

Nuevos medicamentos contra el VIH



Traducida y adaptada al español por Luis David Merino

Nuevos medicamentos contra el VIH

En comparación con años anteriores, los avances en el campo de la investigación contra el virus VIH son escasos y muy espaciados entre sí. Sólo unos pocos de los medicamentos en fase de desarrollo bloquean la reproducción del VIH a través de nuevos mecanismos. La mayoría de los medicamentos contra el VIH experimentales son sencillamente versiones mejoradas de terapias ya existentes o nuevas variaciones de medicamentos disponibles en la actualidad. Estas terapias sólo ofrecerán posibles beneficios adicionales una simplificación en las dosis y una reducción de los efectos secundarios. Algunos alegarán que estos nuevos medicamentos serán efectivos contra los virus resistentes a los medicamentos contra el VIH basándose en las pruebas de laboratorio, pero queda por ver si serán de utilidad para las personas con virus altamente resistentes.

Este artículo repasa los nuevos medicamentos contra el VIH que son objeto de estudio en la actualidad o que lo van a ser pronto. También mencionamos las características de cada medicamento que lo distinguen o que lo igualan a medicamentos disponibles en la actualidad.

Nuevos inhibidores de proteasa

TIPRANAVIR

Se presentaron los resultados de un estudio para el tipranavir, un nuevo inhibidor de proteasa que está siendo desarrollado por *Boehringer Ingelheim*. Se ha generado un considerable interés en este producto debido a datos que sugieren que sigue siendo activo contra el VIH en casos en que este es resistente a otros inhibidores de proteasa. Uno de los estudios comparó una dosis de 1.200mg de tipranavir tomada dos veces al día, con una dosis ya fuese de 300mg o 1.200mg de tipranavir junto con 200mg de ritonavir, también dos veces al día. Se trataba tan solo de un estudio de 14 días y ninguno de los 31 voluntarios había seguido anteriormente una terapia contra el VIH. Al final del estudio se detectó un promedio en la reducción de la carga viral de unos 1.5 "log" (32 veces la cantidad inicial) entre los dos grupos que tomaron el tipranavir junto con el ritonavir y de aproximadamente 0.7 "log" (5 veces) entre aquellos que estaban tomando solamente el tipranavir. Entre los efectos secundarios se incluye diarrea entre los tres grupos y náuseas entre aquellos que tomaron la dosis más alta de la combinación tipranavir/ritonavir.

Un segundo estudio contó con 41 personas que previamente habían seguido múltiples regímenes, incluyendo inhibidores de proteasa, pero no los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa

(NNTRIs.) Inicialmente, los participantes siguieron un régimen de dos dosis diarias ya fuese en una combinación de 1.200mg tipranavir + 100mg ritonavir o bien en la combinación de 2.400mg tipranavir + 200mg ritonavir. También recibieron el NNRTI efavirenz (Sustiva) y un nuevo análogo de los nucleósidos inhibidor de transcriptasa inversa (NARTI). A lo largo del estudio se desarrolló una nueva fórmula de tipranavir y las personas en las dosis de 1.200mg y 2.400mg fueron cambiadas a dosis de, respectivamente, 500mg y 1.000mg. El horario de las dosis así como la dosis de ritonavir permanecieron iguales. Pasadas 48 semanas, 79% de aquellos en la dosis más baja de tipranavir presentaban cargas virales por debajo de las 400 copias/mL, mientras que 68% estaban por debajo de las 50 copias. En otras palabras, aquellos que estaban recibiendo la combinación con la dosis más baja presentaron reducciones más pronunciadas de la carga viral, un resultado sorprendente. Algunos investigadores especulan que esto se puede deber a una mala adherencia (cumplimiento del tratamiento según ha sido recetado) en el caso del régimen con la dosis más alta. Otra posible explicación es que la nueva formulación no sea tan estable o tan efectiva como se esperaba. Los efectos secundarios más frecuentes incluían diarrea, náuseas, dolor de cabeza, mareo, fatiga y sueños anormales.

Indice

Nuevos inhibidores de proteasa	
Tipranavir	1
Atazanavir	2
NNRTIs Nuevos	
Capravirina	3
TMC-125	3
Otros NNRTI nuevos	4
NARTIs y NtARTIs Nuevos	
Emtricitabina	4
DAPD	5
Inhibidores de fusión	
T-20	5
Otros Inhibidores de fusión	6
Inhibidores del factor celular	
Mycofenolato	7
HE-2000	7
En el horizonte	7-9
Comentario	10



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 1-800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Administrative Offices 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Nuevos medicamentos contra el VIH

	500mg TPV	1,250mg TPV	SQV/RTV
% <400 copias de ARN VIH	39%	55%	40%
% <50 copias de ARN VIH	22%	35%	30%

TPV = tipranavir; SQV = saquinavir; RTV = ritonavir

Terapia de segunda línea con tipranavir

Un estudio a pequeña escala muestra que el nuevo inhibidor de proteasa tipranavir funciona como parte de un régimen de segunda línea. Este estudio reclutó a 63 personas, quienes en su totalidad estaban experimentando repuntes de su carga viral con su régimen actual de inhibidores de proteasa. Los participantes con un promedio de carga viral de 32,000 copias de ARN del VIH y recuentos aproximados de 300 células CD4+ recibieron dos dosis diferentes de tipranavir y ritonavir (500mg de tipranavir + 100mg de ritonavir o 1,250mg de tipranavir + 100mg de ritonavir, todos tomados dos veces al día) o ritonavir + saquinavir (ambos tomados en dosis de 400 mg al día). Además, todos los participantes añadieron dos antirretrovirales análogos de los nucleósidos (NRTI). Los resultados después de 16 semanas, aunque no sean significativos estadísticamente, fueron:

Algo sorprendente fue que aunque las personas estaban experimentando repuntes en su carga viral, un buen número no desarrolló mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa al iniciar el estudio. Esto sugiere que la razón de la falla de los medicamentos en esos casos era probablemente una resistencia a los análogos de los nucleósidos que se estaban usando y no a los inhibidores de proteasa. No era de extrañar que quienes no tenían mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa fueron los que mejor respuesta tuvieron contra el VIH.

Debido al exceso de efectos secundarios que incluyen náuseas, diarrea y vómito, en futuros estudios no se va a seguir con las dosis más altas del tipranavir. En cambio, las dosis más bajas del tipranavir (500mg y 750mg) serán estudiadas en combinación con bien sea 100 o 200mg de ritonavir.

ATAZANAVIR

El Atazanavir es el integrante más nuevo de la clase de inhibidores de la proteasa. Se prevé que la FDA lo aprobará a principios de 2003, y actualmente está disponible en un programa grande de acceso ampliado. Hay dos diferencias principales entre el atazanavir y otros inhibidores de la proteasa. En primer lugar, está diseñado para tomarse una vez al día; esto facilita la creación de un régimen de administración diaria única que incluya un inhibidor de la proteasa. Quizás lo que es más importante es que se trata del primer inhibidor de la proteasa que no parece causar efectos potencialmente

perjudiciales en los niveles de colesterol. En estudios que comparan al atazanavir con el nelfinavir (Viracept) en una combinación del resto equivalente, con d4T (estavudina, Zerit) y 3TC (lamivudina, Epivir), el grupo que recibió el atazanavir no experimentó aumentos significativos en los niveles de colesterol o triglicéridos a lo largo de las 48 semanas de seguimiento. Además, parece ser al menos igual de eficaz que el nelfinavir para contener los niveles de VIH. Aunque generalmente se considera que el nelfinavir está entre los IP menos activos, se ha utilizado con frecuencia en estudios comparativos.

Otro importante estudio examinó si el cambio de otro inhibidor de proteasa a atazanavir tendría el efecto de invertir los aumentos de colesterol causados por los demás inhibidores de la proteasa. El estudio vigiló a 346 personas (217 hombres, 129 mujeres) que habían participado en el anterior estudio comparativo de atazanavir y nelfinavir. De las personas que habían usado nelfinavir, 63 se cambiaron a recibir 400mg de atazanavir (la más baja entre las dos dosis del atazanavir examinadas en el estudio anterior). Las personas que anteriormente estaban recibiendo 400mg de atazanavir pudieron cambiarse al régimen de 600mg (siempre una vez al día). Todos los voluntarios siguieron recibiendo d4T y 3TC.

Doce semanas después de que las 63 personas se cambiaron del nelfinavir al atazanavir, se volvieron a medir sus niveles de colesterol y a compararlos con los niveles anteriores. Obviamente, cambiar al atazanavir produjo el efecto deseado de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos, tal como se presenta en la tabla anterior. Esto indica que, al menos durante las primeras 12 semanas, cambiar a atazanavir tuvo un efecto positivo en el colesterol. Los voluntarios que siguieron tomando 400mg de atazanavir o se cambiaron al régimen de 600mg no experimentaron ningún cambio considerable en estos valores.

Se piensa que las variaciones en los niveles de colesterol están asociadas con los cambios físicos en el cuerpo, como por ejemplo la acumulación de grasa o la pérdida de grasa en la cara, los brazos y las piernas. Dichos cambios suelen recibir el nombre de lipodistrofia. Aunque algunas personas del grupo inicial que recibía nelfinavir

Niveles de colesterol con atazanavir

Parámetro medido en el laboratorio	Comparación con los valores anteriores al cambio de medicamento
Niveles de colesterol total	Reducción del 16%
Niveles de colesterol LDL (dañino)	Reducción del 21%
Niveles de triglicéridos	Reducción del 28%
Niveles de colesterol HDL (beneficioso)	Aumento del 5%
% con niveles "indeseables" de colesterol total	Reducción del 32% al 10%
% con niveles "indeseables" de colesterol LDL	Reducción del 55% al 22%

Nuevos medicamentos contra el VIH



comunicaron síntomas físicos de lipodistrofia, no se observó ningún cambio obvio o fácil de medir en los síntomas de las personas que se cambiaron a atazanavir. Esto indica que 12 semanas son un lapso demasiado corto para ver mejoras, que no hay mejoras, o que éstas se vieron retrasadas o impedidas por el uso continuo de d4T en todos los voluntarios del estudio.

A menos que surja algún efecto secundario imprevisto más adelante en el estudio del atazanavir, el medicamento parece representar un importante avance en el campo de los inhibidores de la proteasa. Sólo con el tiempo se sabrá si, a largo plazo, el cambio a atazanavir ayudará a corregir algunos de los problemas de redistribución de grasa experimentados por las personas que toman inhibidores de proteasa y medicamentos análogos de nucleósidos.

El programa de acceso ampliado a atazanavir es bastante liberal, ya que sólo requiere evidencia de fracaso con los inhibidores de la proteasa existentes o la presencia de problemas de redistribución de grasa. Para solicitar inscribirse en el programa, pida a su médico que llame 1-877-726-7327.

- Este nuevo inhibidor de la proteasa, diseñado para tomarse una vez al día, probablemente será aprobado por la FDA a mediados de 2003. Hasta el momento parece ser al menos igual de potente que el nelfinavir cuando se usa en combinaciones parecidas.
- Parece tener un efecto mucho menor sobre los niveles de colesterol y triglicéridos que otros inhibidores de proteasa, lo cual probablemente reduce los riesgos de redistribución de grasa, problemas relacionados con el colesterol (incluyendo afecciones del hígado) que se han observado con otros medicamentos de esta clase.
- En la actualidad está disponible a través de un programa de acceso ampliado a cualquier persona que no haya tenido buenos resultados con otros inhibidores de proteasa o que esté experimentando efectos secundarios relacionados con el colesterol.

Nuevos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)

CAPRAVIRINA

El futuro del nuevo NNRTI capravirina se encuentra en el aire. Estudios de laboratorio que sugieren efectos secundarios a largo plazo en algunos animales han provocado la suspensión temporal de futuros estudios con este medicamento. En algunos animales que estaban recibiendo una dosis elevada del medicamento, se detectó una inflamación de

los vasos sanguíneos (vasculitis). Este efecto no se ha observado en ninguno de los estudios de la capravirina con seres humanos.

Se han publicado los resultados preliminares de un estudio de la capravirina con personas que estaban experimentando aumentos en la carga viral mientras seguían un régimen basado en un NNRTI. Los 61 participantes tenían una carga viral promedio de unas 10.000 copias del ARN VIH y un recuento de células CD4+ de alrededor de 300 al iniciar el estudio. Ninguno de ellos había usado anteriormente un inhibidor de proteasa. Todos los voluntarios recibieron nelfinavir (*Viracept*) además de dos nuevos medicamentos nucleósidos y dosis de 1.400 miligramos o 2.100 miligramos de capravirina dos veces al día, o bien un placebo. Pasadas 16 semanas existía muy poca diferencia en el rango de las respuestas entre los tres grupos; entre el 60 y el 75% de los participantes tenían cargas virales por debajo de las 400 copias de ARN VIH. Sin embargo, quienes estaban tomando capravirina experimentaron más efectos secundarios (diarrea), especialmente aquellos que estaban recibiendo la dosis más elevada. Si nos basamos en este estudio a pequeña escala y corto plazo, es difícil determinar en qué medida está contribuyendo la capravirina, si es que está contribuyendo, a la respuesta general contra el VIH.

Este estudio sirvió para demostrar que hay muchas posibilidades de que se produzcan interacciones entre medicamentos al combinar distintos NNRTI, además de aumentar el riesgo de experimentar efectos secundarios. Hasta el momento, no se ha podido demostrar que haya una mejora en la eficacia. Las personas que decidan considerar esta terapia combinatoria deben ser observadas muy de cerca.

TMC-125

Los resultados preliminares muestran que el TMC-125, un nuevo inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), muestra actividad potente contra el VIH. Anteriormente habíamos comunicado resultados sobre un medicamento relacionado, el TMC-120, que también había demostrado una potente actividad. Tibotec-Virco, el fabricante de ambos medicamentos ha decidido dar prioridad a una mayor investigación sobre el TMC-125. No se continuará el desarrollo del TMC-120. En el estudio participaron 18 personas, ninguna de las cuales había tomado terapia contra el VIH anteriormente. Doce recibieron 900 mg de TMC-125 dos veces al día durante siete días, mientras que seis recibieron un placebo. Al cabo de siete días de terapia, las personas que tomaban TMC-125 mostraron una disminución media de la carga viral equivalente a unas 2 unidades logarítmicas (99%) y, en promedio, un aumento de 100 en el recuento de células CD4+.

Está proyectado realizar estudios más grandes con TMC-125 para principios de 2002, incluyendo un estudio para personas que han tomado las tres clases de medicamentos contra el VIH (inhibidores de la proteasa, NNRTI y medicamentos análogos de nucleósidos o



Nuevos medicamentos contra el VIH

NRTI). Entre otros medicamentos aprobados que pertenecen a la misma clase de NNRTI se encuentran la nevirapina (Viramune), la delavirdina (Rescriptor) y el efavirenz (Sustiva). Para obtener más información sobre estas clases de medicamentos, llame a Project Inform o visite el sitio web y busque el documento *Estrategias de tratamiento contra el VIH*.

OTROS NNRTI NUEVOS

Hay muchos otros medicamentos NNRTI en fase temprana de desarrollo. Según los fabricantes de estos productos parece ser que como mínimo actúan de alguna forma contra los virus resistentes a los NNRTI aprobados, según investigaciones de laboratorio. Entre éstos se encuentran: el AG1549 de *Agouron Pharmaceuticals*, PNU142721 de *Pharmacia and Upjohn*, Calanolide A de *MediChem Sarawak* y DPC961 de *Dupont Pharmaceuticals*. Con el tiempo se verá si sus afirmaciones sobre la efectividad de estos productos son ciertas.

Nuevos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NARTI) e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (NtARTI)

EMTRICITABINA (FTC, COVIRACIL)

La emtricitabina es un nuevo medicamento, considerado similar al 3TC. El desarrollo del medicamento ha sido desesperantemente lento, pero finalmente ha llegado a su conclusión. La compañía que fabrica el FTC, Triangle Pharmaceuticals, ha presentado datos a la FDA en busca de la autorización acelerada del medicamento.

Aunque el FTC no despierta demasiado entusiasmo por el hecho de que se parece tanto al 3TC, tanto las autoridades normativas como los defensores deben considerar al medicamento con imparcialidad. La característica que lo distingue claramente del 3TC es que está diseñado para tomarse una vez al día, lo cual lo hace atractivo para muchas personas. Si para el resto el FTC resulta ser una copia equivalente al 3TC, no está claro que amerite la autorización acelerada o el acceso ampliado. Triangle afirma que existen otras diferencias importantes entre el FTC y el 3TC, las cuales justifican un mayor interés del que se ha prestado al medicamento.

En los estudios más antiguos, las personas que recibieron FTC como terapia con agente único (monoterapia) durante 2 semanas lograron en promedio reducir su carga viral en 2 unidades logarítmicas ("log"). Aunque este hallazgo proviene de un estudio pequeño y no controlado, sigue siendo digno de atención, comparable con cualquier inhibidor de la proteasa y aparentemente algo superior al 3TC. En estudios de laboratorio se ha concluido que el medicamento es entre 4 y 10 veces más potente (en peso) que el 3TC y, lo que es más importante, que retarda el desarrollo de resistencia respecto al 3TC. El rápido desarrollo de resistencia es el "talón de Aquiles" del 3TC.

Un estudio sobre el FTC presentado en la conferencia en Barcelona examinó las experiencias de 468 personas que recibieron tratamiento por primera vez, con FTC o 3TC combinado con d4T y nevirapina (Viramune) o efavirenz (Sustiva). El criterio principal de evaluación del estudio fue el fracaso del tratamiento antirretroviral, definido como la imposibilidad de reducir la carga viral por debajo de 400 copias o el regreso a una carga viral superior a 400 copias. Los dos grupos mostraban niveles similares de fracaso al tratamiento antirretroviral. El beneficio principal que se observó para el FTC fue que un menor número de personas en quienes había fracasado el tratamiento antirretroviral mientras tomaban el medicamento, desarrollaron resistencia al FTC, en comparación con los que tomaban 3TC y que se volvieron resistentes a ese medicamento. Esto sugiere que un mayor número de los fracasos puede atribuirse a los demás medicamentos de la combinación, y que la probabilidad de que el FTC induzca la resistencia es menor. No se sabe con certeza si esta diferencia tuvo relevancia estadística, ni tampoco está claro si esto importe mucho ya que el índice de fracaso general de los dos regímenes de tratamiento fue el mismo.

En dos estudios bien controlados en los que se comparó al FTC con el 3TC, los investigadores concluyeron que el medicamento es equivalente al 3TC en cuanto a su eficacia contra el VIH.

A finales de septiembre de 2002, el fabricante anunció resultados intermedios de un nuevo estudio que comparó una combinación de FTC, efavirenz (Sustiva) y ddI-EC (Videx EC) tomada una vez al día, con efavirenz y ddI-EC una vez al día y d4T (Zerit) dos veces diarias. Está previsto que el estudio, que incluye a 571 personas (85% del sexo masculino), dure 52 semanas, pero el análisis inicial examinó una

mezcla de los datos a las 24 y 52 semanas acumulados hasta la fecha.

Según el fabricante, el estudio demostró que el FTC "produjo mejores resultados que una atención médica estándar

Resultados obtenidos con emtricitabina

	% <50 copias de ARN del VIH (datos de 24 semanas)	Probabilidad de recaída viral (datos de 52 semanas)	Aumento medio de CD4+	% con toxicidad limitante del tratamiento
ddI-EC + EFV + FTC una vez al día	81	4.7	152 células	6.7%
ddI-EC + EFV una vez al día + d4T dos veces al día	70	14.1	117 células	13.9%

EFV = efavirenz ddI-EC = ddI con cubierta entérica

Nuevos medicamentos contra el VIH



sumamente eficaz”, refiriéndose al grupo que recibió la combinación de efavirenz además de ddI y d4T. Aunque los datos respaldan la opinión de que el FTC formó parte de la combinación más efectiva, la declaración de la empresa carece de sentido dada la nueva información sobre los problemas que surgen con el uso combinado de ddI y d4T. En consecuencia, la combinación de ddI y d4T no se considera “sumamente eficaz” y definitivamente no es “atención médica estándar”. Aunque tal vez sea cierto que los problemas con la combinación ddI/d4T no se conocieran con certeza para el momento en que diseñó el estudio, los investigadores de la empresa disponían de la información antes de describir los resultados de su nuevo estudio. Como mínimo deberían haber procedido con más cautela al promocionar estos nuevos datos.

El panorama general parece indicar que el FTC está mejor comprobado en el uso una vez diaria, y que tal vez retarde el desarrollo de resistencia respecto al 3TC (aunque los índices de fracaso de las combinaciones que incorporan el medicamento son los mismos que en la administración de 3TC). Hace falta llevar a cabo estudios más grandes o más prolongados para poder determinar si el FTC ofrece alguna ventaja práctica con respecto al 3TC. El que toda esta información, analizada en conjunto, justifique una posición especial para el FTC o la aceleración del acceso ampliado, es una decisión que recaerá en la FDA.

Gilead Sciences (fabricante de tenofovir) anunció que había adquirido Triangle Pharmaceuticals (fabricante de FTC); Gilead anunció asimismo que tiene intenciones de crear una nueva formulación del tenofovir que incluye FTC y tenofovir en una misma pastilla.

RESUMEN AL EMTRICITABINA

- Este NARTI parece actuar de forma similar al 3TC (lamivudina, Epivir), pero requiere sólo una dosis al día y tal vez sea menos probable que induzca resistencia.
- Es necesario llevar a cabo más estudios para identificar el verdadero valor y el papel del FTC.

DAPD

Los resultados iniciales de un pequeño estudio de un nuevo medicamento análogo de los nucleósidos, DAPD, de *Triangle Pharmaceuticals* mostraron una prometedora actividad antiviral. El estudio que se está llevando a cabo en la actualidad comparó cuatro dosis distintas, todas ellas tomadas dos veces al día: 25mg, 100mg, 200mg y 300mg.

Los voluntarios no habían seguido ninguna terapia contra el VIH con anterioridad y tenían un promedio de cargas virales de 10,000 copias de ARN VIH y recuentos de células CD4+ de 300 a 400 al comienzo

del estudio. Al cabo de dos semanas de tomar sólo DAPD, las personas que tomaron la dosis más alta tuvieron la mejor respuesta (aproximadamente un log y medio o una reducción de 32 veces la cantidad inicial de carga viral). Se estudiarán dosis mayores, inclusive tomando el medicamento una vez al día.

Nuevos objetivos

T-20 (ENFUVIRTIDA, FUZEON)

Ya que la enfuvirtida es el primer medicamento de una clase completamente nueva, es de gran interés para las personas que han desarrollado resistencia a todas o a la mayoría de las demás clases de medicamentos. Como es de esperar, la enfuvirtida funciona mejor cuando se combina con dos o más medicamentos que todavía surten efecto, aunque se ha demostrado que puede ayudar incluso a personas que ya son resistentes a la mayoría de las demás terapias contra el VIH. La principal limitación de la enfuvirtida es que no puede administrarse en pastillas, y por lo tanto debe tomarse por inyección dos veces al día. El uso correcto del medicamento es complicado, ya que viene en forma de un polvo que requiere ser mezclado con agua estéril y luego inyectarse. El principal efecto secundario de la enfuvirtida es una reacción en la zona de la inyección, que afecta a prácticamente todas las personas que lo toman (aunque no al punto de impedirles usar el medicamento). A medida que va haciéndose más fácil conseguir el medicamento, el fabricante está ofreciendo sesiones de capacitación a los médicos en todo el país. El actual programa de acceso ampliado a la enfuvirtida requiere que los médicos hayan recibido capacitación antes del envío del medicamento. Es probable que se requiera algún tipo de capacitación cuando la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) apruebe el uso de este medicamento.

En los principales estudios presentados a la FDA, la enfuvirtida se administró a personas que ya habían desarrollado resistencia a las tres clases de medicamentos y que necesitaban de una terapia de “salvamento”. En Barcelona, los investigadores informaron sobre dos estudios de este tipo denominados Toro 1 y Toro 2. Todos los voluntarios recibieron un régimen “optimizado” que incluía entre cinco y ocho medicamentos contra el VIH, y la mitad de los participantes recibieron también enfuvirtida. El “régimen optimizado” se diseñó individualmente para cada persona, sobre la base de evaluaciones expertas de pruebas de resistencia y antecedentes de los medicamentos contra el VIH que habían tomado. Los defensores de los pacientes acogieron con entusiasmo el diseño del estudio porque se aproximó en gran medida a las elecciones que en la vida real deben enfrentar las personas con enfermedad avanzada.

El principal efecto secundario observado en ambos estudios fue la presencia de reacciones en el sitio de la inyección, que de una forma u otra afectaron a casi el 98% de los voluntarios que participaron en



Nuevos medicamentos contra el VIH

Toro 1: Resultados a las 24 semanas

	% < 400 copias de ARN del VIH	% < 50 copias de ARN del VIH	Cambio en el ARN del VIH	Cambio en los recuentos de células CD4+
R. O. solo	16	7	-0.76 logs	+32
R. O. + T-20	37	20	-1.7 logs	+76

490 personas (R. O. = Régimen optimizado)
Los voluntarios habían usado previamente un promedio de 12 medicamentos distintos.

Toro 2: Resultados a las 24 semanas

	% < 400 copias de ARN del VIH	% < 50 copias de ARN del VIH	Cambio en el ARN del VIH	Cambio en los recuentos de células CD4+
R. O. solo	14	5	-0.65 logs	+38
R. O. + T-20	28	12	-1.43 logs	+65

504 personas (R. O. = Régimen optimizado)
Los voluntarios habían usado previamente un promedio de 11 medicamentos distintos. El estudio continuará por 48 semanas.

el estudio. Sin embargo, no todas las reacciones fueron graves. A pesar de ser sumamente desagradables, estas reacciones motivaron sólo a un pequeño número de personas a abandonar el estudio. El estudio recalcó la importancia de una cuidadosa capacitación tanto de los médicos como de los usuarios, para reducir a un mínimo las reacciones y aprovechar al máximo los beneficios del medicamento.

Aunque los resultados de Toro 1 y Toro 2 difieren ligeramente entre sí, el panorama básico es el mismo. En ambos estudios, a los voluntarios que recibieron enfuvirtide además de un régimen optimizado les fue mucho mejor que a los que sólo recibieron el régimen optimizado. Para muchas personas, si no la mayoría, el medicamento representó muy probablemente la única terapia contra el VIH efectiva de la combinación. Aun así, los resultados son impresionantes, considerando el reto que plantean estas situaciones de "salvamento". Hay que reconocer que la enfuvirtida representa un importante avance en el tratamiento de enfermedad por VIH avanzada.

Una de las mayores preocupaciones respecto al uso de la enfuvirtida será probablemente su costo. Nunca antes se había fabricado un fármaco de este tipo en grandes cantidades, ni siquiera las materias primas usadas en su elaboración. Aunque todavía no se ha anunciado su precio, existen temores generalizados de que su costo superará al de cualquier otro medicamento contra el VIH. Esto podría acarrear serias consecuencias para los programas que proporcionan medicamentos a personas con VIH, los cuales enfrentan ya grandes dificultades. Es casi seguro que el elevado precio previsto limitará el uso del medicamento sólo a las personas para quienes han fracasado las demás alternativas.

Actualmente ya está en práctica un pequeño programa de acceso ampliado a la enfuvirtida, disponible para las personas a quienes no les han dado resultado las terapias anteriores. El programa proporcionará medicamento sólo a unas 600 personas en EE.UU. Para inscribirse, los médicos deben llenar un formulario de solicitud por

Internet y, si los aceptan, tendrán la obligación de participar en la capacitación mencionada más arriba. Aunque todos los cupos disponibles actualmente en el programa se agotaron rápidamente, es posible que se abran más puestos si la provisión de medicamento aumenta. Además, no todas las personas admitidas al programa llegan a usar el medicamento. Por lo tanto, es posible que haya disponibilidad de algunos cupos entre octubre de 2002 y la fecha prevista de aprobación, a mediados de marzo de 2003. En www.T20EAP.com todavía se aceptan solicitudes para el acceso.

El tamaño reducido del programa también podría representar una advertencia de que la empresa no será capaz de satisfacer la demanda inicial del medicamento una vez que sea aprobado. Si es así, es probable que lancen el medicamento gradualmente por etapas, dando prioridad primero a las personas que tienen la enfermedad más avanzada.

RESUMEN AL T-20

- La enfuvirtida es un medicamento inyectable contra el VIH, que probablemente será aprobado por la FDA en marzo de 2003 para personas que han desarrollado resistencia a múltiples medicamentos en otros tratamientos contra el VIH.
- Aparentemente no es peligroso, siendo su principal efecto secundario una serie de reacciones en el sitio de la inyección.
- La enfuvirtida parece ser efectiva y útil en personas para les han fracasado otras terapias, ofreciéndoles una nueva opción.
- Ya que se trata de una terapia inyectable, puede resultar difícil de usar y requiere que tanto los médicos como los pacientes reciban capacitación para administrar el medicamento a fin de sacar el máximo provecho y reducir al mínimo los efectos indeseables.

OTROS INHIBIDORES DE FUSIÓN

Trimeris empezó recientemente estudios con un segundo inhibidor de fusión, el T-1249. En estudios de laboratorio, el T-1249 se sigue mostrando sensible a virus que han desarrollado resistencia al T-20. Los resultados preliminares de un estudio reducido indican que este medicamento despliega una actividad contra el VIH; sin embargo se presentaron también un número considerable de efectos secundarios que iban de leves a moderados.

Nuevos medicamentos contra el VIH



Setenta y dos personas con una carga viral promedio de unas 100.000 copias del ARN VIH y un recuento de células CD4+ de 100 participaron en el estudio. Casi todos los voluntarios habían seguido previamente terapias contra el VIH. Se llevaron a cabo estudios con seis dosis diferentes, que iban desde 6.25mg una vez al día hasta 25mg dos veces al día, todas administradas por inyección subcutánea. Los voluntarios que recibieron la dosis más elevada mostraron en promedio una reducción en la carga viral de 1.3 log (20 veces) después de 14 días con el medicamento. Entre los efectos secundarios figuran una reacción en el sitio de la inyección (sobre todo dolor o enrojecimiento de la piel), dolor de cabeza y mareos. Se observaron también dos efectos secundarios graves: una reacción de hipersensibilidad al medicamento y neutrofenia (una reducción de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos que el organismo emplea para combatir las infecciones.)

Otros inhibidores de fusión en fase de desarrollo son el PRO 542 de *Progenics* y el FP-21399 de *Lexigen Pharmaceuticals*. Las expectativas de desarrollo de este último medicamento no son muy claras, porque la compañía se quedó sin dinero.

Inhibidores del factor celular

MICOFENOLATO (CELLCEPT)

El micofenolato es un medicamento que requiere receta médica que puede mejorar la acción contra el VIH del abacavir (Ziagen). La mayoría de los datos hasta el momento provienen de estudios de laboratorio publicados por David Margolis y Robert Redfield del *Institute for Human Virology* (dirigido por Robert Gallo). El equipo ha empezado a realizar estudios humanos.

El micofenolato se usa normalmente para prevenir el rechazo en los trasplantes de riñón. Este producto suprime la producción de guanosina, un elemento esencial para bloquear la producción de ADN y la reproducción del VIH. Los investigadores pensaron que el medicamento sería más efectivo combinado con un antiviral que produjera “falsos bloques estructurales”, parecidos a la guanosina. Por ello pensaron en el abacavir, que imita a la guanosina.

Este modelo es similar a lo que ocurre cuando se combinan hidroxiurea y ddI, aunque los estudios sugieren que el micofenolato y el abacavir combinados son más potentes y menos tóxicos. Lo más importante es que los estudios de laboratorio demuestran que la combinación es sumamente activa contra los virus resistentes al abacavir.

Una pregunta clave es si la combinación añade una toxicidad inaceptable o deterioro inmunológico, lo cual a veces se da con la hidroxiurea y el ddI combinados. Datos derivados de investigaciones de laboratorio demuestran que el micofenolato se puede administrar en dosis de dos a diez veces más bajas de las que se emplean en una aplicación normal, manteniendo aún niveles elevados de efectos contra el VIH.

Estas observaciones se tienen que confirmar en estudios humanos, el primero de los cuales ya comenzó. La sencilla combinación de dos medicamentos se empezó a administrar a pacientes en una fase avanzada a quienes—les fallaron todas las demás terapias. La dosis empleada es de 250mg de micofenolato dos veces al día, con la dosis estándar de abacavir. La dosis actual de micofenolato se decidió básicamente porque resultaba práctica con la dosis y en el futuro se pueden probar dosis más bajas.

Es demasiado pronto para recomendarlo para su uso corriente, pero se basa en un modelo probado y es posible que sea un mejor tratamiento que la hidroxiurea y el ddI combinados. El micofenolato también actúa contra el virus de la hepatitis C y debería combinarse bien con la ribavirina, que se usa actualmente para tratar la hepatitis C. El micofenolato no debería usarse con el AZT o el d4T, ya que posiblemente afectaría negativamente la potencia de estos medicamentos.

HE-2000

Hollis Eden inició recientemente estudios con sujetos humanos con el HE-2000. No se ha confirmado exactamente cómo evita la reproducción del VIH, pero la hipótesis actual de la compañía es que el HE-2000 priva al VIH de sus proteínas esenciales. En estudios de laboratorio, se dice que este medicamento demostró ser activo contra otros muchos virus. La legitimidad de la droga hasta el momento se basa en un pequeño estudio, no controlado, con chimpancés a los que se administró HE-2000. Se reportó que estos chimpancés vivieron más de lo que cabría haber esperado debido a su infección por VIH.

En el horizonte

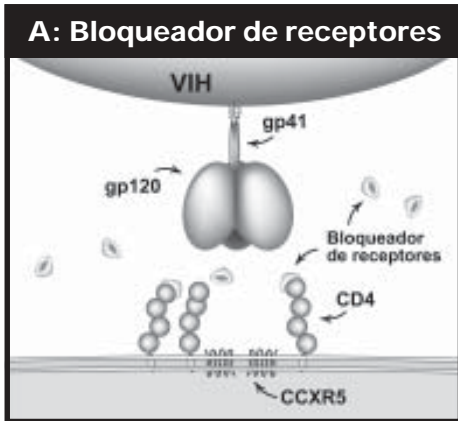
En las reuniones de Barcelona se habló de una diversidad de medicamentos novedosos y muy interesantes. Dos de ellos—los inhibidores de entrada y los inhibidores de la integrasa—representan nuevas clases de terapia, mientras que otros buscan ofrecer mejoras respecto a los medicamentos pertenecientes a clases ya existentes. Ambos tipos de medicamentos son avances prometedores.

INHIBIDORES DE ENTRADA

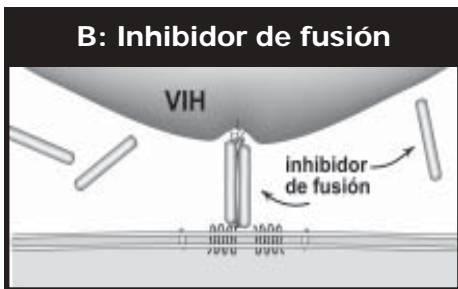
Una de las nuevas clases de medicamentos es un subconjunto de la clase denominada “inhibidores de entrada”. El medicamento enfuvirtida (T-20) es, a su vez, un subconjunto de los inhibidores de entrada conocido como “inhibidores de fusión”. Un inhibidor de fusión bloquea la actividad del VIH en el punto en que el virus envía un proyectil, considerado semejante a un diminuto arpón que ancla el VIH a una célula T CD4+. El virus penetra a través de esta ancla hasta que logra el contacto directo con la célula. Una vez que esto sucede, el virus introduce su material genético en la célula.



Nuevos medicamentos contra el VIH



Los bloqueadores de receptores funcionan en el paso que precede a los inhibidores (B). Antes de que pueda “lanzar su arpón” y fusionarse con la célula, un virus debe encontrar y “acoplarse” a la célula correspondiente. En este paso el virus se aproxima lo suficiente como para disparar el “arpón” del paso de fusión; para lograrlo produce proteínas que se entrelazan con otras proteínas (denominadas “receptores”) presentes en la superficie de la célula. El virus pasa por alto las células que carecen de los receptores necesarios.



Por muchos años, los investigadores sabían que el VIH usaba un receptor denominado CD4 para encontrar y acoplarse con las células que infectaba, aunque los datos de laboratorio sugerían desde hace tiempo que el receptor CD4 solo no bastaba para explicar todos los aspectos de la interacción entre el virus y la célula. A mediados de 1996, Robert Gallo y sus colaboradores publicaron un hallazgo clave que demostró cómo se podía reprimir el VIH mediante diversas sustancias químicas conocidas como quimiocinas, presentes en forma natural en el sistema inmunológico. En un plazo de meses, otros investigadores, en particular Edward Berger y colaboradores de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health), demostraron que estas sustancias afectaban la actividad del virus porque había receptores para quimiocinas en las células que habían contraído la infección por VIH. La presencia de estas sustancias bloqueaba al VIH, impidiéndole interactuar con esos receptores e infectar a la célula. El primero de estos “correceptores” en ser identificado se denomina CCR5. Pronto se identificó un segundo correceptor, CXCR4 (denominado también fusina), el cual se asoció a un tipo de VIH que

Otro subconjunto de inhibidores de entrada, denominado bloqueador de receptores (A), es similar a los inhibidores de fusión desde el punto de vista conceptual, pero tiene sus propias características.

se considera más destructivo de las células T y que generalmente se observa sólo en casos de enfermedad avanzada o de progresión rápida. Desde entonces se han identificado otros correceptores, incluyendo el CR7, aunque su importancia está menos clara. La mayoría de la actividad de conexión entre el VIH y las células infectadas, sin embargo, fue explicada por las interacciones con los receptores CD4, CCR5 y CXCR4. (Para más información sobre los correceptores del VIH, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform.) Como resultaba lógico pensar que bloquear a los receptores más comunes ayudaría a retardar la actividad del VIH, se desató una carrera para encontrar los medicamentos que lo lograrán. Esta búsqueda está empezando a dar frutos.

Aunque todos estos medicamentos funcionan impidiendo la entrada del virus en la célula, lo hacen por distintos mecanismos.

El inhibidor de entrada/bloqueador de receptores que se ha estudiado más a fondo es el SCH-C, o Schering C (fabricado por Schering Plough). El SCH-C funciona bloqueando el receptor CCR5. Actualmente, el medicamento se encuentra en la fase 1 de un estudio en el cual se está administrando durante 10 días como agente terapéutico único (monoterapia) con variación de dosis. El estudio se está llevando a cabo en Francia y Estados Unidos. Aunque el estudio no es del tipo controlado (es decir, nadie recibió un placebo u otro medicamento para fines de comparación) y los resultados hasta la fecha se limitan a un pequeño número de voluntarios, está claro que el medicamento ejerce un efecto significativo contra el VIH incluso a dosis muy bajas.

El proceso de pruebas del SCH-C ha sido largo y tedioso, principalmente debido a un posible efecto secundario que podría afectar a un ritmo específico del corazón llamado el tiempo QT. En la primera tanda de estudios, algunos voluntarios VIH negativos que usaron la dosis más elevada del medicamento (600 mg) experimentaron alteraciones del tiempo QT. Este efecto también se había observado previamente en estudios con animales. Debido a esto, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) ha exigido que todos los voluntarios de estos primeros estudios se sometieran a evaluaciones continuas del ritmo cardíaco mientras toman el medicamento. Esto requiere que los voluntarios ingresen al hospital y sean conectados a dispositivos de monitorización a lo largo de los 10 días que dura el estudio. Se trata de un estudio bastante exigente y ha sido difícil encontrar voluntarios. Las personas que se ofrecen como voluntarios en estas circunstancias están haciendo una importante contribución al desarrollo de futuros medicamentos contra el VIH.

Hasta la fecha, los estudios han revelado sólo pequeños cambios en los tiempos QT (el efecto secundario que preocupa a la FDA) que no parecen estar relacionados con la dosis del medicamento. Sin em-

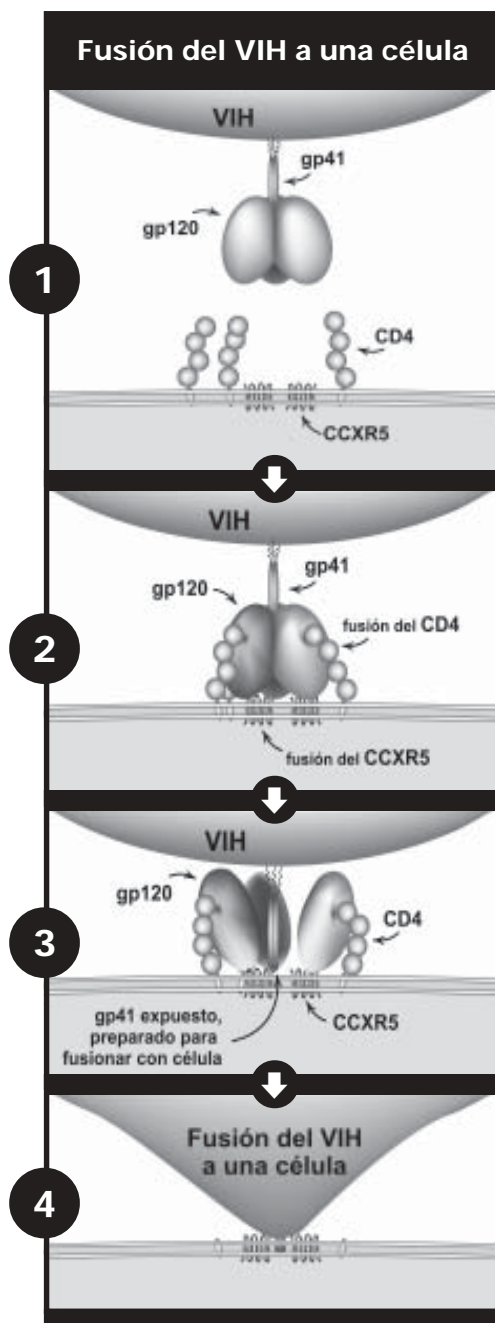
Nuevos medicamentos contra el VIH



bargo, los investigadores señalan que las variaciones observadas en los tiempos QT son pequeñas y de una magnitud que no se consideraría perjudicial. También comentan que ha sido difícil saber si estos pequeños cambios tienen algún significado, ya que no existe ningún patrón con qué compararlos. Nadie ha podido medir tiempos QT continuamente durante diez días para determinar el rango de normalidad de las variaciones, tanto en personas VIH positivas como negativas. Es posible que lo normal sea experimentar pequeñas variaciones con el tiempo. Las personas que experimentaron los “eventos” más significativos (tres o más latidos irregulares consecutivamente) ni siquiera se dieron cuenta de que había pasado algo, y no hubo ninguna otra consecuencia. Además, se sabe que los tiempos QT de los hombres son distintos a los de las mujeres, lo cual complica aún más el análisis. Finalmente, no está claro si los efectos observados en un estudio breve de 10 días puedan predecir el efecto del medicamento en personas que lo toman continuamente. Por ahora, es razonable afirmar que aún no se ha observado ningún problema importante. La tanda más reciente de los estudios incluye ahora un grupo “placebo” (personas que son vigiladas continuamente en un hospital sin haber recibido el medicamento). Esto podría ayudar a determinar qué se considera “normal.”

Schering tiene un segundo inhibidor de CCR5 en vías de desarrollo, que actualmente recibe el nombre de SCH-D. En estudios de laboratorio, el SCH-D parece ser más potente que el SCH-C y hasta ahora no ha demostrado afectar los tiempos QT. Sin embargo, apenas comienzan los estudios en personas VIH positivas, así que es imposible predecir si el SCH-C o el SCH-D será el más beneficioso en líneas generales.

Pfizer Labs también tiene un inhibidor de CCR5 en etapas preliminares de pruebas en seres humanos; aunque es un medicamento prometedor, aún no se dispone de datos sobre este



compuesto. Se dice que diversas empresas más están desarrollando sus propios inhibidores de entrada, pero ninguna otra ha comenzado aún los estudios en seres humanos.

Bristol Myers tiene un inhibidor de entrada que bloquea el otro receptor común, CD4. Ya han empezado los estudios de este compuesto en seres humanos, pero hasta el momento la empresa no ha suministrado ningún tipo de información, ni siquiera sobre el diseño del estudio. Combinar un inhibidor CCR5 con un inhibidor CD4 debería ofrecer muchas esperanzas. En el mejor de los casos, el medicamento Schering C podría llegar a estar ampliamente disponible, si se justifica, aproximadamente dentro de dos años.

Una preocupación que se ha planteado sobre los inhibidores de entrada CCR5 es si el hecho de suprimir o bloquear el receptor CCR5 podría inducir al VIH a cambiar a la forma en que usa el otro receptor, denominado CXCR4. Las versiones del VIH que emplean el CXCR4, al menos cuando están presentes de forma natural, tienden a ser más agresivas y perjudiciales que las que usan el CCR5, aunque esto es objeto de controversia. Si se produce este cambio, algunos piensan que se invalidaría la utilidad de los inhibidores de entrada CCR5 y empeoraría el desenlace. Al menos un estudio de laboratorio publicado, sin embargo, parece demostrar que esto no sucede. Otros científicos creen que bloquear el receptor CCR5 no tendrá ningún efecto en que el virus intente usar

el receptor CXCR4. Con el tiempo y más estudios se logrará contestar esta pregunta.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Otra nueva y muy esperada clase de medicamentos que finalmente está entrando en la etapa de estudios en seres humanos es la de los inhibidores de la integrasa. El paso denominado “integración” del ciclo de reproducción del virus tiene lugar dentro de las células infectadas por el VIH, justo antes de la etapa en que actúan los



Nuevos medicamentos contra el VIH

inhibidores de la proteasa. En esta etapa, la célula infectada está “integrando” o reuniendo las piezas del nuevo material genético (llamado ADN) que ha fabricado a medida que hace una copia del virus. Muchas empresas abandonaron sus investigaciones sobre inhibidores de la integrasa en los últimos años, tras concluir que era demasiado difícil elaborar un inhibidor de la integrasa que no tuviera efectos secundarios perjudiciales. Sin embargo, dos de estos tipos de medicamento se encuentran actualmente en estudios de seres humanos. Uno de ellos, fabricado por Merck, es muy nuevo y comenzó a ser usado en seres humanos por primera vez en el otoño de 2002. Ya que la empresa tiene una reputación de ser sumamente exigente con los nuevos compuestos antes de iniciar las pruebas en seres humanos, existen grandes esperanzas de que el compuesto de Merck surta un efecto positivo. Un segundo inhibidor de la integrasa, que actualmente desarrolla GlaxoSmithKline, fue creado originalmente por la pequeña empresa japonesa Shinogi; este medicamento se encuentra ahora en la fase 2 de estudios en seres humanos. Existen incertidumbres sobre este medicamento. Aunque durante varios años se han publicado datos de laboratorio sobre el medicamento y éste es el segundo año en que se han anunciado pruebas en seres humanos, los datos divulgados por la empresa alegan únicamente que el compuesto parece no ser peligroso y que la formulación se distribuye adecuadamente en el cuerpo. Sin embargo, es extraño que no haya ningún tipo de información sobre sus efectos contra el VIH. Aunque los datos de actividad antiviral procedentes de estudios en fase 1 y fase 2 nunca se consideran concluyentes, a menudo sirven de “prueba de concepto” o comprobación de que el compuesto surte efecto contra el VIH en el cuerpo. No se ha divulgado ninguna información al respecto sobre este medicamento, lo cual ha llevado a varios a preguntarse si de hecho tiene algún efecto. Quizás sea simplemente que la empresa quiere ser muy conservadora. Sólo el tiempo lo dirá.

Comentario

Aunque el número de medicamentos en fase de desarrollo parece ser esperanzador, su potencial es limitado porque pocos de ellos son eficaces contra virus muy resistentes, contra los cuales hay más necesidad de un nuevo medicamento. Ya hay muchas opciones viables para terapias de primera línea y están mejorando las opciones de segunda línea. El nuevo grupo de medicamentos sólo supone un pequeño avance con respecto a las opciones existentes (por ejemplo, administraciones en una sola dosis). Con la excepción probada de la pentafusida, el mayor reto, es decir, encontrar medicamentos muy potentes contra los virus resistentes a varios medicamentos, sigue en pie.

El mensaje básico

- ¡Aprenda cuáles son sus opciones para hacerse la prueba del VIH y escoja la que mejor se ajuste a sus necesidades! ¡Asegúrese de que su privacidad sea protegida!
- Si usted es seropositivo, no sienta pánico. Si hace que su salud sea lo más importante, es muy probable que se mantenga aceptablemente sano durante muchos años.
- Aprenda cuáles son sus opciones de atención médica y los servicios de apoyo locales.
- Hágase practicar un examen físico completo y un análisis de sangre que mida el recuento de células CD4+ y los niveles del virus en la sangre. Repítalo cada tres meses y observe las tendencias. Las mujeres deben hacerse exámenes ginecológicos y pruebas de Papanicolaou cada seis meses, y con mayor frecuencia si hay alguna anomalía.
- Desarrolle en colaboración con su médico una estrategia a largo plazo para manejar la enfermedad del VIH.
- Si el recuento de células CD4+ es inferior a 350 o si está bajando rápidamente, considere la posibilidad de comenzar una terapia contra el VIH. Antes de tomar acción hágase análisis de sangre por lo menos dos veces.
- Si la terapia contra el VIH no consigue reducir el nivel del VIH por debajo del “límite de detección” o de 5,000 copias en los 3 a 6 meses siguientes, considere la posibilidad de cambiarse a una terapia diferente o más agresiva.
- Si la tendencia en los recuentos de células CD4+ permanece inferior a 300, considere un tratamiento para prevenir la PCP. Si es por debajo de 200, comience el tratamiento contra la PCP (si es que todavía no lo ha hecho) y reconsidere iniciar una terapia contra el VIH si no la ha iniciado. Aprenda sobre la interacción de los medicamentos y los tratamientos preventivos para las infecciones oportunistas.
- Si ya comenzó terapias preventivas y su recuento de células CD4+ aumenta en respuesta a la terapia contra el VIH, pregunte a su médico si sería seguro suspender algunas de las terapias preventivas.
- Si su recuento de células CD4+ permanece por debajo de 75, considere hacerse análisis de sangre más frecuentes, quizás mensualmente. Considere las terapias para prevenir el MAC/MAI y el CMV.
- Busque regularmente apoyo para sus necesidades de tipo personal, espiritual y emocional. Se necesita más que los medicamentos para mantenerse bien.

ES CONVENIENTE QUE LEA LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS DISPONIBLES EN PROJECT INFORM:

“El primer día”, “El médico, el paciente y el VIH”,
“Cómo tomar una decisión”,
“Estrategia de terapia contra el VIH”