del precio, y ha afirmado que tratará de concertar condiciones especiales para las compañías que están desarrollando nuevos fármacos de salvamento que dependen del refuerzo con ritonavir. Todas estas medidas, según Abbott, asegurarán que la subida sea invisible para quienes necesitan el medicamento. Sin embargo, cuando el nuevo precio entró en vigor durante la primera semana del año 2004, la irritación contra Abbott se hizo aún más patente.

A finales de enero, más de 175 destacados médicos firmaron una carta pidiendo el boicot no sólo contra los productos de Abbott, sino también contra sus representantes de ventas, sus actos publicitarios y sus programas de investigación. La carta definió la medida de Abbott como “una conducta escandalosa, muy decepcionante por parte de una compañía que ha estado en la vanguardia durante las primeras etapas en la era de la TARGA”.

A principios de febrero, se celebró en San Francisco la 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, la más importante reunión científica anual sobre el VIH. Aunque no suele ser escenario de manifestaciones sociales ni políticas, la conferencia de este año destacó por la cantidad de expresiones de enojo y protesta contra la subida de precios de ritonavir. Pero sin duda lo más notable fue que los líderes más visibles de la protesta fueron los médicos especialistas en VIH, quienes rara vez se involucran en eventos activistas relacionados con el SIDA. Durante un descanso en la segunda jornada de la conferencia, cerca de 30 médicos, representantes de la recién constituida Organización de Especialistas en VIH, se reunieron frente al Moscone West Center y marcharon conjuntamente a lo largo de dos cuadras hasta la conferencia de prensa celebrada en la Fundación Contra el SIDA de San Francisco. Allí, el Dr. William Powderly, (de St. Louis); el Dr. Benjamin Young, (de Denver); y el Dr. Edwin DeJesus, (de Miami) explicaron la necesidad de resistir frente al aumento del precio de ritonavir. Dirigiéndose a las cámaras de la CNN y de los noticieros de San Francisco en la atestada sala de prensa, los médicos pidieron boicotear a los representantes de ventas de Abbott, dimitir de los comités consultivos de la compañía y negarse a participar en las investigaciones de Abbott que no sean esenciales.

El rechazo a Abbott empezó a cobrar velocidad. A finales de enero, el Consumer Project on Technology, una asociación de consumidores con sede en Washington, DC, solicitó formalmente que Tommy Thompson, director del Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), invocara una poco conocida y desusada ley que permitiría al gobierno finalizar el monopolio de Abbott con la patente de ritonavir, autorizando a los fabricantes de genéricos producir el medicamento para venderlo en los EE.UU. a precios asequibles. La ley, una cláusula establecida en 1986 perteneciente a la Ley Bayh-Dole de 1980 que liberalizaba el acceso a los genéricos en los EE.UU. pero que no se aplicaba desde entonces, otorga al gobierno el derecho a absorber la patente de un fármaco que se haya desarrollado en parte con fondos de los contribuyentes cuando el titular de la patente se niegue a suministrar el medicamento bajo condiciones razonables. Las primeras investigaciones sobre ritonavir se financiaron con una subvención del gobierno. La propia patente señala que “este invento fue posible mediante el apoyo del gobierno con el número de contrato AI27220 concedido por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. El Gobierno posee ciertos derechos sobre este invento”. Y una organización sin ánimo de lucro llamada Essential Inventions ha solicitado al DHHS una licencia para producir ritonavir genérico. El DHHS escuchó el testimonio de defensores de los derechos de la comunidad del VIH, legisladores y representantes de Abbott en una audiencia celebrada el 25 de mayo donde se consideraron estos derechos y los méritos de la petición para absorber la patente de Abbott.

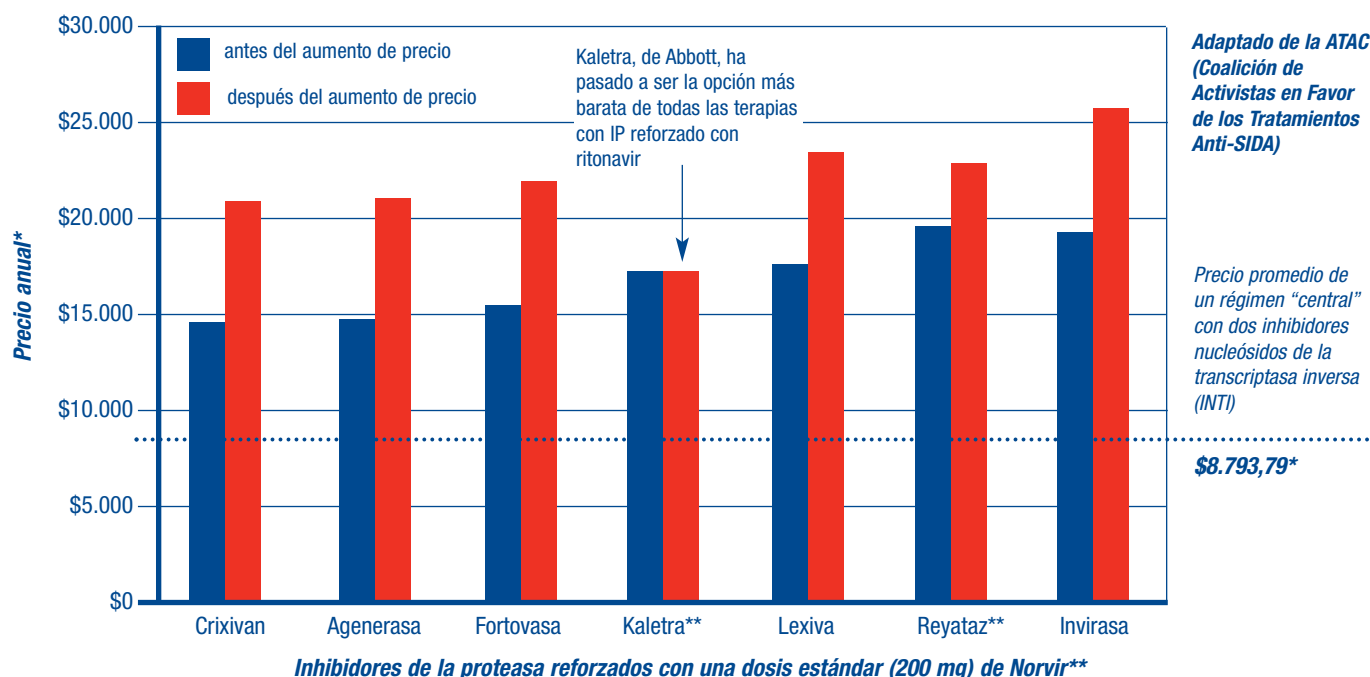
El Dr. Elias Zerhouni, Director de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), tomará la decisión final en relación a la petición formulada para absorber la patente de Abbott.

Los juicios y demandas contra Abbott han crecido como una bola de nieve desde la Conferencia sobre Retrovirus. Una firma de abogados de San Francisco presentó un pleito colectivo en la jurisdicción de California del Norte en nombre de dos consumidores anónimos de ritonavir que aseguran haber sufrido perjuicios económicos debido al nuevo precio. En California del Sur, la

A finales de enero, más de 175 destacados médicos especialistas en el VIH firmaron una carta pidiendo el boicot no sólo contra los productos de Abbott, sino también contra sus representantes de ventas, sus eventos publicitarios y sus programas de investigación.

Fundación de Cuidados Médicos Anti-SIDA (AHF, por sus siglas en inglés) presentó dos demandas, una que acusa a Abbott de usar injustamente su monopolio sobre ritonavir y otra alegando publicidad engañosa. Una organización a favor del interés público radicada en Boston, la Prescription Access Litigation Project (PAL), presentó otra demanda colectiva en Illinois donde acusa a Abbott de prácticas ilegales e injustificables. Los procuradores generales de Illinois y New York han declarado que están analizando posibles restricciones a Abbott por sus infracciones comerciales. También ha habido demandas desde la Comisión Federal de Comercio (FTC, por sus siglas en inglés) con la imputación de obstrucción de la libre competencia, y desde la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) contra la engañosa comparativa de precios que elaboró Abbott para defender su medida; el 10 de junio, la FDA envió a Abbott una advertencia indicando que dichos materiales realmente eran “falsos y engañosos”. Un artículo de portada en el diario *New York Times* publicado el 15 de abril llevó la protesta sobre ritonavir al público general. El 21 de abril, un grupo de médicos e investigadores clínicos del Estudio de Pacientes Externos con el VIH (HOPS, por sus siglas en inglés), importante grupo investigador en colaboración conjunta a escala nacional, anunció que “es impensable que el escandaloso e injustificado aumento en el precio de ritonavir no sea cuestionado por los profesionales de atención médica anti-VIH”. El 16 de mayo, un grupo bipartidista de senadores estadounidenses, que incluyó al Presidente

EFFECTO DEL AUMENTO DEL PRECIO DE RITONAVIR (NORVIR) SOBRE EL COSTO ANUAL DE LOS TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA REFORZADOS CON RITONAVIR



*Todos los valores están basados en los precios promedio al mayoreo (AWP) publicados por First DataBank y basados en encuestas nacionales sobre los precios que cobran los mayoristas a las farmacias en los EE.UU. El AWP es el precio de referencia utilizado por compradores públicos y privados.
www.firstdatabank.com/customer_support/faqs.

**Kaletra contiene ritonavir en su formulación. Atazanavir (Reyataz) está reforzado con sólo 100 mg de ritonavir.

de la Comisión de Comercio del Senado John McCain (Republicano por Arizona) y al miembro de rango del comité demócrata, Ernest Hollings (Demócrata por Carolina del Sur), solicitó que la FTC investigara las acciones de Abbott.

En medio de esta vorágine de protestas, el pasado 23 de abril, docenas de activistas de las comunidades del VIH/SIDA y de personas mayores de Chicago se manifestaron a la puerta de la sede central de Abbott, situada en Abbott Park, Illinois, para pedir que los asistentes a la junta anual de accionistas demandaran a la compañía un descenso del precio de ritonavir. Dentro de la reunión, los representantes de Abbott defendieron la política de precios de la compañía y rechazaron las propuestas de los accionistas de exigir más responsabilidad social a la corporación.

Seis meses después de que Abbott anunciara alegremente una subida del 400% en el precio de ritonavir, el problema no muestra visos de solución. Aunque algunos observadores creen que es probable que el precio se

reduzca, la mayoría piensa que Abbott se ha convertido en el pararrayos de la frustración por las listas de espera de ADAP, las restricciones de Medicaid en el suministro de fármacos y los carísimos precios de las compañías de seguro médico, todo lo cual se ha justificado con el constante aumento de precio de los medicamentos. Mientras tanto, la subida generalizada del 4,9% en todos los fármacos de GlaxoSmithKline que se anunció en enero tampoco ha pasado desapercibida en la amplia comunidad afectada por el VIH. Con el aumento de los precios y los continuos recortes de los programas, habrá sobradas oportunidades para que las nuevas alianzas y el activismo desencadenado por el escándalo de ritonavir reaccionen frente a las nuevas amenazas a la atención anti-VIH de calidad, que planean sobre el horizonte.

Bob Huff es redactor de la revista *GMHC Treatment Issues*, publicada por Gay Men's Health Crisis en la ciudad de New York.

Adherencia

adherencia: seguimiento de la medicación prescrita, respetando la dosificación correcta, los horarios para tomar los fármacos y las restricciones alimentarias.

Jen Hosler

Trabajadora social, Action Point — San Francisco*

Cada cliente es un mundo. Lo mejor es evaluar los obstáculos que tiene cada persona en relación a su adherencia, en lugar de hacer suposiciones. Por ejemplo, estar sin hogar puede ser un problema para algunos clientes pero no para otros; algunas personas sin hogar cumplen muy bien su terapia. Algunos consumidores de drogas o clientes que parecen desconectados tienen una adherencia excelente, mientras que otros que parecen muy centrados y hasta trabajan a tiempo parcial, no pueden manejar un tratamiento de fármacos.

La depresión es común. A veces los clientes se sienten abrumados y no están seguros de que quieran seguir viviendo, y las medicinas les recuerdan que están enfermos o los errores que han cometido en la vida. En Action Point remitimos a los clientes deprimidos a psicoterapia. Si alguien necesita fármacos por algún problema mental, podemos ayudarles a seguir ese tratamiento junto con la terapia antirretroviral.

Para ayudar a mejorar la adherencia, tratamos de programar horarios de dosificación adaptados a la rutina diaria de cada persona. A algunos clientes les damos relojes con alarma para recordarles su próxima dosis. Ofrecemos apoyo individualizado; los clientes se sienten mejor cuando ven que su salud es importante para alguien y la importancia de adherir a su régimen. Lo mismo sucede con las parejas de los clientes, que en algunos casos se involucran mucho en la salud de sus clientes. Básicamente, cualquier persona en cualquier situación es capaz de adherir a la terapia si cuenta con la orientación y el apoyo necesarios.

Alix Strough

Enfermera titulada

Enfermera, Action Point — San Francisco

Cada individuo tiene su propia historia sobre por qué le resulta difícil tomar los medicamentos. Algunas personas consumen drogas y tienen miedo de mezclar los antirretrovirales con alcohol y otras sustancias, o son apresados por

¿Cuáles son los obstáculos

para adherir al tratamiento, y

cómo pueden superarse?

tomar drogas en la calle y no se ocupan de los fármacos anti-VIH. Para otros es difícil asumir que es necesario seguir el tratamiento a largo plazo y con regularidad. Algunos no poseen ni un lugar estable donde guardar las medicinas y comida para poder tomarlas con alimento. La terapia de observación directa [cuando se observa a las personas mientras toman cada una de las dosis] es muy útil para algunos de los que vienen a Action Point. Otros vienen cada semana o cada dos semanas para llevarse su paquete de fármacos Mediset. Otros aparecen dos o tres veces a la semana porque necesitan que les den más ánimo; les ayuda hablar sobre sus preocupaciones y contar cómo les va la vida. Tener una buena relación con los proveedores es algo que realmente ayuda a los clientes a superar los obstáculos relativos a la adherencia.

Joanne S.

Larkspur, California

La principal barrera para mí es que no tengo horarios fijos. Algunos días ceno a las 7:00 de la tarde, otros a las 9:00, me acuesto cada noche a una hora y me levanto a distintas horas, así que no hay puntos fijos durante el día que me sirvan para recordarme la hora de los medicamentos. Y el segundo obstáculo es la cantidad de pastillas. No me cuesta tragarlas, pero tener que tomar tantas a la vez es desagradable. He probado distintas cosas para lograr pautas regulares. Traté de tomar las pastillas todas las noches antes de acostarme, pero me creaba muchos problemas. Entonces cambié a las mañanas y ha resultado mejor. Me digo, “Antes de empezar el día, voy a tomarme las pastillas”. En general, mi adherencia no ha sido buena; he tenido problemas desde el principio. Mi médico sabe que tengo problemas con la adherencia, pero no sabe cuánto realmente, porque los análisis de sangre no reflejan mis problemas. Mi nivel de linfocitos CD4 siempre es muy bueno, alrededor de 700, y tengo la carga viral en 20.000. No es que el médico sea antipático, pero la visita es demasiado corta y tengo muchas preguntas que se quedan en el tintero. Cuando termina de largarme el discurso sobre la adherencia, se acaba el tiempo de la consulta.

De hecho, empecé a adherir mejor al tratamiento cuando me decidí a reducir las dosis a la mitad. Pero hace poco tiempo las cosas cambiaron. Mi marido me confesó que le disgusta y le asusta que me tome la medicación a la ligera. Así que examiné mis motivaciones y tuve que reconocer que, por muy cómoda que estuviera con mis hábitos, siempre estaba poniendo en peligro mi vida. Ahora mismo he vuelto a las dosis completas y, por raro que parezca, no estoy teniendo dificultades para seguir los horarios previstos. Supongo que es la diferencia entre verlo como una carga molesta y verlo como un salvavidas.

Perry N. Halkitis, PhD

**Profesor Ayudante y Catedrático de Psicología Aplicada
New York University — New York**

Yo trabajo principalmente con hombres gay y bisexuales. Para dar una respuesta simplista, el principal obstáculo para la adherencia es la vida. No llegamos a conceptualizar cómo pretender que la gente integre una adherencia del 95% como mínimo en su vida. Por algún motivo, se espera que las personas VIH positivas cumplan bien la terapia todo el tiempo, durante años, a diferencia de lo que se espera en personas con otras enfermedades crónicas. No es realista esperar este tipo de resultado. En la comunidad gay, una de las principales barreras son los problemas de salud mental, tales como la depresión, la soledad y la estigmatización. Otra es el abuso de las drogas, que ha demostrado repetidamente ser un factor en la falta de adherencia, porque debilita la voluntad de la gente. Esto es especialmente claro con los consumidores de fin de semana, que toman drogas para escaparse de todo, incluso de su salud y de tomarse los fármacos. Los consumidores crónicos de drogas encuentran más sencillo integrar y hacer rutinarios sus hábitos de consumo de drogas dentro de las pautas necesarias para adherir a un régimen de la TARGA. Y de nuevo, uno de los mayores obstáculos son las exigencias de la vida cotidiana (el trabajo, los estudios, las relaciones) que impiden tomar los medicamentos correctamente.

George Endry

Berkeley, California

Tener una vida ocupada y activa es un obstáculo. He seguido una politerapia combinada los últimos seis meses, y sólo hace un mes que conseguí establecer un horario. Adhiero bastante bien a la terapia. Me salté algunas dosis los primeros meses cuando estaba tomando abacavir [Ziagen], que era el único fármaco de dos veces al día. Me olvidé unas cuantas veces, así que el médico me dijo que lo tomara una sola vez al día, y sigo teniendo buenos resultados, pero eso no quiere decir que los demás deban hacerlo. Casi todos mis medicamentos deben tomarse con una comida completa, porque si no me provocan mareos y náuseas. Dado que no siempre hago un almuerzo completo, con el tiempo he ido pasando todos los fármacos al

momento de la cena para que los efectos secundarios no interfieran en las actividades del día. El fracaso del primer tratamiento que seguí fue un gran desafío, y uno de esos primeros fármacos, 3TC [lamivudina, Epivir], está también en mi segunda politerapia. Coordinarme con la farmacia para conseguir los tres medicamentos del segundo régimen fue un todo un problema. No tenía los plazos de renovación sincronizados, la farmacia tampoco me lo hizo fácil y se me hizo cuesta arriba lograr suficientes pastillas, especialmente si debía irme de viaje. Pero ahora me las he arreglado para renovar los tres medicamentos a la vez a fin de mes. Un Mediset definitivamente te ayuda a recordar si te has tomado una dosis. Antes de tener el VIH nunca tomaba muchas pastillas, excepto antibióticos, así que ha sido todo un cambio en mi modelo mental tomar tantos fármacos todo el tiempo, aunque lo he resuelto bastante bien. Trato de mantener las cosas sencillas, una terapia sencilla, una rutina constante, acordándome siempre de llevar las medicinas si voy a salir.

Dr. Jack A. DeHovitz

Máster en Salud Pública

**Director del HIV Center for Women and Children
SUNY Downstate Medical Center — Brooklyn**

Las personas con las que trabajo son sobre todo indigentes, el 90% caribeños o afroamericanos y el 60% mujeres. Sus obstáculos para la adherencia son los hijos (es decir, sus necesidades y horarios), el abuso concomitante de drogas y alcohol, las toxicidades o efectos secundarios de la medicación, reales o imaginados, y la exigencia de tener que tomar más de una dosis de medicamento todos los días.

En cuanto a la forma de superar estas trabas, no hay duda de que los fármacos sin restricciones de comida o bebida que se tomen una sola vez al día serían la solución.

Jim Park

San Francisco

He sido VIH positivo durante casi 18 años y he tomado todos los fármacos que han salido al mercado, normalmente de uno en uno. El desafío de las pastillas son los efectos secundarios, especialmente con ciertos fármacos como el AZT [zidovudina, Retrovir], que me da náuseas. Organizar el tiempo también ha supuesto todo un reto. Para poder tomar más de 30 pastillas al día, que es lo que estoy haciendo ahora, he tenido que aprender a espaciarlas sin que me hagan daño en el estómago. A las 9:00 me tomo las pastillas anaranjadas, a las 10:00 las azules. El horario es un reto además porque viajo mucho por motivos de trabajo. Mi obstáculo actual es integrar el T-20 [enfuvirtida, Fuzeon] en mi horario. Este fármaco debe estar refrigerado, hay que mezclarlo y debe inyectarse de cierta manera y en lugares muy específicos. Ahora tengo una nevera portátil en el trabajo para guardar el suministro de toda la semana en la oficina. Si estoy viajando, necesito

un cuarto con minibar. Si es un fin de semana de ocio, debo llevar bolsas congeladas. Me he adaptado. Soy muy preciso a la hora de tomar los fármacos y seguir el régimen, y ha sido bien complicado. Pero me las he arreglado para encontrar soluciones a los problemas que me surgían con cada medicamento. Tengo una adherencia del 90% y los resultados están a la vista. Creo que T-20 literalmente me ha salvado la vida.

** Para obtener información sobre el programa de adherencia terapéutica de Action Point, llame al 415-487-3030.*

CONSEJOS PARA LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA



Asocie la toma de la medicación con alguna actividad rutinaria, como vestirse por la mañana o sacar a pasear al perro.

Los equipos de Mediset resultan muy útiles. Ahorran el tiempo de abrir múltiples envases y dan información fiable e instantánea sobre si se ha tomado una dosis.

Consulte con el médico para hacer el régimen más sencillo. Muchos fármacos se presentan ahora reformulados o combinados con otros medicamentos para permitir tomas de una vez al día, sin requisitos de ayuno o comida y con menos cantidad de pastillas.

¿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.

Steven McGuire



En un terreno lleno de incógnitas, pocos temas están tan poco definidos como la cuestión de cuándo comenzar el tratamiento anti-VIH. El método de evaluar riesgos frente a ventajas se ha complicado ahora que los fármacos que combaten el VIH y prolongan la vida se han vinculado a efectos secundarios molestos y en ocasiones mortales (aun cuando algunas reacciones adversas quizás sean consecuencia de los medicamentos sólo en parte, o procedan de otros factores por completo). Cuando se consideran ciertos problemas, como el elevado precio de la medicación, los desafíos que impone la adherencia al tratamiento y la aversión a los fármacos antirretrovirales, se hace aún más difícil la determinación de un momento óptimo para comenzar la terapia. Este artículo aborda los distintos aspectos y datos a favor y en contra de iniciar el tratamiento anti-VIH o esperar más tiempo.

27

la decisión de iniciar la terapia

En la balanza

¿Cuanto antes mejor?

Con la aprobación del primer inhibidor de la proteasa (IP) en 1995, el campo del tratamiento antirretroviral dio un gran paso adelante. Los investigadores y médicos descubrieron que los pacientes que seguían una politerapia triple, normalmente con un IP y dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), podían lograr una notable mejoría. Muchos de quienes siguieron la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) consiguieron reducir la carga viral del VIH por debajo del límite de detección de las pruebas existentes y experimentaron un ascenso visible de los linfocitos CD4. Además, con el empleo de la TARGA disminuyeron los casos de enfermedades oportunistas (EO) y descendieron drásticamente las muertes por patologías derivadas del VIH. Entonces comenzó la era del lema “cuanto antes, mejor”, en la que muchos especialistas empezaron a recomendar la TARGA

para casi todas las personas con menos de 500 linfocitos CD4 por mm^3 , incluso si no tenían síntomas de la enfermedad.

Sin embargo, poco después de que el uso de la TARGA se extendiera en el mundo desarrollado, los pacientes con el VIH y sus médicos descubrieron que estos fármacos tan eficaces parecían provocar un sinfín de efectos secundarios, tales como irregularidades en la distribución de la grasa corporal (desgaste y acumulación de grasa), hiperlipidemia (exceso de lípidos en la sangre), enfermedades cardiovasculares, (consulte el artículo “Cardiovascular Disease in People with HIV” en la edición de Verano/Otoño de 2002 de *BETA en inglés*) e incluso resistencia a la insulina y diabetes (alteraciones del metabolismo del azúcar; consulte “Diabetes y resistencia a la insulina” en la edición de Invierno de 2004 de *BETA en español*).

Dado que estas reacciones adversas afectaron a muchísimas personas

que tomaban la TARGA (un tratamiento que no puede curar la enfermedad por el VIH) algunos médicos y defensores de los derechos de las personas afectadas por el VIH/SIDA empezaron a cuestionarse si no sería mejor para la salud retrasar el inicio de la terapia hasta que exista más riesgo de sufrir patologías derivadas del VIH, o incluso hasta que se declare el SIDA (el SIDA es la etapa avanzada de la enfermedad por el VIH, definida cuando el nivel de CD4 desciende por debajo de 200 linfocitos/ mm^3 o se confirma el diagnóstico de al menos una enfermedad incluida en la lista de afecciones definitorias del SIDA, como el linfoma no hodgkiniano). En respuesta a esta preocupación en cuanto al mejor momento de iniciar la terapia, las últimas pautas oficiales sobre el tratamiento del VIH de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés) recomendaron demorar la terapia antirretroviral hasta que los CD4 descendan hasta

Las pautas de tratamiento más recientes divulgadas por los NIH (vigentes desde el 23 de marzo de 2004) hacen las siguientes recomendaciones:

PAUTAS ACTUALES

- Deberían recibir tratamiento aquellas personas que muestren síntomas específicamente relacionados con la enfermedad por el VIH (aumento del tamaño de los nódulos linfáticos, pérdida inexplicable de peso, diarrea que se prolonga varias semanas, fiebre persistente o sudores nocturnos, o aspecto blanquecino de la lengua) o que tengan menos de 200 linfocitos CD4/ mm^3 .
- Debería ofrecerse tratamiento a quienes no presenten síntomas pero tengan menos de 350 linfocitos CD4/ mm^3 o una carga viral por encima de 55.000 copias/ml. Esta decisión debe considerar por un lado el riesgo de progresión a la enfermedad y por otro la voluntad y capacidad de las personas a la hora de adherir a la terapia. Algunos especialistas en VIH prefieren retrasar el tratamiento cuando los CD4 están entre 200 y 350 linfocitos/ mm^3 y la carga viral no ha alcanzado las 55.000 copias/ml.
- No es necesario comenzar el tratamiento cuando no existen síntomas, los CD4 están por encima de 350 linfocitos/ mm^3 y la carga viral no llega a las 55.000 copias. En estos casos se debería seguir controlando la carga viral y la concentración de linfocitos CD4. Sin embargo, algunos expertos recomiendan ofrecer tratamiento antirretroviral a estos pacientes.
- Las pautas publicadas por la International AIDS Society-USA (www.iasusa.org/pub/press_release.html) parecen dejar un margen de decisión aún más amplio a los médicos y sus pacientes: “Tanto médicos como pacientes deben evaluar los riesgos y beneficios de iniciar la terapia y tomar decisiones personales y con conocimiento de causa (...) Se sabe que el tratamiento no debe retrasarse hasta que la concentración de CD4 descienda a 200 linfocitos/microlitro [ml], debido al mayor riesgo de que sobrevenga la muerte si se empieza demasiado tarde. Por encima de este nivel, no se conoce el punto en el que resulta más beneficioso comenzar la terapia. Cuando la concentración de CD4 es más elevada se consideran otros factores, como el recuento específico o la velocidad de descenso de los linfocitos, la carga viral, el compromiso de los pacientes para adherir a la terapia y el riesgo de efectos secundarios”.

350 linfocitos/mm³ o menos, o bien hasta que la carga viral supere las 55.000 copias/ml (consulte el apartado en la página 28).

El estudio SMART

El alejamiento por parte de los NIH del lema “cuanto antes mejor” no significa que se haya respondido definitivamente a la cuestión de cuándo debe iniciarse el tratamiento anti-VIH. De hecho, muchos expertos en VIH sienten que ahora la situación es más confusa que nunca. Para tratar de aclarar esta situación, los Programas Comunitarios para la Investigación Clínica sobre el SIDA (CPCRA, por sus siglas en inglés), financiados con fondos federales, han impulsado un estudio a largo plazo (con una duración de hasta nueve años y un promedio de siete) en el que se pretende evaluar a 6.000 personas que viven con el VIH. Este ensayo, denominado SMART (Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapies; consulte la sección “Open Clinical Trials” en la edición de Verano de 2004 de *BETA en inglés*, pág. 48), está orientado a abordar dos preguntas fundamentales: 1) ¿Debería iniciarse el tratamiento pronto, o la decisión debe depender del riesgo individual de sufrir complicaciones derivadas de la enfermedad por el VIH? y 2) ¿Debería ser continuo el tratamiento, o puede interrumpirse en función de la mejora del sistema inmunitario que se observe en cada persona?

En su primer año, el estudio SMART admitirá a 1.000 sujetos VIH positivos que serán asignados aleatoriamente a una estrategia de tratamiento “con calma” (reserva de fármacos) o a otra de “cuanto antes, mejor” (supresión viral). Los participantes de este último grupo seguirán un tratamiento antirretroviral encaminado a suprimir el VIH hasta niveles muy bajos o indetectables. Este objetivo es el que guía actualmente a muchos médicos estadounidenses a la hora de tratar personas con el VIH.

Los participantes del primer grupo aceptarán no tomar antirretrovirales a no ser que el número de CD4 descienda por debajo de 250 linfocitos/mm³. A partir de entonces, pueden tomar la medicación solamente hasta que los CD4 repunten por encima de 350 linfocitos/mm³. Mientras sigan el tratamiento, los participantes pueden tomar cualquier combinación de antirretrovirales aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés).

Si en opinión de los investigadores la evaluación sobre la factibilidad de este estudio a largo plazo es favorable, se admitirá a 5.000 sujetos más a lo largo de los tres años siguientes.

SMART comparará dos estrategias terapéuticas bien diferenciadas, y será el primer estudio que examine la eficacia y toxicidad de distintos tratamientos anti-VIH durante un plazo prolongado. A diferencia de la mayor parte de los ensayos clínicos sobre terapias anti-VIH, que cuantifican marcadores indirectos de progresión a la enfermedad como la carga viral o la cantidad de linfocitos CD4, SMART medirá incidentes clínicos reales, como la progresión al diagnóstico del SIDA o la muerte, que solamente evolucionan a lo largo de los años. Además, SMART se dividirá en varios subestudios para analizar aspectos como los efectos de la terapia antirretroviral sobre la salud cardiovascular, los cambios en la distribución de la grasa corporal, y la densidad ósea.

El estudio HOPS y otros datos

Sin embargo, mientras continua el debate sobre el momento óptimo de iniciar la terapia, las personas VIH positivas y sus médicos no pueden permitirse esperar para tomar decisiones fundamentales. Varios estudios han evaluado la reacción terapéutica de los grupos que comienzan el tratamiento anti-VIH con los CD4 relativamente elevados y la de

aquéllos que demoran el comienzo de la terapia.

Parte de la información más destacada sobre todo tipo de aspectos del tratamiento procede del Estudio de Pacientes Externos con el VIH (HOPS, por sus siglas en inglés). Este ensayo clínico incluye a cerca de 7.000 personas VIH positivas adscritas a importantes centros terapéuticos repartidos por todos los EE.UU. El estudio, iniciado en 1994, recopila y analiza datos sobre los tratamientos, desenlaces, reacciones adversas, tasas de supervivencia y otros aspectos de los participantes.

En una presentación de la 9ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas de febrero de 2002, el Dr. Frank J. Palella (de la Northwestern University de Chicago) y colegas compararon los datos del nivel de linfocitos CD4 de 768 participantes en el estudio HOPS adscritos a tres grupos diferentes antes de comenzar la terapia antirretroviral, así como la mortalidad de cada grupo. Los tres grupos tenían 201–350, 351–500 y 501–750 linfocitos CD4/mm³, respectivamente. Del análisis de estos datos, los investigadores concluyeron que el inicio del tratamiento cuando los CD4 están entre 201 y 350 linfocitos/mm³, y quizás aún más si están entre 351 y 500, está asociado a una mortalidad más baja.

Los datos de HOPS también proporcionan información valiosa acerca de otro aspecto de la relación entre el nivel de CD4 y el comienzo de la terapia. En concreto, la frecuencia de efectos secundarios causados por los antirretrovirales es más baja en los pacientes que comienzan la terapia con niveles de linfocitos CD4 relativamente altos. Por ejemplo, los datos de HOPS indican que los sujetos que comienzan la terapia cuando los CD4 son más bajos experimentan tasas más elevadas de neuropatía periférica y lipoatrofia (pérdida de grasa). Otros estudios han revelado que iniciar el tratamiento con menos CD4 está asociado a un mayor riesgo de resistencia a los fármacos antirretrovirales y, en consecuencia, a tasas más elevadas de fracaso terapéutico.

En contraste, una evaluación similar de 1.130 sujetos VIH positivos que acudían al consultorio de la Johns Hopkins University de Baltimore llevó a los investigadores a concluir que se puede iniciar la terapia con un nivel de CD4 bastante por debajo de 350 linfocitos/mm³ sin aumentar el riesgo de nuevas EO (enfermedades oportunistas) ni de muerte, siempre que las personas afectadas mantengan bajo control el VIH posteriormente (carga viral indetectable durante un período prolongado). No obstante, es difícil pronosticar si un sujeto va a mantener controlado el VIH en forma duradera, ya que esto depende de varios factores, y en especial de la adherencia terapéutica.

Inmunidad funcional

Un estudio publicado en la edición del 26 de septiembre de 2003 de la revista *AIDS* trató de responder a la pregunta sobre la posibilidad de que la demora en comenzar la TARGA ponga en peligro el restablecimiento de la inmunidad funcional en personas cuyos linfocitos CD4 han regresado al nivel normal después de un tratamiento eficaz. En el contexto del VIH, la inmunidad funcional es la capacidad del sistema inmunitario para combatir las EO y generar buenas respuestas a las vacunas por parte de los linfocitos o los anticuerpos. El Dr. Cristoph G. Lange (de la Case Western Reserve University de Cleveland) y colaboradores compararon las respuestas inmunitarias específicas a ciertas vacunas como la del tétanos y la difteria en 29 sujetos VIH positivos y nueve VIH negativos. Los participantes VIH positivos habían iniciado la terapia con distintos niveles nadir (el nivel más bajo alcanzado) de CD4, pero todos habían mantenido la carga viral por debajo de 400 copias/ml y los CD4 en 450 linfocitos/mm³ como mínimo durante un período prolongado. El análisis de los investigadores reveló que existía una relación directa entre el nivel nadir de CD4 en el momento de comenzar la terapia antirretroviral y la producción

de respuestas inmunitarias adecuadas a las vacunas. (No obstante, en la respuesta a las vacunas del tétanos y la difteria probablemente participaron los linfocitos CD4 “con memoria” en lugar de linfocitos CD4 no expuestos previamente. Consulte las explicaciones sobre ambos tipos de linfocitos más abajo).

El equipo del estudio concluyó que “Demorar el inicio de la TARGA en casos de infección crónica por el VIH-1 frena el restablecimiento de la inmunidad funcional aun cuando se normalice el nivel de linfocitos T CD4 que circula en la sangre (...) Nuestros resultados sugieren que, incluso cuando la concentración de linfocitos T CD4 está ‘normalizada’, el declive inmunitario previo es lo que determina la competencia inmunitaria actual (...) Nuestros datos demuestran que, incluso en personas que alcanzan un nivel normal de linfocitos T CD4 y que están bien protegidos frente a infecciones oportunistas, el déficit inmunitario persiste”. (Los linfocitos T son glóbulos blancos encargados de la respuesta inmunológica mediada por los linfocitos).

Personas sin experiencia terapéutica con menos de 500 linfocitos CD4/mm³

Estudios similares también parecen sugerir que comenzar el tratamiento antes, cuando el nivel de CD4 es más alto, puede preservar aspectos importantes de la función inmunitaria. En un estudio publicado en el número de marzo de este año de la revista *HIV Medicine*, Lena al-Harthi, PhD (del Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center de Chicago) y colaboradores evaluaron los efectos de la TARGA sobre una serie de marcadores de la función inmunitaria en 13 personas sin experiencia previa con antirretrovirales.

Todos los participantes del estudio tenían los CD4 por debajo de 500 linfocitos/mm³ y nunca habían tomado medicamentos anti-VIH. Los investigadores administraron un régimen de 3TC (lamivudina, Epivir), abacavir (Ziagen) y amprenavir

(Agenerase) dos veces al día y siguieron a los participantes durante 48 semanas. Al principio del estudio, el nivel medio de CD4 era de 207 linfocitos/mm³; al cabo de 48 semanas, este nivel había aumentado a 617 linfocitos/mm³ (el nivel medio es el valor situado en la mitad de todo el intervalo de valores obtenidos).

Los investigadores analizaron los efectos de la TARGA respecto a varias respuestas inmunitarias específicas del VIH. El concepto de “específico del VIH” abarca, entre otras cosas, el alcance de la expresión de determinadas moléculas marcadoras sobre la superficie de los linfocitos CD4 (que coordinan la actividad del sistema inmunitario) y sobre los linfocitos CD8 (que regulan las respuestas inmunitarias o destruyen activamente las células infectadas por el virus) en cada participante, así como las concentraciones y cocientes de dichos linfocitos entre sí. Acto seguido, interpretaron los resultados del estudio como indicadores del límite a partir del cual el sistema inmunitario de los sujetos había recobrado una funcionalidad “normal”.

El equipo de al-Harthi halló que, aunque los individuos que toman la TARGA suelen mostrar descensos sustanciales de la carga viral, su respuesta inmunitaria a menudo no se normaliza. En este estudio, la carga viral en plasma descendió espectacularmente en las primeras cuatro semanas de terapia, y cayó por debajo del límite de detección de 50 copias/ml en la mayoría de los participantes al llegar a la semana 16. Si bien el incremento medio de linfocitos CD4 fue notable, éste se limitó predominantemente a los linfocitos con memoria. El nivel de linfocitos CD4 no expuestos previamente sí aumentó, pero mucho más lentamente y en menor medida que los linfocitos con memoria. Esto es fundamental para la inmunidad funcional, porque los linfocitos CD4 con memoria poseen receptores únicamente para los antígenos extraños encontrados durante infecciones o vacunas del pasado. En contraste, los linfocitos

CD4 no expuestos responden a los antígenos que el sistema inmunitario no ha procesado previamente, tales como los de una nueva infección oportunista. Cuando los linfocitos CD4 no expuestos se activan y proliferan, crean una respuesta inmunitaria adquirida frente al nuevo patógeno. Por lo tanto, los CD4 no expuestos previamente son muy beneficiosos para quienes siguen una terapia antirretroviral.

También es importante que la TARGA favorezca la producción de linfocitos inmunitarios funcionales. Uno de los métodos para determinar la funcionalidad es el ensayo linfoproliferativo (ELP). El ELP mide la respuesta linfoproliferativa, es decir, la velocidad de multiplicación de los linfocitos T cuando están expuestos a ciertos patógenos. El grupo investigador de al-Harthi sometió a prueba las respuestas de los participantes ante *Candida* (un hongo semejante a la levadura que provoca candidiasis o afta oral), el citomegalovirus (CMV, un herpesvirus) y *Mycobacterium avium* (la bacteria que causa el complejo por *Mycobacterium avium*, o CMA). Uno de los 13 sujetos recuperó una respuesta a *Candida* que se mantuvo hasta la semana 48. Antes de comenzar el tratamiento, cinco de los 13 participantes mostraron respuesta a *Candida*, pero ésta descendió al llegar a la semana 48. Un sujeto recuperó la respuesta al CMV y otro la alcanzó durante un breve plazo. Las respuestas al CMV estaban presentes en seis sujetos antes de comenzar el tratamiento, pero para la semana 48 también habían desaparecido. Dos participantes recobraron la respuesta a *Mycobacterium* y un tercero la alcanzó durante un breve plazo; otros dos mantuvieron su respuesta inicial, mientras que el resto no mostró respuesta a *Mycobacterium* en el punto inicial.

Los autores sostienen que el momento de inicio de la TARGA en personas sin experiencia con antirretrovirales muestra una clara diferencia entre comenzar la terapia por

encima o por debajo de 500 linfocitos CD4/mm³. Centrándose con precisión en aspectos específicos del restablecimiento inmunitario (como el aumento de linfocitos CD4 funcionales), señalaron que “la intervención antes de que los linfocitos T CD4 descendieran por debajo de 500 linfocitos/mm³ es lo más beneficioso para los pacientes”. Los investigadores concluyeron que, aunque “las últimas pautas de tratamiento han recomendado iniciar la TARGA cuando se llega a 350 linfocitos/mm³ (...) el grado de recuperación inmunitaria, sólo sobre la base de la TARGA, es más elevado cuando los CD4 están por encima de 500 linfocitos/mm³”.

Personas sin experiencia terapéutica con más de 500 linfocitos CD4/mm³

Son escasos los estudios comparativos sobre el restablecimiento inmunitario en personas sin experiencia terapéutica que iniciaron la TARGA con más de 500 linfocitos CD4/mm³. En un estudio publicado en la edición del 5 de mayo de 2000 de la revista *AIDS*, al-Harthi y colegas valoraron la función inmunitaria en la primera etapa de la enfermedad por el VIH en 17 sujetos con una concentración media de CD4 de 550 linfocitos/mm³, que aumentó hasta una media de 800 linfocitos/mm³ a lo largo de las 48 semanas del estudio. Los marcadores principales de la activación de los linfocitos T (HLA-DR y CD38) y el marcador de la apoptosis CD95 descendieron significativamente. Los linfocitos con memoria CD4 aumentaron de una media de 323 a 386 linfocitos/mm³, pero lo más importante es que los CD4 no expuestos subieron aún más, de una media de 202 a 318 linfocitos/mm³.

Los investigadores evaluaron las respuestas linfoproliferativas de los participantes a los patógenos de la candidiasis y el tétanos. En el punto inicial, todos los pacientes mostraron respuesta a *Candida*, que se mantuvo durante las 48 semanas de estudio. En cuanto al tétanos, el 88% de los par-

ticipantes respondían al patógeno cuando comenzó el estudio, y la tasa ascendió hasta el 100%. Los autores concluyeron que “la supresión vírica en la primera etapa de la enfermedad podría dar lugar a un mejor restablecimiento inmunitario que en etapas más avanzadas, donde la mejor opción podría ser aplicar estrategias alternativas de reconstitución inmunitaria en conjunción con una potente supresión del VIH para restablecer la inmunidad cuando la enfermedad ya está avanzada”.

Rentabilidad del tratamiento precoz

Un estudio presentado durante la 1ª Conferencia Internacional del SIDA sobre Patogénesis y Tratamiento del VIH celebrada en el año 2001 señaló que el mayor gasto en medicamentos cuando se comienza pronto la terapia se contrarresta con el ahorro en atender a los pacientes enfermos más adelante. Los autores del estudio Teresa Kauf, PhD (de la Universidad de Duke University en Durham) y colegas evaluaron los gastos totales por el tratamiento de 768 sujetos VIH positivos sin experiencia con antirretrovirales, distribuidos en tres grupos, según su concentración de linfocitos CD4: menos de 350, entre 350-500 y más de 500 linfocitos/mm³. Tras ajustar los gastos al valor del dólar estadounidense en 1999 e incluir la variable de la esperanza de vida normal, determinaron que el precio total para toda la vida de la atención médica contra el VIH en cada grupo sería de \$185.442, \$163.246 y \$137.910, respectivamente.

Alrededor de la mesa

En septiembre de 2003 se celebró una mesa redonda científica en Atlanta organizada por GlaxoSmithKline “con el fin de reflexionar sobre los puntos temporales óptimos y los criterios adecuados para iniciar la TARGA en

LOS ESPECIALISTAS EN VIH GENERALMENTE COINCIDEN

LINFOCITOS CD4 FRENTE A CARGA VIRAL

en que la concentración de linfocitos CD4 de una persona, debería ser el primer factor de consideración para decidir la iniciación de un régimen de la TARGA y, si la respuesta es afirmativa, cuándo debería hacerse; la carga viral, en su opinión, juega un papel secundario. Sin embargo, una vez se empieza a tomar la TARGA, las prioridades de estos dos factores se invierten, y la carga viral pasa a ser más importante a la hora de determinar el éxito o fracaso de un tratamiento.

La prueba de carga viral es esencial para controlar la terapia anti-VIH, ya que es la única herramienta que indica claramente si los medicamentos antivirales funcionan correctamente, ya que cada uno de ellos (excepto los inhibidores de la entrada como T-20 [enfuvirtida, Fuzeon]) está diseñado para inhibir directamente la capacidad de reproducción del virus. Los cambios en el nivel de CD4, producto de los descensos o incrementos de la carga viral, sirven como indicadores secundarios.

Curiosamente, incluso las personas que tienen bien controlada la multiplicación vírica después de cierto tiempo con la TARGA pueden experimentar repuntes víricos ocasionales (ascensos poco bruscos y transitorios). Se considera que ha habido un repunte cuando la carga viral suprimida vuelve a subir por encima de 50 copias/ml y va seguida de otro resultado inferior a 50 copias/ml en la prueba siguiente. Varias circunstancias pueden ayudar a explicar los repuntes víricos, tales como las fluctuaciones a lo largo del tiempo en la concentración de los fármacos en sangre; la activación inmunitaria a causa de otras infecciones agudas y activas como la gripe o el herpes; la estimulación del sistema inmunológico después de aplicarse determinadas vacunas y los errores de laboratorio en la determinación de la carga viral. El control frecuente de la carga viral permite a los médicos distinguir entre estos repuntes ocasionales, que son bastante comunes, y la incapacidad de suprimir la multiplicación vírica con la TARGA.

pacientes con infección crónica y asintomática por el VIH". Los participantes revisaron casi todos los estudios importantes, centrándose principalmente en el HOPS, así como las pautas de los NIH. Se discutió mucho sobre la importancia de incluir el nivel nadir de linfocitos CD4 a la hora de decidir si debía iniciarse la terapia. Los médicos e investigadores de la mesa redonda presentaron sus argumentos a favor y en contra del tratamiento precoz en el debate.

La mesa redonda no fijó una postura firme en relación al debate de "tomarlo con calma" frente a "cuanto antes, mejor". Pero los participantes resaltaron la importancia de identificar factores concretos a la hora de determinar una estrategia de tratamiento del VIH. Estos factores podrían incluir la edad, afecciones comórbidas como la hepatitis C o las enfermedades cardiovasculares, la probabilidad de que la adherencia terapéutica sea deficiente, el consumo de

drogas recreativas, el embarazo y los horarios y necesidades del estilo de vida de cada persona.

Martin S. Hirsch, de la Harvard Medical School de Boston, sugirió con optimismo que los continuos desarrollos actuales podrían ayudar a aclarar si el tratamiento debería comenzar cuando los CD4 están en 200, 350, o más. "Los nuevos fármacos y los refinados enfoques terapéuticos continúan logrando mejoras en relación a la adherencia, el riesgo de fracaso terapéutico y los efectos secundarios. Es probable que, a medida que las terapias vayan ganando en potencia y tolerabilidad, el péndulo oscile hacia el inicio temprano de la terapia". Aunque los participantes consideraron las dos caras de la pregunta minuciosamente, el informe del presidente sobre la reunión parece sugerir con firmeza que el tratamiento en un punto relativamente inicial de la infección por el VIH merece siempre ser considerado como una opción seria.

Reticencia a iniciar la terapia

Para complicar aún más las cosas, algunas personas con el VIH deciden no tomar los medicamentos antirretrovirales a pesar de las recomendaciones actuales. Los motivos de que esto suceda son tan complejos como el propio curso de la enfermedad por el VIH.

Para algunos, la reticencia puede proceder de la desconexión entre la salud y vitalidad normales que sienten y el daño continuado que va causando la infección en el sistema inmunitario, aun cuando ese deterioro sí puede apreciarse en los análisis de laboratorio. A menudo, solamente la aparición de uno de los primeros síntomas asociados a la progresión de la enfermedad, como afta oral, fiebre persistente o inflamación de los nódulos linfáticos, los persuade de que es

necesario comenzar el tratamiento. Otra razón para negarse a seguir la terapia es el rechazo a embarcarse en un tratamiento para toda la vida, la aversión a los requisitos tan estrictos de la TARGA o a la medicina alopática (occidental) en general, o bien la negativa a tener presente la propia enfermedad. Los obstáculos culturales y las dificultades de acceso al tratamiento también pueden disuadir a algunos. En muchos casos, puede ser útil hablar con los profesionales médicos, familiares y amigos para resaltar las ventajas de la terapia antirretroviral y resolver los problemas de acceso o aceptación.

La posibilidad de experimentar cambios visibles en la apariencia física, o lipodistrofia, también lleva a algunos a rechazar la terapia anti-VIH. (Las complicaciones metabólicas vinculadas a la lipodistrofia, como la resistencia a la insulina y la elevación de los lípidos en sangre, no son visibles y pueden percibirse como menos amenazadoras a corto plazo). Aunque la acumulación y la pérdida de grasa no suelen crear riesgos graves para la salud, son muy aparentes a simple vista y pueden causar molestias o dolores físicos, así como problemas emocionales y sociales de considerable magnitud. Por ejemplo, la lipodistrofia puede hacer que la cara se vea hundida y angulosa, lo cual para muchos ofrece un signo evidente de su seroestado positivo. Esta afección parece estar relacionada con determinados fármacos, en particular con d4T (estavudina, Zerit). Algunas manifestaciones de acumulación de grasa van más allá de la preocupación por el aspecto físico. La acumulación de grasa dorsocervical (“joroba de búfalo”) puede provocar cefaleas y problemas para dormir o respirar. El aumento del tamaño de los pechos en las mujeres puede ser doloroso. Debido al cambio de imagen corporal, las personas con anomalías en la distribución de la grasa pueden sufrir depresión, aislamiento social, ansiedad y baja autoestima. La posibilidad de padecer alguna de estas afecciones es uno de los motivos más

citados para demorar el inicio del tratamiento.

Es esperanzador el que cada vez haya más estrategias terapéuticas frente al VIH y tratamientos específicos que pueden ayudar a prevenir o reducir al mínimo la lipodistrofia y cuyo uso se está extendiendo con rapidez. Las estrategias terapéuticas proponen cambiar a un IP, como el recientemente aprobado atazanavir (Reyataz), ya que esta clase no parece estar asociada a una incidencia elevada de lipodistrofia, o bien seguir un régimen de la TARGA basado en un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) como efavirenz (Sustiva) o nevirapina (Viramune), en lugar de un IP. Otra opción es sustituir los INTI, como el d4T, por otra clase menos asociada a la lipoatrofia. La práctica de ejercicio, tanto aeróbico como de fortalecimiento, puede mejorar la distribución de la grasa corporal, y también se recomienda prestar especial atención a la dieta.

Se están utilizando algunos tratamientos específicos para contrarrestar los cambios corporales, aunque no todos son igual de efectivos. Existe una preparación líquida con ácido poliláctico (Sculptra, New-Fill) que puede inyectarse por vía subcutánea bajo las mejillas para estimular la producción de colágeno y mejorar el aspecto de las mejillas hundidas. (Consulte la pág. 8 de la sección “Notas Breves” en este número y el artículo “New-Fill como tratamiento del desgaste facial” en la edición de Primavera de 2002 de *BETA en español*). Algunos medicamentos, como la hormona de crecimiento humana o los suplementos de testosterona, han mostrado cierta eficacia para reducir la acumulación de grasa y favorecer la formación de músculo. (Consulte el artículo “The Many Faces of Human Growth Hormone” en la edición de Invierno de 2003 de *BETA en inglés*). La liposucción ha demostrado también cierta eficacia para reducir o eliminar la joroba de búfalo y, en menor medida, para disminuir la acumulación de grasa en el abdomen y en los pechos.

La preocupación por las reacciones adversas, como estos cambios en la composición corporal, deben tomarse en serio cuando se debaten las ventajas de comenzar el tratamiento anti-VIH antes o después. Para las personas reacias a iniciar la terapia, es vital desarrollar una clara comprensión de los aspectos fundamentales: por un lado, la lipodistrofia—con o sin cambios corporales—no es inevitable para todos aquéllos que tomen la TARGA. La lipodistrofia puede deberse a otros factores como el envejecimiento o la propia infección por el VIH. Y por otra parte, las opciones y medidas terapéuticas pueden ayudar a muchas personas a evitar o limitar los problemas de alteraciones en la composición corporal.

Mirando hacia adelante

La dirección que tome el desarrollo de fármacos anti-VIH puede acabar imponiéndose ante el debate sobre si es mejor comenzar pronto la terapia o esperar un tiempo. En la actualidad se están evaluando en varios estudios clínicos algunos INNTI muy eficaces y que no provocan algunos de los efectos secundarios graves ni la resistencia cruzada de los medicamentos actuales de esta clase (la resistencia cruzada es la resistencia del virus a más de un fármaco o a toda una clase de fármacos). A diferencia de otros IP, el atazanavir parece ejercer un efecto mínimo sobre los lípidos, como el colesterol y los triglicéridos, aunque siguen sin conocerse los resultados a largo plazo y los efectos del refuerzo con ritonavir. Además, la tendencia en el desarrollo y la prescripción de antirretrovirales camina actualmente hacia la administración una vez al día y la simplificación de las opciones de tratamiento, lo cual puede influir favorablemente en los problemas de adherencia terapéutica. Varios medicamentos antirretrovirales, como efavirenz, atazanavir y tenofovir DF (Viread) ya están disponibles en formulaciones de una vez al día, y se espera que otros

LA EXPERIENCIA CANADA AL TRATAR OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

CONSIDERACIONES PRINCIPALES

como la diabetes, la artritis y las cardiopatías ofrece valiosas lecciones aplicables a las opciones terapéuticas para tratar el VIH. Una lección que puede obtenerse es la importancia de no esperar hasta que se hayan producido daños irreversibles para iniciar la terapia. Otra, es la naturaleza multifactorial de las decisiones terapéuticas más importantes. Dado que un solo factor raramente determina todo el curso de una enfermedad, las personas con el VIH deben considerar varios factores a la hora de decidir si comienzan o demoran el tratamiento:

Nivel de linfocitos CD4—no sólo el nivel actual sino también la tendencia en la tasa de descenso. Estado clínico—por ejemplo, si se muestran síntomas que indiquen la progresión de la enfermedad por el VIH o, en el caso de las mujeres, si están embarazadas.

Adherencia—la capacidad de tomar los medicamentos según lo prescrito y de adaptarse a las exigencias de un tratamiento de larga duración.

También sería aconsejable considerar cuánta experiencia tiene el médico en el tratamiento de otras personas con el VIH. Los estudios comparativos han revelado que los pacientes tratados por médicos con amplia experiencia en casos similares presentan desenlaces clínicos notablemente mejores. También es importante tener una relación de comunicación y confianza con el médico. Si no es así, lo mejor es cambiar de médico.

salgan al mercado en los próximos años.

Tomadas en conjunto, estas tendencias parecen sugerir que el tratamiento precoz puede convertirse de nuevo en el método terapéutico recomendado. Con regímenes más sencillos y fármacos que provoquen menos reacciones adversas graves a largo plazo, el inicio de la terapia cuando los linfocitos CD4 todavía son altos puede ayudar a conservar la inmunidad funcional, a reducir la preocupación por los efectos secundarios y a permitir una vida más larga y productiva para las personas con el VIH.

Steven McGuire (gstevenmcguire@aol.com) es escritor y consultor especializado en medicina, política pública e iniciativas sin ánimo de lucro, y reside en Chicago.

Extracto bibliográfico

Al-Harthi, L. and others. Evaluation of the impact of highly active antiretroviral therapy on immune recovery in antiretroviral naive patients. *HIV Medicine* 5(1):55–65. March 8, 2004. www.medscape.com/viewarticle/467766.

Al-Harthi, L. and others. Maximum suppression of HIV replication leads to restoration of HIV-specific responses

in early HIV disease. *AIDS* 14(7): 761–770. May 5, 2000.

Havir, D.V. and others. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *Journal of the American Medical Association* 286(2): 171–179. July 11, 2001.

Hirsch, M.S. and Sterritt, C. Early vs late initiation of antiretroviral therapy for HIV infection: a scientific round-table meeting. Atlanta. September 24–26, 2003. Medscape conference report. www.medscape.com/viewarticle/463372.

Kauf, T. and others. Cost-effectiveness of early versus late initiation of HAART. 1st International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires. July 8–11, 2001. Abstract 286.

Lange, C.G. and others. Nadir CD4 + T-cell count and numbers of CD28 + CD4 + T-lymphocytes predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 17(14): 2015–2023. September 26, 2003.

Palella, F. and others. Lower mortality in ambulatory HIV-infected patients who initiate antiretroviral therapy at higher CD4 + cell counts. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle. February 24–28, 2002. Abstract 13.

Sterling, T.R. and others. When to initiate highly active antiretroviral therapy (HAART): HIV disease progression according to CD4 + level at initiation of therapy among persons with durable virologic suppression. 9th CROI. Abstract 469-M.

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

Fecundidad, Concepción

Shari Margolese



El tema del VIH/SIDA, en cuanto a su relación con la fecundidad y la concepción, ha empezado a generar interés entre los investigadores especializados en biología y las ciencias del comportamiento social. Como resultado de ello, la mejor comprensión de las intenciones y los deseos de fecundidad de las personas VIH positivas junto con los nuevos conocimientos aplicados a las técnicas de fecundación, ahora ofrecen esperanzas a las parejas sin hijos.

y el VIH

El deseo de tener hijos

Existen muchas personas con el VIH que quieren tener hijos. Un estudio llamado “Deseos e intenciones de fecundidad en hombres y mujeres VIH positivos”, publicado en la edición de 2001 de la revista *Family Planning Perspectives*, concluyó que el 29% de las mujeres con el VIH y el 28% de los hombres VIH positivos heterosexuales o bisexuales que han recibido tratamiento médico en los EE.UU. deseaban tener hijos en el futuro. Sin embargo, aunque muchos hombres y mujeres con el VIH quieren hijos, los problemas de fecundidad y concepción pueden complicar la realización de este sueño. De hecho, de todos los que deseaban tener hijos en la muestra total de 1.421 personas mencionada, el 31% de las mujeres y el 41% de los hombres no esperaban llegar a tenerlos.

Fecundidad

Uno de los efectos del VIH/SIDA en las mujeres y en la sociedad en general es el cambio en los niveles de fecundidad, que en parte se deben a la alteración de los comportamientos. En estudios realizados en el África Subsahariana, la tasa de fecundidad ha descendido por seguir los comportamientos recomendados a través de los programas educativos contra el SIDA, tales como un mayor uso de preservativos, el retraso de la edad de inicio en las relaciones sexuales, tener más edad en la primera unión y mantener menos relaciones sexuales prematrimoniales. Dentro del mismo grupo de población, el descenso de la tasa de casamientos tras la muerte de una pareja afectada por el SIDA debido al estigma que soporta la pareja sobreviviente también puede disminuir la tasa de fecundidad.

Por otra parte, la modificación de las conductas en algunos casos puede aumentar la tasa de fecundidad. El número de parejas del África Subsahariana que se reconcilian después de una infidelidad marital ha aumentado; estas parejas tienden a seguir teniendo hijos. En sociedades con tasas de VIH/SIDA muy altas, algunas familias desean tener más hijos para asegurar la supervivencia de algunos, mientras que otras limitan la cantidad de hijos por miedo de dejarlos huérfanos si los padres mueren pronto. En los países donde el tratamiento contra el VIH/SIDA es de fácil acceso, la paternidad positiva va en aumento. El riesgo de contagio de madre a hijo es de tan solo el 2%, y los tratamientos existentes han prolongado la esperanza de vida de muchos padres potenciales con el VIH.

Los mecanismos biológicos también influyen en las tasas de fecundidad de las mujeres y los hombres VIH positivos. Las investigaciones han revelado que a las mujeres con el VIH les resulta más difícil procrear que a las mujeres VIH negativas. Las mujeres VIH positivas muestran una tasa de embarazo más baja y una tasa de abortos espontáneos y provocados más alta. El VIH/SIDA puede provocar esterilidad, aumentar la mortalidad fetal, reducir la producción de espermatozoides y, en ocasiones, disminuir la frecuencia de relaciones sexuales, factores que, en conjunto, contribuyen al descenso de la fecundidad.

Un análisis de tres estudios centrados en mujeres VIH positivas muestra algunos de los efectos de la infección por el VIH sobre el embarazo.

Amanda Ross (Instituto Tropical Suizo de Basilea) y colegas evaluaron un grupo de 191 mujeres (92 VIH positivas y 99 VIH negativas en el momento de la inscripción)

con edades comprendidas entre los 15 y los 49 años, residentes en el sudeste de Uganda entre 1990 y 2001, para tratar de comprender mejor la relación entre la progresión de la enfermedad por el VIH y la incidencia de embarazo. Entre las mujeres VIH positivas, las relaciones sexuales fueron haciéndose menos frecuentes a medida que avanzaba la enfermedad por el VIH. En su análisis, el equipo de Ross halló que “la fecundidad se reduce desde la primera etapa asintomática de la infección por el VIH, lo cual da lugar a una menor incidencia de embarazos declarados y a un aumento de pérdidas fetales. El mayor descenso de la fecundidad se observó tras la progresión al SIDA, momento en el que hubo una incidencia muy baja de embarazos declarados” (un embarazo declarado es el que alcanza la etapa de implantación y supervivencia de un embrión en la membrana uterina). Estos datos se publicaron en la edición del 26 de marzo de 2004 de la revista *AIDS*.

Otro estudio anterior sobre 412 mujeres VIH positivas residentes en París y el sudeste de Francia desde 1988 a 1993 y realizado por Isabelle De Vincenzi (Hospital Nacional de San Mauricio) y colegas, halló que la incidencia de embarazos descendió a menos de la mitad, pasando de 20,4 por 100 personas-años antes del diagnóstico de VIH a 7,9 por 100 personas-años tras el diagnóstico de VIH. (El concepto “persona-año” es un término abreviado utilizado por los epidemiólogos para hacer comparaciones). El estudio reveló además que la proporción de embarazos interrumpidos voluntariamente ascendió a más del doble, pasando del 29% al 63% tras el diagnóstico de VIH. El porcentaje de abortos espontáneos y embarazos ectópicos (fuera del útero) aumentó considerablemente, del 8,3% al 25,4% antes y después del diagnóstico de VIH, respectivamente. Además, la proporción de mujeres sexualmente inactivas aumentó cuatro veces, desde el 5% antes del diagnóstico hasta el 20% después del mismo. Estos datos se publicaron en la edición del 11 de marzo de 1997 de la revista *AIDS*.

Carla D’Ubaldo (Hospital Lazzaro Spallanzani de Roma) y colegas estudiaron un grupo de 272 mujeres procedentes de 12 ciudades italianas en los años 90, y descubrieron que el 63% de las mujeres con el VIH se habían sometido a un aborto voluntario, en contraste con una menor proporción (45%) de las mujeres VIH negativas. Estos datos se publicaron en la edición del 18 de junio de 1998 de la revista *AIDS*.

El papel del VIH

Existen pocos datos que sirvan para esclarecer el papel específico del VIH con respecto a la fecundidad. Los investigadores conjeturan que el virus no sólo desempeña una función directa en la reducción de la fecundidad entre las personas VIH positivas, sino que además ejerce un impacto indirecto sobre la conducta de las mujeres y los hombres con el VIH.

De forma directa, la infección por el VIH puede influir en la decisión de las mujeres de interrumpir voluntariamente su embarazo ante el temor de dejar huérfano a su hijo o transmitirle el VIH. El equipo de la Dra. D’Ubaldo ofreció varias teorías posibles que explicarían el mayor número de abortos espontáneos entre las mujeres VIH positivas. Una de ellas es que el VIH podría alterar la placenta al interferir en la transferencia de nutrientes esenciales hasta el feto, o que el virus provoque un desarrollo anómalo del embrión. Otra teoría es que puede haber una relación directa entre el VIH y el timo (una glándula) del feto, así como un mayor riesgo de infección debido a la falta de defensas por parte de la madre. En cuanto a los hombres VIH positivos, el VIH podría también influir en la producción de esperma sano.

De forma indirecta, las mujeres con el VIH pueden sufrir esterilidad debido a la coinfección con otra enfermedad de transmisión sexual. Las complicaciones causadas por el VIH, tales como el mayor riesgo de anomalías cervicouterinas, la menopausia precoz, la enfermedad inflamatoria pélvica (que puede provocar cicatrices en las trompas de Falopio) y el desgaste avanzado pueden contribuir también a la esterilidad en las mujeres.

Concepción

La concepción, o el momento de quedarse embarazada, es un tema de especial preocupación para las parejas serodiscordantes (aquellas en las que sólo un miembro de la pareja tiene la infección por el VIH). Se recomienda practicar relaciones sexuales con protección, lo cual suele evitar los embarazos. Sin embargo, las técnicas de reproducción asistida pueden ayudar a las parejas serodiscordantes a lograr un embarazo, al tiempo que reducen al mínimo el riesgo de contagiar el VIH al miembro no infectado.

Varias clínicas de fecundidad europeas, y también algunos centros estadounidenses, tienen experiencia tanto con técnicas de inseminación intrauterina (dentro del útero) como de fecundación in vitro (en una probeta) en parejas serodiscordantes capaces de evitar la seroconversión de las mujeres no infectadas. Para reducir el riesgo de contagio del VIH, el esperma debe aislarse del semen y “lavarse”. Este lavado del esperma se realiza en el laboratorio. Desafortunadamente, no es posible eliminar todas las partículas virales del esperma lavado, lo cual hace aún más controvertido este procedimiento. Sin embargo, los estudios centrados en el lavado de esperma demuestran que la tasa de seroconversión es baja, y que muchas parejas están dispuestas a correr ese riesgo para ser padres.

“Las parejas serodiscordantes [en cuanto al VIH] están buscando activamente técnicas de reproducción asistida y a menudo se plantean o practican actividades inseguras para lograr un embarazo. Es preciso abordar los problemas y preocupaciones específicos de estas parejas antes de iniciar un tratamiento de fecundidad”, concluyó el Dr. Jeffrey

Klein (Centro Médico Presbiteriano de Columbia en la ciudad de New York) y colegas en la edición de mayo de 2003 de la revista *Obstetrics and Gynecology*. Los investigadores descubrieron que algunas parejas serodiscordantes están dispuestas a llegar muy lejos, y en consecuencia a incurrir en grandes riesgos o gastos, para tener hijos.

Klein y su equipo encuestaron a cincuenta parejas serodiscordantes, interesadas en someterse a técnicas de reproducción asistida para evitar la transmisión del VIH, con el propósito de determinar sus actitudes sobre la familia. A propósito, se escogió a parejas en las que los hombres eran VIH positivos, de 26 a 51 años y asintomáticos. Las mujeres eran VIH negativas y tenían entre 24 y 45 años. Casi todas las parejas (44 de 50) estaban casadas o mantenían una relación estable desde hacía tiempo. Antes de inscribirse en el estudio, nueve de las 50 parejas habían concebido y tenido un hijo. El 8% de las parejas había practicado previamente coitos planificados (durante períodos fértiles y sin protección). Seis personas afirmaron que correrían el riesgo de infectarse con el VIH y proseguir con los coitos planificados si no tuvieran ninguna otra alternativa. El cuarenta y ocho por ciento declaró que preferiría la inseminación artificial con esperma de donante si no pudiera acceder a la reproducción asistida o ésta fracasara. El cuarenta y tres por ciento solicitaría la concepción póstuma (tras la muerte de la pareja) si hubiera esperma o embriones criopreservados (congelados) en caso de fallecimiento de su pareja. La mayoría de las parejas discutieron la posibilidad de la paternidad biológica de un solo miembro (90%) o de adoptar un niño (58%). Todas las parejas eran conscientes del riesgo de contagio del VIH a su pareja femenina, y el 92% comprendía que era posible que su hijo contrajera la enfermedad por el VIH.

La Dra. Jeanine Ohl (Centre d'AMP en Estrasburgo) y colegas publicaron sus observaciones sobre las técnicas de reproducción asistida para parejas serodiscordantes a lo largo de 18 meses, en la edición de junio de 2003 de la revista *Human Reproduction*. El equipo de Ohl concluyó que la tecnología de reproducción asistida, en particular la inyección de un óvulo con un solo espermatozoide (inyección intracitoplasmática de espermatozoides, o ICSI, por sus siglas en inglés), ofrecía a los hombres VIH positivos un medio seguro y altamente eficaz para ser padres. Entre 57 parejas serodiscordantes, 12 de las 39 en las que el hombre estaba infectado engendraron un total de 14 hijos. No se observó seroconversión en ninguna de las parejas de estos hombres VIH positivos. El método ICSI fue la técnica de reproducción asistida más eficaz, ya que produjo embarazos en el 49% de todos los embriones transferidos. La fecundación in vitro tuvo menos éxito, y ocho intentos de inseminación intrauterina (IUI, por sus siglas en inglés) no dieron lugar a ningún embarazo. De las diez mujeres VIH positivas tratadas, sólo una quedó embarazada; Ohl atribuyó esta tasa tan baja a una posible insuficiencia ovárica prematura (pérdida de la función ovárica en mujeres menores de 40 años).

Otras pruebas de resultados favorables con las técnicas de reproducción asistida se han presentado en la edición del 20 de agosto de 2003 de la revista *American Journal of Perinatology* en un artículo firmado por la Dra. Jane Cleary-Goldman y colegas (Centro Médico Presbiteriano de New York). En este estudio, 25 parejas serodiscordantes se sometieron a fecundación in vitro y transferencia embrionaria (FIV-TE) con ICSI. Durante esta intervención, se extraen óvulos maduros de los ovarios de la mujer y se fecundan con esperma lavado en un laboratorio. Los óvulos fecundados se transfieren otra vez al útero a la espera de que se produzca el embarazo. Los investigadores estudiaron los resultados en las mujeres VIH negativas tras la FIV-TE con ICSI desde el 1 de enero de 1997 al 1 de junio de 2002. Veintisiete embarazos fueron concebidos con éxito, dando lugar a 40 bebés (16 únicos, nueve pares de gemelos y dos pares de trillizos). La edad gestacional media (promedio) en el momento del parto fue de 37 semanas, y el peso medio al nacer fue de 2.646 g (cerca de 5,8 libras). Se realizaron cesáreas en el 70% de los partos. Se observaron partos prematuros (por debajo de 37 semanas) en siete embarazos, y peso bajo al nacer (por debajo de 2.500 g o 5,5 libras) en ocho embarazos. No se detectaron seroconversiones en el parto y todas las madres y sus hijos siguieron siendo VIH negativas tres meses después del parto.

Acceso

Las pautas para ofrecer tratamientos de fecundidad a la población VIH positiva varían mucho en las distintas partes del mundo. Varios países permiten seguir terapias de reproducción asistida a los hombres VIH positivos, pero pocos las permiten cuando es la mujer quien está infectada. En la edición de febrero de 2002 de la revista *Fertility and Sterility*, el Comité de Ética de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductora publicó nuevas pautas para tratar la esterilidad de las personas VIH positivas. Según el comité, los médicos que se dedican a la reproducción asistida no deben negarse a tratar a ninguna persona VIH positiva. Tanto desde una perspectiva ética como legal, los profesionales de la salud tienen la misma obligación de tratar a los pacientes VIH positivos que a cualquier otra persona aquejada de cualquier otra enfermedad crónica. Además, el comité recomienda que, cuando los centros médicos no dispongan de las técnicas e instalaciones necesarias para atender a personas VIH positivas, deben remitir a estos pacientes a otro centro que cuente con los recursos adecuados. Las pautas destacan también algunas técnicas aceptables para concebir hijos, tales como la inseminación artificial con esperma de la pareja si la mujer es VIH positiva, la inseminación artificial con técnicas de lavado de esperma y el análisis del esperma lavado si procede de un varón VIH positivo, y la fecundación in vitro, además de la ICSI.

Las parejas VIH positivas que necesiten tecnologías de reproducción asistida para tener hijos disponen de muy

limitadas opciones de acceso al tratamiento. Hasta hace poco tiempo, el Programa Especial de Reproducción Asistida (SPAR, por sus siglas en inglés), un programa ofrecido por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), sólo permitían la fecundación in vitro con espermia lavado. Este procedimiento es caro, ya que cuesta cerca de \$7.000 por cada ciclo de ovulación. En el año 2002, se actualizaron las recomendaciones para permitir la inseminación in utero (en el útero). Algunos otros países, como Francia y Canadá, pueden ofrecer lavado de espermia y otras técnicas en casos muy limitados a algunas parejas VIH positivas o serodiscordantes.

Conclusión

Las parejas VIH positivas no tienen por qué limitarse a los métodos de procreación convencionales. Existen otras alternativas para ser padres, tales como la adopción y la donación de espermia procedente de un donante conocido o de un banco de espermia. Aunque el estigma social sigue siendo un obstáculo para las personas que tratan de tener hijos mediante estos métodos, muchas lo han conseguido con éxito. Para aquellos que buscan formas menos convencionales de tener hijos, tales como los vientres de alquiler (cuando una mujer se queda embarazada con el hijo de otra pareja), existe poca información disponible sobre el caso concreto de las parejas VIH positivas. Sin embargo, es probable que sean aplicables las mismas normas a la hora de implantar tejido potencialmente infectado en una mujer VIH negativa.

A medida que aumentan las parejas VIH positivas que desean tener hijos, es probable que los servicios de fecundación vayan ampliándose para satisfacer sus necesidades. Y también es probable que sea necesario continuar con la defensa de intereses y la educación de la comunidad para asegurar tratamientos asequibles, rápidos y libres de estigmas sociales a todas las parejas que desean ser padres.

Shari Margolese es una mujer VIH positiva canadiense que defiende los intereses de las personas con el VIH. Recientemente se le ha concedido la Medalla del Jubileo de Oro de la Reina Elizabeth II, por los destacados servicios que ha prestado a su comunidad.

Extracto bibliográfico

Al-Khan, A. and others. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clinical Infectious Diseases* 36(2): 195–200. January 15, 2003.

Chen, J.L. and others. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Family Planning Perspectives* 33(4): 144–152. July 8, 2001.

Cleary-Goldman, J. and others. Obstetric outcomes of human immunodeficiency virus-1-serodiscordant couples following in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *American Journal of Perinatology* 20(6): 305–312. August 20, 2003.

De Vincenzi, I. and others. Pregnancy and contraception in a French cohort of HIV-infected women. SEROCO Study Group. *AIDS* 11(3): 333–338. March 1997.

D'Ubaldo, C. and others. Association between HIV-1 infection and miscarriage: a retrospective study. *AIDS* 12(9): 1087–1093. June 18, 1998.

¡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 paramayor información.

AID for AIDS — New York, NY

212-337-8043
aid4aids@aol.com

AIDS Empowerment Treatment International (AIDSETI)

202-473-6637
www.aidseti.org

AIDS Medical Relief for Cuba — New York, NY

212-594-7741
babaluaye@aol.com

AIDS Medicine Recycling Project — San Francisco, CA

415-285-0606
510-411-1256
hobi@humanist.org

African AIDS Network — San Francisco, CA

415-440-3722
lwildes@aidseti.org

Being ALIVE — West Hollywood, CA

310-289-2551
progvoldir@aol.com

International AIDS Empowerment — El Paso, TX

888-767-8474
skiproenthal@usa.com

Other Options Community Pharmacy

405-495-2732
otheroptions@earthlink.net

Whitman Walker Clinic — Washington, DC

202-745-6149
mrelf@wwc.org

United Trauma Relief (UTR) — Cambridge, MA

617-225-8365
630-369-2474
utr@mit.edu

¿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

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:

- ☺ Boehringer Ingelheim
- ☺ Bristol-Myers Squibb Pharma Co.
- ☺ GlaxoSmithKline
- ☺ Merck & Co., Inc.
- ☺ Roche

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