

Información, inspiración y defensa para las personas viviendo con VIH/SIDA

Los precios de los medicamentos ... y lo que usted puede hacer al respecto

Durante los últimos años, se le ha dado una gran atención a la reducción de costos en el tratamiento del VIH en los países en desarrollo. Debido a la competencia de los medicamentos genéricos, la presión de los activistas y los políticos, y los movimientos dentro de la industria farmacéutica misma, el costo de una combinación típica de tres medicamentos contra el VIH ha descendido notoriamente en algunos países. Regímenes que cuestan de \$15,000 a \$20,000 por persona al año en los Estados Unidos están siendo suministrados ahora en África, Asia y Sur América por tan solo unos pocos cientos de dólares por persona al año. Algunos medicamentos de las compañías farmacéuticas más importantes son suministrados a costo bruto, mientras que sus equivalentes genéricos están siendo vendidos a precios bajos sin precedentes. La crisis del SIDA en los países en desarrollo ha podido demostrar que los buenos medicamentos no tienen por qué ser prohibitivamente costosos.

Sin embargo, el éxito en reducir los costos en algunos países en desarrollo no ha tenido un efecto positivo en los precios en los Estados Unidos. De hecho, los precios de los nuevos medicamentos han estado por las nubes en los últimos años, mientras que los de los medicamentos antiguos han ido subiendo progresivamente cada año. Es apropiado y necesario que los aseguradores del cuidado de la salud en los países más ricos absorban la mayor parte del costo de los medicamentos. Sin embargo, el impacto de los costos crecientes en el sistema de salud de los Estados Unidos no puede ignorarse. El mayor costo de los medicamentos es uno de los desencadenantes de los inmensos costos del cuidado de la salud, lo que origina restricciones en los programas públicos, costos inalcanzables en la atención médica, y aumento en el número—ya de por sí dramático—de personas sin seguro de salud. Una porción significativa de los mayores—aunque todavía insuficientes—fondos por parte del Congreso para satisfacer las necesidades del creciente número de personas necesitando tratamiento, han sido consumidos por el costo más alto de los medicamentos. Esta tendencia tiene que parar, y tiene que parar ahora mismo.

Cuando los primeros inhibidores de la proteasa fueron lanzados al mercado en 1995 y 1996, su precio fluctuaba entre \$4,500 al año para el menos costoso (Crixivan de Merck) a aproximadamente \$7,000 al año para los de mayor costo (Norvir de Abbot e Invirase de Hoffman-La Roche). Los dos inhibidores de la proteasa aprobados recientemente, el Reyataz (Bristol-Myers Squibb) y el Aptivus (Boehringer Ingelheim), rompieron nuevos récords en su precio inicial. El precio básico para el Reyataz es de \$10,862 al año si se usa solo, o \$14,774 cuando se utiliza con una pequeña dosis “fortificante” de Norvir (la cual es requerida para las personas que han utilizado antes inhibidores de la proteasa). Cerca de un año después de que el Reyataz fijó un nuevo umbral de precios, el Aptivus le siguió los pasos, vendiéndose a \$13,596 si se usa solo. A pesar de lo mal que ya suena esto, el Aptivus debe siempre usarse con una dosis grande de Norvir, la dosis fortificante que cuesta a los aseguradores privados hasta \$15,654 al año, lo que lleva el costo total del Aptivus a \$29,240 al año.

CONTENIDO

- 1-3 Los precios de los medicamentos
- 4 Medicamentos gratuitos—y cómo obtenerlos
- 5-6 Actualización sobre terapias
- 7-12 Interrupción Estructurada del Tratamiento
- 12-15 Medicamentos ofrecen diversas nuevas terapias
- 15-18 Tres enfoques novedosos
- 19-20 Un enfoque muy diferente al tratamiento del VIH

¡Conéctese a Internet y lea a cualquier hora la información sobre tratamientos desde la privacidad de su hogar!

(El alto costo del Norvir en ambos casos refleja el aumento gigantesco del 400% que experimentó este medicamento desde hace ya un año. El mayor precio se aplica únicamente a los aseguradores privados y compradores individuales, ya que el precio no fue aumentado para los aseguradores gubernamentales tales como ADAP [programa de asistencia para la adquisición de medicamentos contra el SIDA] y Medicaid. Ver el cuadro en la página 4 sobre cómo las persona que utilizan Aptivus pueden obtener gratis el Norvir)

Tan altos como puedan parecer estos precios, aún no constituyen el costo total del régimen. Tanto el Reyataz como el Aptivus deben estar además acompañados de por lo menos otros dos medicamentos contra el VIH, los cuales típicamente añaden otros \$9,000 al costo total del régimen de tratamiento, lo que lo lleva a un precio final de algo así como \$24,000 a \$38,000. ¡Pero espere, todavía no hemos terminado! La información disponible sobre el uso del Aptivus demuestra cada vez más que en realidad el medicamento solamente funciona bien en la población de pacientes para el cual está licenciado cuando se combina con otro medicamento supercostoso, el Fuzeon (Hoffman-La Roche), el cual le añade la pasmosa suma de \$27,000 al costo del tratamiento. De tal manera que ahora estamos viendo costos de regímenes que podrían llegar hasta los \$65,000 al año. ¿Con costos como este, además de las futuras alzas de precio anuales, se esperar razonablemente que los que abogan por los pacientes puedan solicitarle exitosamente año tras año al Congreso los fondos necesarios durante los próximos 25 a 50 años?

Para ser justos, hay que reconocer que estos son precios aproximados de venta al “por menor.” La mayoría de las personas con VIH obtienen sus medicamentos a través de programas gubernamentales y los precios que se cargan a dichos programas incluyen descuentos sustanciales de por lo menos un 25% o más. Aun con un 25% de descuento estos precios continúan siendo exorbitantes.

Tales precios representan una transferencia de riqueza de los pagadores de impuestos y los compradores de los seguros de salud directamente a la industria farmacéutica. A diferencia de muchos otros medicamentos costosos, que se utilizan solamente durante períodos de enfermedad aguda, los fármacos para tratar el VIH son de uso diario, durante toda una vida, lo que desde la perspectiva de las compañías farmacéuticas constituye un flujo constante de dinero. En casi cualquier otra industria, la venta a largo plazo de un producto resulta en reducciones graduales del precio puesto que los costos de desarrollo del producto ya han sido recuperados desde hace tiempo. Esto no es así para las compañías farmacéuticas, las cuales de alguna manera han convencido a los pagadores y pacientes de que sus productos deben subir de precio cada año que pasa. Es cierto que la industria farmacéutica debe reinvertir una porción de sus utilidades en el desarrollo de nuevos productos, pero el porcentaje de lo que se gasta en este renglón no es muy distinto al de otras industrias. De hecho, es menor que el de varias otras industrias. El hambre de utilidades de la industria farmacéutica debe ser desafiada. La salud y el bienestar de los enfermos y necesitados, bien sea en áreas desarrolladas o no del mundo, no debe ser explotada.

¿Qué podemos hacer al respecto?

Esto nos lleva a preguntarnos qué se puede hacer. Aunque muchos piensan que el límite a los precios es una solución obvia, es muy improbable que ocurra dentro de este clima político. Esto deja a la presión pública y la competencia en el mercado como los principales niveladores de los precios. Este número sale muy a tiempo puesto que es probable que cerca de cuatro medicamentos para tratar el VIH sean aprobados en los próximos 18 meses, y algunos tan pronto como en junio de 2006. Dos son de una nueva compañía, Tibotec Therapeutics (cuyo propietario es Johnson & Johnson). Uno es un nuevo inhibidor de la proteasa, el darunavir, que parece funcionar bien aun en personas con VIH resistente a los inhibidores de la proteasa. El segundo, el TMC 125, podría ser el primer inhibidor no nucleósido de la RT (NNRTI por su sigla en inglés) que actúa contra virus que se han vuelto resistentes a otros medicamentos de esta clase. Un tercer nuevo medicamento, el de Merck, es el primero de una nueva clase de medicamentos denominados *inhibidores de la integrasa*. Cada indicación hasta ahora es que le medicamento va a clasificarse como uno de los más potentes hasta el momento, y a diferencia del darunavir, no requiere del uso de una dosis fortificante de Norvir. El cuarto nuevo medicamento que va camino a la aprobación es el maraviroc de Pfizer, el cual representa una adición a la relativamente nueva clase de medicamentos llamados *inhibidores de entrada*, el cual debe actuar a pesar

de una anterior forma de resistencia. Los precios para estos cuatro medicamentos van a determinar si la descomunal tendencia a precios cada vez más altos y utilidades cada vez más jugosas va a prevalecer, o si la industria farmacéutica finalmente va a tomar consciencia y empezar a desempeñar su papel de buen ciudadano en una época de crisis de salud mundial.

Usted puede ayudar a determinar el resultado. En este momento hay una campaña encaminada a solicitarle a la administración de Tibotec Therapeutics que rompa filas con sus competidores e instaure nuevos estándares de ciudadanía corporativa responsable. Ellos podrían ponerle unos precios sustancialmente más bajos a sus importantes nuevos medicamentos que los de los dos últimos inhibidores de la proteasa y todavía ganar una buena utilidad. Sabemos esto porque el inhibidor de la proteasa de mayor venta, el Kaletra (fabricado por Abbot Laboratories), tiene un precio mucho menor que el de sus nuevos competidores. Quizás, más importante aún es que el darunavir va a obtener la aprobación de la FDA basado en algunos de los requisitos más fáciles y menos costosos que la FDA le haya pedido a compañía alguna durante los últimos diez años. Inicialmente, la FDA aparentemente reconoció las promesas y potencia del medicamento e invitó a la compañía a solicitar la aprobación con los resultados de los estudios de fase II, sin tener que esperar el requisito de completar los estudios de fase III. Esto representa una gran ventaja económica para la compañía, la cual debería ser compensada con un menor precio.

El caso para solicitar menores precios de Tibotec se encuentra explicado en detalle en una “Declaración de Consenso” que está siendo circulada por todo el país por un movimiento para este propósito denominado *Fair Pricing Coalition* (coalición para precios más justos, [para más información sobre este movimiento, ver www.champnetwork.org/index.php?name=tibotec-letter].) La Declaración de Consenso de la *Fair Pricing Coalition* pide que Tibotec ponga precios que no superen a los de Kaletra, los cuales distan mucho de ser baratos [\$9,555 al año, incluyendo la fortificación con ritonavir]). La Declaración no pide una reducción drástica del precio, sino que se reverse la incesante tendencia a poner precios cada vez mayores. Como siempre, se esperan descuentos adicionales para los pagadores gubernamentales y un precio mínimo para cuando el medicamento entre en los países en desarrollo.

La Declaración de Consenso puede leerse en esta dirección de Internet: <http://www.champnetwork.org/index.php?name=tibotec-letter>. Cientos de organizaciones comunitarias e individuos ya han firmado, y usted puede añadir su nombre o el nombre de su organización, en la página web dada anteriormente. Cada semana, una lista actualizada de todos estos grupos y personas exigiendo precios más justos es enviada a Glenn R. Mattes, Presidente de Tibotec Therapeutics. Si se observa alguna indicación de que Mr. Mattes no está tomando seriamente la petición, ésta será redirigida a los más altos niveles de Johnson & Johnson, los dueños de Tibotec Therapeutics.

Si usted quiere llamar aún más la atención de Mr. Glenn R. Mattes, escríble directamente una carta personal a: Mr. Glenn R. Mattes; President, Tibotec Therapeutics; 430 Route 22 East; Bridgewater, NJ 08807-0914. No tiene que ser una carta extensa—solo unas pocas palabras fuertes expresando su frustración con los precios excesivos e injustos, y alentado a Tibotec a que actúe como un ciudadano corporativo responsable al poner los precios de su nuevo medicamento contra el VIH. Mientras más cartas reciba, mayor será la presión que sienta la compañía. Las compañías buscan alabanza y reconocimiento cuando lanzan un nuevo medicamento al mercado, y el nuevo medicamento de Tibotec parece ser un muy buen producto que merece los respectivos elogios. Pero no si la compañía toma ventaja de los beneficios del medicamento y le pone un precio exorbitante. Tibotec necesita saber que una decisión de este tipo le va a acarrear un coro de protestas a la prensa en el mismo día en que ellos esperan recibir su aplauso.

Esto solo va a funcionar si la gente lo apoya. Ésta es su oportunidad para hacer algo importante. Únase a la lucha por los precios más justos. Exíjale a Tibotec, que a hasta el momento ha escuchado bien a las comunidades afectadas por el VIH, que escuche también este pedido de precios más bajos.

Además, cuando Tibotec termine con su inhibidor de la proteasa, debemos elevar este mismo pedido para el precio de su inhibidor no nucleósido de la RT, y luego pasar nuestra atención a Merck y Pfizer a medida que cada uno vaya ofreciendo una nueva clase de medicamentos al mercado. Este es solo el comienzo de una larga lucha. Su ayuda es necesaria en cada paso.

Medicamentos gratuitos—y cómo obtenerlos

Las compañías fabricantes de medicamentos por lo general ponen a disposición de los pacientes sus medicamentos experimentales antes de que terminen el proceso de aprobación por parte de la FDA. Esto se hace por medio de programas de acceso expandido (*Expanded Access Programs* o EAPs), una de las victorias más importantes logradas por los primeros activistas del SIDA. Sin embargo, ésta no es la única manera de obtener medicamentos gratuitos. Adicionalmente, la mayoría de las compañías ofrece programas de asistencia a los pacientes (*Patient Assistance Programs*) diseñados para proveer tratamiento a las personas que carecen de seguros u otro tipo de planes de cobertura. Aunque estos programas de asistencia por lo general requieren que el paciente reciba un nivel de ingresos que haga imposible adquirir los medicamentos, muchas compañías dan gratuitamente los medicamentos sin importar cuál sea el nivel de ingresos del paciente.

A continuación se suministra una lista de medicamentos disponibles o próximos a estar disponibles a través de programas de "acceso expandido", junto con la descripción de un programa de asistencia especial para pacientes que provee sin costo el medicamento Norvir bajo ciertas circunstancias.

Programas de acceso expandido (*Expanded Access Programs*):

DISPONIBLE YA: TMC-114 (darunavir). Este nuevo inhibidor de la proteasa ha mostrado ser muy promisorio como medicamento "de salvamento"—es decir para las personas a quienes les ha fallado la mayoría de los otros inhibidores de la proteasa. Para saber más acerca del programa y cómo tener acceso al mismo, vaya a www.tibotec.com/bgdisplay.jhtml?itemname=EAP2 o llame al 1-866-889-2074 en los Estados Unidos o en otros países: earlyaccess@parexel.com.

MÁS O MENOS DISPONIBLES AHORA: TMC-125. Este es un nuevo inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI, medicamento similar al Sustiva o al Viramune). Está diseñado para funcionar cuando se haya desarrollado resistencia a otros medicamentos de esta clase. Un programa regular de acceso expandido a este medicamento será abierto en la segunda mitad de 2006, pero solo bajo ciertas circunstancias, los pacientes pueden tener acceso al medicamento ahora mismo. Para quienes han perdido todas sus otras opciones e inician el TMC-114, es muy probable que ni este ni otro medicamento les funcione muy bien por sí solo. Las oportunidades de éxito serán mayores si se pudieran iniciar al mismo tiempo otros dos nuevos medicamentos. Por consiguiente, Tibotec está dispuesto a poner el TMC-125 a disposición de los pacientes con avances más serios de tal manera que puedan iniciar dos nuevos medicamentos al mismo tiempo. Para tener acceso a este limitado programa especial, los pacientes deben pedirle a sus médicos que contacten a Lew Sibert en: LSibert@tibus.jnj.com.

CALLADAMENTE DISPONIBLES AHORA: Norvir gratuito. Cuando el precio del Norvir subió súbitamente de manera tan exorbitante el año pasado, se volvió particularmente difícil de pagar para las personas que utilizan dosis altas. En consecuencia, Abbot Labs inició un programa que suministra de manera gratuita Norvir para cualquiera que lo utilice como antiviral primario, y para las personas que lo usen con el nuevo inhibidor de la proteasa Aptivus, el cual requiere 400mg de Norvir diariamente. El acceso al Norvir gratuito requiere que los pacientes o sus médicos apliquen al programa de asistencia a los pacientes de Abbot: www.rxabbott.com/pdf/PAPbrochure.pdf. Es conveniente que los médicos y los pacientes sepan que no tienen que rellenar la parte del formulario que pide el nivel de ingresos del paciente o la que pregunta sobre si el paciente tiene cualquier otra forma de seguro.

VIENE PRONTO: El inhibidor de la integrasa de Merck, MK-0518. Esta nueva clase de medicamentos estará disponible mediante un programa de acceso expandido a comienzos del otoño de 2006. El sitio web y la información de contacto no se encuentran disponibles todavía. A los pacientes les debe haber fallado otras clases de medicamentos.

VIENE PRONTO: El inhibidor de entrada de Pfizer, maraviroc. Esta es otra nueva clase de medicamentos que estará disponible por medio del acceso expandido en el último trimestre de 2006. El sitio web y la información de contacto no están disponibles todavía. No se ha determinado aún los criterios de ingreso.

Actualización sobre terapias contra el VIH

Una predicción es—cuando más—un ejercicio en imprecisión. Esto es particularmente cierto en lo que se refiere al desarrollo de los medicamentos contra el VIH. Dichos medicamentos no se mueven a lo largo del proceso a un ritmo que sea constante o completamente predecible. Muchos factores afectan el ritmo del desarrollo del medicamento y la investigación. Factores de tipo económico, científico y humano pueden afectar profundamente la velocidad a la que se mueve un medicamento—u otro producto—de los estantes del laboratorio (o cada vez más, desde un modelo computarizado) al producto final disponible en farmacias y droguerías. Sin embargo, es importante que la gente sepa qué es lo que viene en camino, ya que las

decisiones de tratamiento que se tomen hoy pueden afectar las opciones posteriores que le queden a una persona en el día de mañana, y éstas a su vez, pueden estar afectadas por lo que creamos que vaya a estar disponible. Este artículo trata algunos de los desarrollos que esperamos en el próximo año o algo así, a conciencia de que cuando más son predicciones basadas en la información que poseemos en este momento.

El próximo medicamento contra el VIH que espera la aprobación de la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos) parece ser el darunavir (conocido anteriormente como TMC-114 y que pronto tendrá la marca comercial Prezista). Este inhibidor de la proteasa (PI, por su sigla en inglés) desarrollado por Tibotec Therapeutics, está diseñado para actuar en personas cuyos virus hayan desarrollado resistencia a cualquiera de los PIs aprobados. Tibotec ha enviado los datos sobre el estudio de fase II a la FDA, la cual se espera que emita su concepto a finales de junio de 2006.

Según los promisorios resultados de los estudios anteriores (denominados POWER 1 y 2), existen pocas dudas de que la FDA no vaya a aprobar este medicamento. El medicamento va a ser aprobado inicialmente para personas con resistencia a los PIs, al igual que otro PI llamado Aptivus (tipranavir). Se espera que el fabricante complete rápidamente otros estudios en personas que recién estén iniciando la terapia, para ampliar así el espectro de la aprobación del medicamento.

Con base en su alta potencia, lo que constituye una fuerte barrera contra el desarrollo de la resistencia, y su bajo nivel de toxicidad observado hasta el momento, existen pocas dudas de que tenga éxito en ser aprobado como terapia de primera línea. Esto puede hacerlo uno de los más importantes medicamentos en el arsenal de fármacos contra el VIH. Aunque completar los estudios sobre su utilidad en la terapia de primera línea va a tomar por lo menos otro año, una vez que sea aprobado para cualquier grupo de pacientes, los médicos están en libertad de recetarlos a quienes ellos quieran.

Sin embargo, está menos claro si las compañías se seguros y similares estén tan dispuestos a cubrirlos hasta que se hayan finalizado todos los estudios. Pero aún así, si el darunavir ofrece todas las ventajas que la gente espera de él, quienes lo pagan podrán verlo como un verdadero adelanto y agilizar su reembolso. El precio que se cobre por el medicamento podría jugar un papel importante en el apoyo que reciba de quienes lo pagan. (Para más información, lea el artículo “El precio de los medicamentos—y lo que usted puede hacer acerca de ellos” en este número de *PI Perspective*.)

Otro nuevo medicamento de Tibotec debe entrar al acceso expandido a finales de 2006 o comienzos de 2007. La etravirina (TMC-125) es otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI, por su sigla en inglés). Éste está diseñado para actuar contra virus que sean resistentes a otros NNRTIs como el Sustiva (efavirenz) y el Viramune (nevirapina). Esto es potencialmente un importante desarrollo, ya que todos los medicamentos actuales de esta clase tienen una alta resistencia cruzada—lo que significa que el VIH que desarrolle resistencia a uno de ellos, es muy probable que la desarrolle a todos los demás. Entre la etravirina y un segundo y posiblemente más

cuadro de medicamentos

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE DE MARCA
Los inhibidores de proteasa	
amprenavir	Agenerase
atazanavir	Reyataz
fosamprenavir	Lexiva
indinavir	Crixivan
lopinavir+ritonavir	Kaletra
nelfinavir	Viracept
ritonavir	Norvir
saquinavir hgc	Invirase
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (NRTI) y los nucleótidos (NtRTI)	
abacavir	Ziagen
didanosina (ddI)	Videx
didanosina, recubrimiento entérico (ddI EC)	Videx EC
emtricitabina (FTC)	Emtriva
FTC+tenofovir	Truvada
lamivudina (3TC)	Epivir
stavudina (d4T)	Zerit
tenofovir	Viread
zidovudina (AZT)	Retrovir
3TC+abacavir	Epzicom
3TC+AZT	Combivir
3TC+AZT+abacavir	Trizivir
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los no nucleósidos (NNRTI)	
delavirdina	Rescriptor
efavirenz	Sustiva
nevirapina	Viramune
Inhibidor de entrada	
enfuvirtide (T20)	Fuzeon

potente NNRTI en desarrollo por Tibotec (el TMC-278), podría ser posible que el curso de la resistencia cruzada sea conquistado por esta clase de medicamentos.

Tibotec también es responsable por un avance único en la investigación del VIH que comenzó en la primavera de 2006. Es el primer estudio que combina dos medicamentos experimentales contra el VIH al mismo tiempo. El ensayo, denominado DUET, observará al darunavir + etravirina versus el darunavir solo en personas con virus resistentes—con ambos grupos tomando terapia de respaldo optimizada además de la terapia experimental. Este estudio se encuentra reclutando en este momento y la información deberá empezar a llegar en 2007. Tibotec merece un reconocimiento por su enfoque innovador. Durante años los investigadores y las compañías fabricantes han urgido a los pacientes con virus resistentes a que comiencen dos medicamentos nuevos al mismo tiempo, pero esta es la primera vez que una compañía ha hecho esto posible para aquellos con problemas de resistencia más serios.

En 2006 habrá dos importantes hitos para una clase completamente nueva de medicamentos denominados inhibidores de la integrasa, representados por el MK-0518 de Merck. Los estudios fundamentales a gran escala de fase III del MK-0518 comenzaron a reclutar en la primavera de 2006 y la compañía abrirá un programa de acceso expandido a más tardar en el otoño de 2006. (Los programas de acceso expandido proveen a algunas personas acceso temprano a los medicamentos experimentales con anterioridad a su aprobación.) Para una discusión más detallada del MK-0518, lea el artículo “Medicamentos en proceso ofrecen diversas nuevas terapias y esperanzas”. Los primeros indicios para esta clase de medicamentos—y para el MK-0518 en particular que es el que más adelante va en su desarrollo—son muy positivos.

Dos otros importantes adelantos esperados en un futuro próximo no son medicamentos en sí, sino posibles mejores maneras de utilizar los medicamentos ya existentes. El primero es un sistema de inyección sin agujas para el inhibidor de entrada (EI por su sigla en inglés) Fuzeon (enfuvirtide, T20). El dispositivo, denominado *Biojector*, utiliza dióxido de carbono a alta presión para inyectar el medicamento por debajo de la piel, en lugar de a través de una aguja de metal. La esperanza es que este nuevo sistema resultará en menos reacciones en el punto de inyección y mayor facilidad de uso. No existe un cronograma definitivo para esto, pero es posible que esté en el mercado a finales de 2006.

El último—y según muchos—más impactante de los esperados desarrollos es el del régimen completo contra el VIH por medio de una sola pastilla. Esta nueva pastilla combinará tres elementos de una de las más recomendadas combinaciones—Sustiva (efavirenz), Viread (tenofovir) y Etriba (emtricitibina, FTC). Sin embargo, otro medicamento en el mercado, el Trizivir, que contiene tres medicamentos, Retrovir (AZT, zidovudina), Epivir (3TC, lamivudina) y Ziagen (abacavir), no es considerado lo suficientemente potente para servir como régimen completo. Además requiere dos dosis diarias. La nueva combinación es una pastilla que se toma una sola vez al día.

Este logro requirió la cooperación entre dos compañías, Gilead Sciences y Bristol-Myers-Squibb, cada una de las cuales venderá el medicamento. Este nivel de cooperación, sin precedentes en la historia del VIH, es buena para los pacientes, para quienes pagan los medicamentos (si su precio es razonable) y en general para los negocios. La nueva combinación de tres medicamentos ha sido enviada a la FDA para aprobación y debe estar en las farmacias hacia finales de 2006. Debido a sus ventajas, es probable que sea aprobado con mayor rapidez. Esperemos que esto inspire una mayor cooperación entre otras compañías farmacéuticas.

Mirando un poco más hacia el futuro, el 2007 puede presenciar la aprobación de otro tipo de EI, llamado el inhibidor CCR5. Aunque algunos medicamentos experimentales de este tipo han fallado en los estudios clínicos, al menos uno (de Pfizer) continúa mostrando un buen desempeño y otro (de Schering) está siendo estudiado en personas con experiencia en el tratamiento.

Una advertencia final: aunque tenemos esperanzas en todos los medicamentos y productos nuevos mencionados anteriormente, no se sabe todavía la historia completa de ninguno de ellos. La mayoría de los medicamentos que aquí se discuten son experimentales y no se ha comprobado totalmente que sean eficaces. Aun en el mejor de los casos, todavía requerirán mantenimiento de por vida, lo que no constituye una cura para la enfermedad del VIH. En Project Inform continuaremos trabajando hacia el objetivo de alcanzar una cura, lo cual debe ser la verdadera meta de la investigación de los tratamientos para el SIDA. Hasta entonces, damos la bienvenida cualquier avance en los cuidados y tratamientos del VIH.

Actualización sobre la Interrupción Estructurada del Tratamiento

Las interrupciones estructuradas del tratamiento o STI (por su sigla en inglés), fueron el tema de una animada sesión de la Conferencia sobre Retrovirus y Enfermedades Oportunistas (CROI) de este año. Incitada en parte por la clausura temprana del reclutamiento para el estudio SMART (ver más abajo), el interés en la STI es el mayor en muchos años. Este artículo revisa los estudios presentados en la CROI y resume el estado del entendimiento que se tiene actualmente sobre este importante tema.

Con el fin de entender mejor los resultados de estos estudios, es conveniente revisar el enfoque de la investigación acerca de la STI y lo que han mostrado los estudios anteriores. El interés en la investigación sobre la STI ha estado guiado por cuatro objetivos diferentes, a veces superpuestos entre sí:

- Revitalizar la respuesta inmunológica
- Ayudar a las personas con fatiga de tratamiento
- Ayudar a reducir los costos del tratamiento, y
- Ayudar a reducir los efectos a largo plazo del tratamiento.

A continuación damos una visión general de los raciocinios para cada meta y lo que la investigación ha mostrado hasta el momento.

Revitalizar la respuesta inmunológica

Esta estrategia surgió a raíz de la observación de que el avance de la enfermedad del VIH puede estar vinculado a la pérdida de un tipo de células inmunológicas, denominadas linfocitos citotóxicos (CTL por su sigla en inglés) específicos al VIH.

Estas células localizan y destruyen a las células infectadas con el VIH. Algunas, aunque no todas las investigaciones, indican que varias de las personas a quienes no les progresa la enfermedad del VIH—es decir quienes permanecen saludables durante muchos años a pesar del VIH y sin el uso de terapias—mantienen niveles robustos de CTL específicos al VIH, mientras que no así a quienes les progresa rápidamente la enfermedad.

El objetivo de uno de los enfoques de la STI es preservar e intensificar la respuesta inmunológica natural del cuerpo contra la infección del VIH. En teoría, esto ayudaría al sistema inmunológico de una persona a controlar mejor por sí mismo y durante más tiempo al VIH, quizás hasta de manera indefinida, sin el uso de ninguna terapia. En este contexto, la terapia contra el VIH frena la destrucción de las células por el virus mientras que las interrupciones del tratamiento se emplean para modificar la respuesta inmunológica. Por medio del inicio y la suspensión periódica de la terapia, se esperaba que con cada interrupción sucesiva del tratamiento, el sistema inmunológico se volviera más capaz de reconocer y controlar al VIH por sus propios medios. A esto se le llama a veces autoinmunización, en la cual se espera que al intensificar la exposición de la persona al VIH de una manera controlada se pueda crear una respuesta más potente y eficaz contra el virus.

Sin embargo, los resultados de esta investigación, fueron exactamente lo opuesto de lo que se esperaba. Las personas que habían vivido por más tiempo con el VIH eran las que mayor probabilidad tenían de una respuesta potente de CTLs. Aquellos quienes habían comenzado prontamente la terapia después de haber sido infectados con el VIH, tenían una respuesta más bien débil de CTLs, la cual podía fortalecerse un poco durante una STI, pero que luego volvía a menguar después de reiniciarse el tratamiento. Resultados similares han sido encontrados en varios estudios sobre la STI en personas con una infección a largo plazo.

Varios estudios han combinado STIs con terapias inmunológicas, como la IL-2 (interleuquina-2, Proleukin) o las vacunas terapéuticas. La esperanza es que puedan, cuando sean utilizadas con una STI, proveer el refuerzo necesario para orquestar una respuesta inmunológica más fuerte contra el VIH. Aunque existen varios estudios en curso, los resultados hasta ahora no han sido promisorios. Así pues, las personas que esperan “intensificar” su respuesta inmunológica al VIH no deben buscar la estrategia de la STI.



Para más información de tratamiento, llamada la línea nacional de ayuda sobre tratamientos para el VIH/SIDA de Project Inform al 1-800-822-7422.

Ayudar a las personas con fatiga de tratamiento

En pocas palabras, fatiga del tratamiento es cuando una persona está “cansada” de tomar medicamentos contra el VIH. Para las personas que quieren suspender su terapia debido a la fatiga, los datos son contradictorios. Los resultados de varios estudios sobre la STI muestran que algunas personas pueden exitosamente hacer una pausa en el tratamiento sin desarrollar resistencia a los medicamentos, falla del tratamiento o síntomas de progreso de la enfermedad. Para otros, tales interrupciones pueden ser perjudiciales. Han surgido varios factores que pueden ayudar a predecir cuándo una persona podría experimentar un resultado peor durante su descanso de los medicamentos. Estos son:

- recuentos bajos de células CD4+ (menos de 200) antes de iniciar la terapia contra el VIH.
- altos niveles del VIH (por encima de 55,000) antes de iniciar la terapia contra el VIH,
- menor control del virus mientras se está en terapia u otras señales de resistencia a los medicamentos, y
- episodios más tempranos de infecciones oportunistas.

En la mayoría de los estudios. Al menos un tercio de los voluntarios estuvo en capacidad de permanecer por fuera de la terapia como mínimo durante un año. El tiempo promedio por fuera de la terapia para los otros participantes fluctuó entre 8 y 12 semanas. Sin embargo, debe notarse que las personas que interrumpieron sus tratamientos tuvieron descensos más pronunciados en sus recuentos de células CD4+ (en promedio de un 50%) en comparación con las personas que permanecieron en el tratamiento. Sin los medicamentos de prevención adecuados contra las infecciones oportunistas, estos descensos podrían ser peligrosos para las personas cuyos recuentos caigan por debajo de 200.

Un reciente y altamente publicitado estudio, llamado SMART, comparó a varios miles de personas que utilizaban terapia constante a otros que suspendieron el tratamiento cuando sus recuentos de células CD4+ sobrepasó a los 350. Aquellos quienes se tomaron “recreos” de los medicamentos, reiniciaron sus terapias cuando sus recuentos de células CD4+ cayeron a 250 o menos. En general, el estudio demostró que las personas que utilizaban tratamientos continuos tenían menos posibilidades de experimentar el progreso de la enfermedad o la muerte.

Además, el estudio no mostró ninguna reducción en los efectos secundarios en las personas con ciclos de terapia y descanso como la que ocurrió con los recuentos de células CD4+. Aunque esto parece argumentar en contra del uso de STIs, es importante no sobreestimar los hallazgos del estudio SMART. Lo que se pierde en la observación de que las personas en terapia continua estuvieron en general mejor, es también el hecho de que una gran mayoría de los que hicieron interrupciones en la terapia también se mantuvieron bien. El número real de personas que experimentó un progreso de la enfermedad o la muerte fue muy reducido en ambos grupos. Sin embargo, quizás la mayor sorpresa del estudio fue que ni los recuentos de CD4+ ni la carga viral pudieron predecir quiénes experimentarían problemas a raíz de la interrupción del tratamiento.

Otro aspecto desafortunado del estudio es que no se les pidió a los pacientes voluntarios que usaran terapia preventiva contra las infecciones oportunistas más comunes cuando sus recuentos de células CD4+ cayeran a niveles considerados riesgosos. En consecuencia, el estudio no nos dice nada sobre el posible papel de la terapia preventiva como parte de una estrategia de STI.

Una observación clave del SMART es que sin importar cuáles sean sus conclusiones, no va a hacer que la gente deje las STI en muchas situaciones. El tratamiento va a seguir siendo rutinariamente interrumpido cuando una persona experimente una infección grave, debido a los efectos secundarios de los medicamentos y cuando sufran una seria fatiga del tratamiento. Dichas personas, pueden seguir ciertas pautas. Es de vital importancia un seguimiento estrecho por parte del médico debido al riesgo de progreso de la enfermedad así como de infecciones oportunistas. Las personas deben revisar sus beneficios de salud (tanto de seguros privados como de asistencia pública) para asegurarse de que el costo adicional de las pruebas de laboratorio va a estar cubierto en caso de necesitarse.

Ayudar a reducir los costos del tratamiento

El interés en utilizar las STIs para reducir los costos del tratamiento se ha presentado más que todo en los países en desarrollo, donde una disminución de los costos de tratamiento aumentará el número de personas que puedan tener acceso al mismo. Varios estudios han observado un tipo de STI denominado Terapia Intermitente Estructurada (SIT por su sigla en inglés), donde las personas hacen ciclos de terapia y descanso durante periodos determinados de tiempo. La mayoría de los estudios hasta la fecha han mostrado que esta estrategia es segura, al menos para personas que están iniciando la terapia contra el VIH y poseen recuentos de células CD4+ por encima de 200.

Ayudar a reducir los efectos secundarios de la terapia contra el VIH

Aunque todavía hay mucho por aprender acerca de los efectos a largo plazo de la terapia contra el VIH, algunas consecuencias son bien entendidas. Dos inquietudes importantes son la lipodistrofia y la enfermedad del corazón.

La lipodistrofia es un término global para tres afecciones relacionadas a la manera como el organismo regula y almacena la grasa (los lípidos). La primera es la acumulación de grasa, usualmente en el abdomen, los senos, y en o alrededor de la nuca. A esto se le llama lipohipertrofia. La segunda inquietud es la pérdida de grasa, usualmente en los brazos, las piernas, las nalgas y la cara. Esta es llamada lipoatrofia. El tercer problema es una elevación de dos tipos de grasas—llamadas colesterol y triglicéridos—que circulan en la sangre. A eso se le llama hiperlipidemia.

Los estudios que observan la conexión entre los medicamentos del VIH y todos los tres tipos de lipodistrofia han producido resultados más bien confusos. Aunque los tres problemas son más comunes en personas que han tomado medicamentos contra el VIH, también se han visto en personas con VIH que nunca han tomado terapia para combatirlo. Hasta la fecha, no ha habido estudios que muestren que las STI afecten el riesgo de lipodistrofia.

Una cantidad cada vez mayor de información muestra que las personas con VIH, especialmente aquellas que toman medicamentos para combatirlo, tienen un riesgo ligeramente más alto de enfermedad del corazón. Un estudio particularmente importante sobre este tema es el llamado DAD, el cual encontró un riesgo aumentado de enfermedad arterial coronaria en las personas que tomaban todos los tipos de medicamentos contra el VIH. De manera importante, el estudio DAD también encontró que el riesgo disminuía en parte cuando las personas suspendían estos medicamentos.

Los STI han sido estudiados también para ver si reducen los efectos secundarios a corto plazo y mejoran la calidad de vida. Dichos estudios han mostrado resultados contradictorios. El primer intento, en el que los voluntarios tomaron y dejaron de tomar intermitentemente los medicamentos cada 14 días, resultó en varias personas desarrollando virus resistente a los medicamentos y perdiendo el control de sus niveles del VIH. Otro estudio pequeño de ciclos intermitentes de 7 días resultó en menos efectos secundarios y mejor calidad de vida para las personas en STI que para las personas que continuaron en la terapia. Los niveles del VIH, también estuvieron bien controlados. Sin embargo, un estudio similar realizado en Tailandia presentó resultados contradictorios. De tal manera que ha sido imposible determinar si las STIs de este tipo son o no seguras.

El estudio SMART también sopesó estos asuntos con hallazgos claros y sorprendentes. Para sorpresa de muchos, las personas que interrumpieron la terapia tuvieron de hecho peores efectos secundarios así como una mayor ocurrencia de infecciones oportunistas. Se cree que esto se debe a la manera como el sistema inmunológico reacciona cuando la persona está en ciclos de terapia y descanso. Cualquiera que sea la razón, el ensayo SMART ciertamente no apoyó las STIs como manera de reducir los efectos secundarios.

Las STIs en la CROI

Los resultados de varios nuevos estudios sobre la STI se presentaron en la CROI o poco después de la misma. A continuación nos enfocamos en seis estudios—SMART, DART, TRIVICAN, PART, WINDOW y ACTG 5170.

SMART

El estudio SMART fue el estudio más grande que se ha hecho sobre la STI, diseñado para reclutar alrededor de 6,000 personas. Este comparó dos estrategias de terapia contra el VIH—terapia continua versus STI basada en recuentos de células CD4+. La mitad de los participantes en el estudio tomó la terapia a lo largo del estudio mientras que la otra mitad, inició terapia cuando sus recuentos de células CD4+ cayeron a 250 y luego la suspendieron cuando dichos recuentos subieron a 350 (volviendo a iniciar la terapia si los recuentos caían de nuevo a 250).

La junta de seguridad y monitoreo (DSMB por sus siglas en inglés) del estudio SMART—un grupo de científicos que no estaba conectado con el estudio e investigadores encargados de la protección de la seguridad de los participantes—suspendió el reclutamiento debido a una alta tasa de progreso de la enfermedad, muerte y otros serios problemas de salud en el grupo en la STI en comparación a quienes continuaron con la terapia. Más adelante, recomendaron que los voluntarios en el grupo de STI se cambiaran a la terapia continua debido a inquietudes de seguridad que surgieron de la interrupción de la terapia.

La primera presentación pública de la información que llevó a la decisión de la DSMB fue este año durante la CROI. Los investigadores encontraron tasas más altas de progreso de la enfermedad y muerte (2.15 veces), serios eventos relacionados con el SIDA (5.8 veces) y eventos no relacionados con el VIH como ataques al corazón e insuficiencia renal (1.6 veces) y muerte (1.6 veces) entre quienes interrumpieron la terapia. Estos resultados llevaron a la DSMB a decidir que la estrategia de STI utilizada era demasiado riesgosa. Además de clausurar el reclutamiento, los investigadores recomendaron que todos los que habían suspendido la terapia contra el VIH, la recomenzaran.

Es importante recordar, como se dijo anteriormente, que la incidencia real de progreso de la enfermedad y muerte en general permaneció baja. Un aumento de 2.15 veces puede sonar impresionante, pero si es 2.15 veces una cifra pequeña, entonces el resultado sigue siendo una cifra pequeña así como un porcentaje pequeño de las personas que experimentaron el progreso de la enfermedad. Este aspecto de la información de SMART ha sido muy pasado por alto. Lo mencionamos aquí con la esperanza de que las personas que están utilizando STIs y siguen bien, no se sientan demasiado atemorizadas por los reportes del estudio SMART. Este estudio añade significativamente información que las personas pueden utilizar al tomar su decisión sobre una STI y no concluye que todo el que toma una STI enfrenta peligro inminente de muerte o progreso de la enfermedad como algunos reportes parecen implicar.

Aunque muchos esperaban que iba a haber más progreso de la enfermedad y problemas relacionados con el SIDA en personas en STIs, las altas tasas de problemas no relacionados con el VIH—especialmente la de enfermedad del corazón—sorprendió a muchos. De hecho los investigadores que diseñaron a SMART creían que iban a ver mucho menos de estos problemas en el grupo de la STI.

Hay dos amplias líneas de pensamiento con respecto a los hallazgos de SMART. Algunos cuestionan los parámetros de CD4+ utilizados para comenzar y suspender la terapia en el grupo de STI, argumentando que 250 puede ser un número muy bajo y 350 demasiado cerca de 250. Otros especularon sobre el papel que el VIH mismo desempeña en las enfermedades cardíacas y renales. Estos médicos y científicos se preguntan cuál es el papel que juega la inflamación debida a la replicación descontrolada del VIH en las tasas más altas de estos problemas observados en las personas en STI.

DART

En marzo de 2006, los investigadores del estudio DART, el cual está estudiando las diferentes estrategias contra el VIH en el África, anunció una decisión similar de suspender el brazo de la STI de su estudio. La estrategia de STI utilizada en DART fue diferente de la que se basa en los recuentos de células CD4+ de SMART. DART utilizó una Terapia Intermitente Estructurada (SIT) en la cual las personas alternaban entre ciclos de doce semanas de terapia y descanso. Los investigadores suspendieron la parte de la SIT del estudio debido a que las personas en ese grupo corrían cerca de cuatro veces más el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte que quienes seguían con la terapia continua. El estudio seguirá observando si el monitoreo de salud además de la pruebas de laboratorio versus el monitoreo de la

salud solamente es lo mejor para la personas tomando medicamentos contra el VIH en el África. Puesto que hay muchas áreas del África que no tienen acceso a pruebas de laboratorio, es importante saber si el solo monitoreo de la salud traerá mejores resultados y un uso más seguro de la terapia. Si no es así, los medicamentos contra el VIH podrían estar solamente disponibles en áreas donde las pruebas de laboratorio también estuvieran disponibles—un asunto importante para tener en cuenta en los países en desarrollo.

TRIVICAN

El estudio TRIVICAN comparó tres estrategias de medicamentos contra el VIH: el tratamiento continuo, el tratamiento guiado por el recuento de células CD4+ (que es el mismo criterio básico utilizado en el estudio SMART), y la terapia intermitente (con interrupciones de dos meses alternando con cuatro meses de terapia). Los investigadores suspendieron el brazo del estudio que se basaba en los recuentos de CD4+ debido a un marcado aumento en el riesgo de progreso de la enfermedad y muerte. Los otros dos brazos del estudio continuaron. No se tiene claro por qué el brazo del estudio que utilizó la SIT no mostró los mismos resultados negativos que se observaron en el estudio DART. Quizás doce semanas por fuera de la terapia es demasiado tiempo para dejar al VIH sin control, mientras que las ocho semanas estudiadas en el TRIVICAN parecieron ser razonables. Hasta que se haga más investigación sobre esta estrategia, con resultados más consistentes, es prudente que las personas guarden precaución.

PART

Una última presentación en la CROI dio noticias mixtas para las STIs. El estudio PART comparó el tratamiento continuo a los ciclos de tratamiento intermitente. Aquellos en el brazo de la terapia intermitente alternarían entre ciclos de tres meses de medicamentos contra el VIH e interrupciones cada vez mayores, empezando con un mes e incrementando hasta tres meses hacia el final del estudio. La personas tuvieron un recuento promedio de células CD4+ de 700 al comienzo del estudio. Los investigadores reportaron una alta tasa de deserción en el grupo con la STI, debido a importantes disminuciones en los recuentos de células CD4+. Las personas con menores recuentos antes de iniciar el estudio, las que tenían un nadir de CD4+ (o sea los recuentos más bajos hasta el momento), y los que habían vivido con el VIH durante mucho tiempo parecieron tener las mayores pérdidas de células CD4+. Importantly, la mayoría de las personas en el brazo en STI que reiniciaron tratamiento estuvieron en capacidad de volver a disminuir la replicación del VIH. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en cuanto a la resistencia a los medicamentos contra el VIH.

WINDOW

Un par de otros estudios llegaron a conclusiones diferentes. El estudio WINDOW comparó la terapia continua versus una terapia intermitente de seis ciclos de ocho semanas en terapia y ocho de descanso. En contraste a los estudios SMART, DART, TRIVACAN y PART, los investigadores de WINDOW encontraron que las personas en ambos brazos del estudio tenían bajas tasas de enfermedades relacionadas con el VIH. Los investigadores reportaron mayores tasas de aftas (candidiasis oral) y púrpura trombocitopéica idiopática (ITP por sus siglas en inglés)—siendo ambas señales de disfunción inmunológica—en el grupo de la terapia intermitente, pero consideraron insignificantes las diferencias.

Quizás la mayor diferencia entre este estudio y otros como SMART fue la manera como los investigadores eligieron describir sus resultados. La mayoría de los estudios se enfocó en el aumento del riesgo asociado con la interrupción del tratamiento. En cambio, los reportes de WINDOW se enfocaron en los niveles generales de progreso de la enfermedad, más bien que en la diferencia entre los brazos del estudio. Ambos puntos pueden (y son) verdaderos en muchos de estos estudios.

ACTG 5170

Otro estudio, el ACTG 5170, examinó qué factores podrían predecir los resultados de una sola interrupción del tratamiento. Los hallazgos reportados en la CROI fueron consistentes con varios estudios anteriores. Los investigadores encontraron que cuando las personas dejaban de tomar sus medicamentos, experimentaban un rápido aumento en su carga viral y disminución en su recuento de células CD4+ seguido de un estancamiento de ambos después de unas pocas semanas. Importantemente, también encontraron un riesgo muy bajo de progreso de la enfermedad. Los factores en este estudio que ayudaron a predecir los resultados de una sola interrupción fue tener el nivel más bajo de recuentos de células CD4+ (nadir) y comenzar el estudio con una carga viral detectable.

¿Qué quiere decir todo esto?

¿Cómo estos estudios cambian o aumentan nuestro entendimiento de las STI? Hay varias conclusiones a las que se puede llegar de estos estudios. La primera es que la esperanza de que las STI fueran a reducir el riesgo de enfermedad del corazón y otros efectos insospechados de la terapia contra el VIH no resultó corroborada por estos estudios. Es importante advertir que cada estudio que encontró resultados negativos de la STI, lo hizo después de un corto periodo de tiempo y dentro del contexto general de unos bajos niveles netos de progresión de la enfermedad. El interrogante acerca de los efectos a largo plazo de las STI permanece aún sin despejar. Sin embargo, la personas considerando STIs necesitan tener en cuenta estos riesgos a corto plazo.

Algunos de estos resultados, especialmente los del WINDOW y ACT 5170, apoyan la idea de que aunque las STIs implican cierto tipo de riesgos conocidos, algunas personas pueden llevarlos a cabo de forma segura. Un cuidadoso análisis de otros estudios, incluyendo a SMART, muestra la misma cosa, aunque no es esto lo que enfatizan los investigadores del estudio. Parece que las STIs son más seguras para las personas que nunca han tenido un recuento muy bajo de células CD4+ (por debajo de 200) y pudieron reducir su carga viral a niveles indetectables estando bajo terapia, aunque aun esto resultó cuestionable en el estudio SMART. Ninguno de estos estudios observó el asunto de la revigorización de la respuesta inmunológica, ni ninguno ha examinado todavía el costo general de la terapia.

Tomados en conjunto, cualquiera de estos estudios muestran que la interrupción de la terapia conlleva un mayor riesgo de que la enfermedad progrese. Las personas que estén considerando hacer una STI pueden discutir los posibles riesgos con sus médicos y desarrollar una estrategia para llevar a cabo un mayor monitoreo de su salud mientras que estén por fuera de su terapia. Obviamente, no es aconsejable que ninguna persona haga una STI cuando sus recuentos de células CD4+ estén por debajo de 200. Además, no hay nada que apoye la suspensión de la terapia preventiva o de mantenimiento para las infecciones oportunistas, cuando dichas terapias hayan sido recetadas. Aunque algunos individuos pueden tener interés, por fuera de los estudios, en experimentar con las STIs, el precio de la interrupción de la terapia es un monitoreo más cuidadoso. La experiencia comunitaria ha mostrado una y otra vez que los que terminan en situaciones más problemáticas y perjudiciales para su salud son los que suspenden la terapia sin aumentar el monitoreo de su estado de salud, recuentos de células CD4+ y niveles del VIH.

Aunque los resultados de algunos estudios sobre la STI no han sido lo que se esperaba, aún existe una gran necesidad de que se continúe su investigación. El prospecto de una terapia contra el VIH ininterrumpida y de por vida puede resultar inquietante para muchas personas. La posibilidad de que este tratamiento a largo plazo pueda contribuir a un mayor riesgo de enfermedad del corazón, diabetes y otras consecuencias perjudiciales para la salud también resalta la necesidad de una mayor investigación.

Las altas esperanzas sobre las interrupciones estructuradas del tratamiento o STIs pueden muy bien haberse esfumado, pero aún hay muchos interrogantes sin despejar. Algunas personas con VIH seguirán deseando hacer pausas en sus tratamientos. Esto puede ser para reducir su exposición a los medicamentos y sus toxicidades o por simple fatiga. Es vital que los médicos y científicos continúen estudiando este importante tema, para entender mejor así la manera más segura y útil de que las personas con VIH puedan hacer interrupciones en sus tratamientos.

Medicamentos en proceso ofrecen diversas nuevas terapias y esperanzas

Algunas de las más importantes investigaciones presentadas en la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de 2006, sugieren que hay aires de cambio. Los próximos años podrían ver la introducción de maneras completamente nuevas de tratar el VIH. Clases totalmente nuevas como los inhibidores de la integrasa, los anticuerpos monoclonales, los nucleósidos encubiertos y los inhibidores de maduración nos proporcionan una lista de medicamentos en proceso tanto robusta como diversa. En conjunto ofrece la esperanza de avances significativos para las personas a quienes se les están agotando las opciones de tratamiento. Algunos pueden resultar igualmente importantes para todas las personas con VIH.

Durante hace ya varios años, el desarrollo de medicamentos para el VIH ha presenciado una serie de avances incrementales, con una notable ausencia de enfoques nuevos o adelantos de importancia. Un rápido vistazo a los medicamentos contra el VIH recientemente aprobados nos narra una larga historia de medicamentos “yo también” como el Emtriva (emtricitibina, FTC) y la Lexiva (fosmaprenavir) y medicamentos “nicho”, como el Aptivus (tipranavir) y el Fuzeon (enfuvirtide, T20). Aunque estos son avances reales e importantes para las personas con opciones de tratamiento limitadas (a quienes se conoce también como experimentadas en los tratamientos o pacientes de “salvamento”) y para las personas buscando opciones de tratamiento más fáciles y convenientes, hay poco que sea verdaderamente nuevo o diferente.

Actualmente hay cuatro clases de medicamentos contra el VIH: los inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTIs por su sigla en inglés), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTIs), los inhibidores de la proteasa (PIs) y los inhibidores de entrada. Aunque las compañías farmacéuticas continúan trabajando para desarrollar nuevos medicamentos dentro de estas clases, este artículo se enfoca en los medicamentos con nuevas formas de actuar—o mecanismos de acción novedosos.

Quizás la historia más convincente de la CROI de este año es la de los inhibidores de la integrasa. Tres compañías—Merck, GlaxoSmithKline (GSK) y Gilead—presentaron información acerca de sus inhibidores de la integrasa. El fármaco de Merck (MK-0518) es el que va más adelante y ahora se encuentra en la etapa de estudios de fase III. Los de GSK y Gilead están entrando ahora a pruebas de fase II y se encuentran al menos a tres años de su aprobación. La información acerca del MK-0518 fue sorprendentemente buena y generó bastante entusiasmo entre los asistentes a la conferencia.

El fármaco de Pfizer, llamado maraviroc (UK-427857) es el que va más adelante en su desarrollo. Fue poco lo que se reportó sobre el mismo en la CROI. Este miembro de una clase más amplia de medicamentos denominada inhibidores de entrada (EI por su sigla en inglés), la cual incluye al Fuzeon, es el tipo de medicamentos que intenta evitar que el VIH ingrese en las células del sistema inmunológico, al prevenir que este se adhiera a los receptores ubicados en la superficie de las células, llamados CCR5. En la CROI se presentó información sobre dos inhibidores del CCR5.

Poco antes de la conferencia, se anunció la suspensión de un estudio sobre el maraviroc. En este estudio, el maraviroc fue tomado una vez al día por personas que nunca antes habían utilizado medicamentos contra el VIH. Cuando los investigadores observaron a las primeras 200 personas inscritas, encontraron que a aquellos que tomaban maraviroc una vez al día, además de Combivir (Retrovir [AZT, zidovudina] + Efavirenz [EFV, efavirenz]), no les había ido tan bien como a los que tomaban Sustiva (efavirenz) + Combivir. Hay investigaciones en curso que estudian al maraviroc dos veces al día en personas nuevas a los medicamentos del VIH, y tanto una vez al día como dos veces al día en personas que ya antes han tomado estos medicamentos.

Schering-Plough presentó información sobre su inhibidor del CCR5 vicriviroc (Schering-D). El principal estudio sobre el vicriviroc discutido en la CROI fue sobre la clausura de un estudio que comparó vicriviroc + Combivir a Sustiva + Combivir en personas que tomaban por primera vez medicamentos contra el VIH. El estudio se suspendió tempranamente debido a un incremento inaceptable en el resurgimiento viral dentro del grupo con la combinación del vicriviroc. El vicriviroc continúa siendo estudiado en personas con una amplia experiencia en el uso de los medicamentos contra el VIH.

Aunque el desarrollo de los inhibidores del CCR5 se encontró con algunos obstáculos el año pasado, el desarrollo de otras tres clases de inhibidores de entrada continúa. Trimeris y Roche Pharmaceuticals—fabricantes del inhibidor de fusión Fuzeon—presentaron la información inicial sobre dos nuevos inhibidores de fusión, llamados TR-290999 y TR-291144. La característica más notable de estos dos fármacos es que están siendo desarrollados para dosis de una vez a la semana—aunque en voz baja se sugiere que podría ser aún de menor frecuencia. A ambos inhibidores de fusión les ha sido estudiado en el laboratorio (llamados estudios *in vitro*) su acción contra el VIH y ha demostrado ser eficaz. Ninguno ha sido aún estudiado en humanos.

Otro de los nuevos enfoques para tratar de prevenir que el VIH ingrese en las células no es en realidad ninguna novedad. La compañía Tanox con sede en Houston está desarrollando una terapia inmunológica denominada de “anticuerpos monoclonales” la cual tiene como objetivo las células CD4+ y cuyo nombre es TNX-355. Esta terapia se administra por vía intravenosa bien sea una vez a la semana o cada quince días. Ésta bloquea el primero de todos los pasos que da el VIH para ingresar en las células, en el cual el virus se adhiere a la molécula CD4. La información inicial sugiere que esta terapia podría ser útil para las personas a quienes se les están agotando las opciones de tratamientos contra el VIH. Otra compañía, Progenics, tiene anticuerpos monoclonales anti-CD4 llamados PRO-542 y PRO-140, los cuales buscan bloquear los receptores CCR5—de manera muy similar a los antagonistas de CCR5 mencionados anteriormente.

Otro nuevo inhibidor de entrada es el AMD-070, que es el inhibidor de CCR5 de Anormed. Aunque la mayor parte del VIH utiliza los CCR5 para ingresar a las células, en algunos casos el virus utiliza otro co-receptor llamado CXCR4 (o X4). Esto ocurre con más frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad del VIH. Este fármaco está todavía en la etapa inicial de desarrollo y aún no se sabe mucho del mismo.

Además de los inhibidores de la integrasa y los distintos inhibidores de entrada, varios otros enfoques y objetivos novedosos están siendo desarrollados. Aunque todos están en etapas muy iniciales del desarrollo, representan maneras nuevas e innovadoras de bloquear al VIH y merecen que se les dé la atención debida.

Dos de tales enfoques tratan de interferir con el proceso de transcripción inversa de nuevas maneras. La primera es llamada de “nucleósido encubierto” y constituye un enfoque particularmente distinto. Aunque uno de los objetivos de la terapia contra el VIH es prevenir o retrasar el desarrollo de la resistencia, este enfoque de hecho lo que busca es acelerar la evolución de un virus resistente. En últimas, lo que este proceso pretende es forzar al VIH a mutar a un estado discapacitado en el que no pueda infectar a las células y no se pueda reproducir—algo que los científicos denominan mutagénesis terminal. Uno de tales fármacos experimentales, desarrollado por Koronis utiliza este enfoque. Aunque esta idea es bastante fascinante y correcta en teoría, despierta algunas interesantes inquietudes tanto para la compañía como para la FDA—particularmente en cuanto a la evaluación de su eficacia. La medición tradicional de la eficacia de una terapia contra el VIH es la reducción en la carga viral. Para los nucleósidos encubiertos, esta medición carece de sentido—al menos inicialmente. La compañía tendrá que lograr que la FDA evalúe el fármaco de una manera completamente nueva si es que van a tener éxito.

Con el fin de explicar este nuevo enfoque, resulta útil describir el proceso de *transcripción inversa*. El VIH almacena su código genético en forma de ARN. Para poder reproducirse dentro de la célula inmunológica, el VIH debe utilizar este ARN y elaborar una copia del ADN de sí mismo. Este proceso se denomina *transcripción inversa*. La copia del ADN se elabora con la ayuda de una enzima denominada transcriptasa inversa (RT por su sigla en inglés). La enzima RT funciona leyendo las instrucciones contenidas en el ARN, y ensambla el ADN utilizando los bloques de construcción propios de la misma célula—denominados nucleótidos.

Actualmente existen dos clases o tipos de medicamentos que interfieren con la transcripción inversa. En la primera, los NRTIs son análogos o “parecidos” a los nucleótidos. La enzima RT es engañada para que utilice estos bloques de construcción que no son funcionales, lo que hace que la cadena de ARN resultante tampoco sea funcional. El otro tipo de inhibidores de RT es denominado NNRTI. Funciona adhiriéndose físicamente a la RT, lo que bloquea su capacidad de construir cadenas de ADN del VIH.

Una nueva clase de medicamentos, llamados inhibidores de los *nucleótidos competidores* de la transcriptasa inversa (NcRTIs por su sigla en inglés) pueden considerarse como una mezcla de los dos enfoques anteriores. Estos se parecen químicamente a los NRTIs, simulando ante la enzima RT que son los verdaderos

bloques de construcción del ADN. Pero a diferencia de los NRTIs estos medicamentos no se incorporarán a la cadena de ADN. A cambio, se adherirán a la enzima RT en el área en que se reúnen los bloques de construcción y físicamente bloquean el proceso. Esto se diferencia ligeramente de los NNRTIs los cuales se adhieren a la enzima en un lugar diferente. Tibotec tiene uno de tales medicamentos, denominado simplemente “Compuesto X”, el cual está siendo estudiado ahora en laboratorios.

Otro nuevo enfoque actúa en las últimas etapas del ciclo reproductivo del VIH. Estos medicamentos son denominados inhibidores de maduración. La maduración es cuando el VIH acumula su propia cubierta de proteína llamada cápside. Varios inhibidores de maduración se encuentran en estudios en los laboratorios y uno, denominado PA-457 desarrollado por Panacos, está en un pequeño estudio con humanos.

Project Inform reconoce que los avances en la medicina del VIH en los últimos 20 años es verdaderamente admirable, pero todavía no es suficiente. Nuestro objetivo primordial continúa siendo hoy lo mismo que siempre...una verdadera cura. Aunque nunca estaremos completamente satisfechos con las mejoras incrementales a los medicamentos actuales, de todas maneras damos la bienvenida a estos adelantos en el tratamiento del VIH—bien sea la simplificación (menos pastillas y dosis menores), el aumento en la potencia, la disminución en los efectos secundarios y la toxicidad, o los objetivos novedosos.

Desde la introducción de los NNRTIs en 1998, el único enfoque verdaderamente nuevo en el tratamiento del VIH ha sido el Fuzeon (enfuvirtide, T20), el cual ha tenido un uso limitado en parte debido a su costo y a las reacciones en el punto de inyección. Al ver lo que viene en camino, vemos varios nuevos y esperanzadores enfoques—inhibidores de fusión, inhibidores de CCR5, inhibidores de CXCR4, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la integrasa, nucleósidos encubiertos, competidores de los nucleótidos e inhibidores de maduración. Aunque falta por ver cuál va a ser su eficacia, no se puede negar que lo que viene en camino es de una variedad que nunca antes se había visto. Los nuevos objetivos de ataque al VIH son importantes por dos razones. Primero porque dan esperanzas a quienes no se están beneficiando completamente del tipo antiguo de medicamentos, bien sea debido a la resistencia o a la intolerancia. Segundo, por que dan la esperanza de medicamentos contra el VIH mejores o al menos más variados para todas las personas con el VIH.

Tres enfoques novedosos para tratar el VIH

Muchos progresos se han hecho en la investigación de los tratamientos para el SIDA, resultando en más de veinte nuevos medicamentos contra el VIH ahora disponibles, con nuevas combinaciones y formulaciones más fáciles de utilizar a punto de llegar al mercado. La terapia potente contra el VIH ha planteado una lista cada vez mayor de interrogantes acerca del mejor uso de las terapias y el manejo de los efectos secundarios. Cada vez capturan más la atención las inquietudes sobre la disponibilidad y el uso de los medicamentos actuales en los países en desarrollo. Sin embargo, en medio de todo esto, es importante no perder de vista la necesidad de enfoques innovadores para el tratamiento del VIH—bien sea con los medicamentos aprobados actualmente o con un tipo completamente nuevo de terapias. Este artículo examina tres de dichos enfoques. El primero es el intento de purgar las reservas del VIH en las células en reposo. El segundo trata de forzar una resistencia a los medicamentos como estrategia de tratamiento de etapa avanzada. El tercero combina múltiples objetivos para la terapia genética.

Purga de las reservas

A pesar de la capacidad que poseen los regímenes de alta potencia actuales contra el VIH de reducir los niveles en plasma del VIH a niveles indetectables por periodos prolongados de tiempo, no resultan en la erradicación del VIH del organismo o en una cura para el SIDA. Se cree que los medicamentos actuales no eliminan por completo al VIH del organismo debido a que estos actúan primordialmente contra virus que se están reproduciendo activamente. Además de este tipo de virus activos, el VIH también puede infectar las

células y entrar en un estado latente o inactivo. Mientras que la célula permanezca en este estado, el VIH en su interior también lo estará—pasando undetectado tanto para el sistema inmunológico como para los medicamentos contra el VIH. Si esta célula se llega a volver activa, el VIH en su interior también se vuelve activo y puede reactivar la infección en ausencia de los medicamentos contra el VIH. Estas células con infección latente del VIH actúan como un depósito de reserva para el virus.

Algunos investigadores opinan que la cura para el SIDA requiere la eliminación o erradicación total del VIH del organismo, incluyendo la destrucción de las reservas de células infectadas. Se ha propuesto que una de las maneras de hacer esto pudiera ser reactivando las células en la reserva, mientras la persona toma una terapia contra el VIH de alta potencia durante un período prolongado de tiempo. Si todas las células infectadas con el VIH son activadas, a dichas células se les bloquearía la producción activa del virus y serían destruidas. Sin embargo, esto implicaría llegar a cada una de las células en reposo lo que constituye una labor descomunal.

Varios experimentos han intentado esta estrategia de activación. Algunos han incluido un estimulador inmunológico, la interleuquina-2 (IL2, Proleukin). Otros combinaron IL-2 con un estimulador inmunológico muy potente llamado OKT3. Sin embargo, los efectos secundarios del OKT3 opacaron cualquier posible beneficio, y los estudios tuvieron que ser suspendidos. Más recientemente, a finales de 2005, apareció un artículo en la gaceta médica *The Lancet* reportando resultados alentadores sobre el uso del ácido valpróico. *Project Inform* reportó este estudio en su *PI Perspective #40*.

Existen diferentes mecanismos mediante los cuales el VIH permanece inactivo o latente. Dean Hamer del National Cancer Institute propone que podría existir la posibilidad de purgar una mayor cantidad de los depósitos de reserva utilizando estrategias de activación que utilicen dos mecanismos diferentes, denominados CIS y TRANS. El ácido valpróico funciona por medio de la activación CIS. Otro investigador, David Margolis, ha conducido estudios iniciales utilizando ácido valpróico (ver *PI Perspective #40*). Otra clase de compuestos llamados lactonas DAG funcionan a través de la activación TRANS. Utilizando una combinación de activadores CIS y TRANS (ácido valpróico + compuesto de lactonas DAG, bien sea LMC03 o LMC07), Hamer comenta excelentes resultados en la activación de células en reposo, con dosis relativamente pequeñas y pocos efectos secundarios. Hamer propone otro estudio de enfoques de activación CIS y TRANS (ácido valpróico con un compuesto de lactonas DAG) además de una inmunotoxina (para alcanzar y destruir las células activadas) en combinación con una terapia potente contra el VIH. Este es el tipo de investigaciones que podría llevar al campo varios pasos hacia adelante.

Recientemente la American Foundation for AIDS Research (amfAR) patrocinó una mesa redonda sobre la activación y erradicación del VIH que recibió una nueva financiación por parte de amfAR para la investigación de los mecanismos de este tipo. Se necesita aún más para explorar el potencial de las estrategias de erradicación. Los voluntarios que participaron en los estudios son verdaderos guerreros del progreso en el campo, pero no todo el mundo puede, desea o debería participar en estudios de esta naturaleza. Otra manera de apoyar los estudios innovadores es haciendo donaciones a la Foundation for AIDS and Immune Research (www.foundationFAIR.org) y alentando específicamente los estudios que intentan erradicar los depósitos de reserva de células infectadas. Para más información acerca de las estrategias de erradicación, ver:

- *PI Perspective #40, Resultados de un estudio sobre una "cura"*

Estrategia de resistencia a los medicamentos

Como se mencionó en el artículo "*Medicamentos en proceso ofrecen diversas nuevas terapias y esperanzas*", hay una variedad de nuevos inhibidores de entrada en desarrollo. En la actualidad, hay tres clases principales de inhibidores de entrada incluyendo 1) los inhibidores de CD4, 2) los inhibidores de co-receptores y 3) los inhibidores de fusión. A continuación presentamos un cuadro de los medicamentos en proceso:

Inhibidores CD4	Inhibidores de co-receptores	Inhibidores de fusión
Mab 2F5 Mab 2615 Pro-542 BMS-806 TNX-355	Maraviroc Aplaviroc (terminated) vicriviroc AMD 070	Fuzeon (enfuvirtide, T-20) T-1249

El único inhibidor de entrada disponible actualmente con receta médica es el Fuzeon (enfuvirtide, T-20). La resistencia a los inhibidores de entrada recién se está empezando a entender. Parece que cambios pequeños en el virus pueden volver ineficaz la terapia de los inhibidores de co-receptores. Esto plantea retos adicionales en este campo de la investigación, que de por sí ya se ha visto plagado de contratiempos.

Ha habido unas pocas observaciones interesantes acerca de la resistencia a los inhibidores de entrada—particularmente en la manera como se relaciona con el Fuzeon. El desarrollo de la resistencia al Fuzeon no resulta en resistencia a los inhibidores de los co-receptores. Más interesante aún es el hecho de que a medida que las personas desarrollan resistencia al Fuzeon, aparecen cambios en la población del virus—forzando a diversos virus a volverse más similares u homogéneos con respecto al uso de los co-receptores.

Existen dos co-receptores discutidos comúnmente, el CCR5 (R5) y el CXCR4 (X4). El VIH que utiliza el R5 para infectar las células es generalmente considerado menos agresivo que el que utiliza el X4. Un reto para la investigación de los inhibidores de entrada es que los inhibidores de R5 no tienen ningún impacto en los virus que usan el X4 y viceversa. Uno de los temores en la investigación sobre los inhibidores de R5 es que le podría dar una ventaja al tipo de virus más agresivo que utilizan el X4, lo que traería peores resultados. Esto podría expresar la necesidad de combinar los dos enfoques, lo que implicaría atacar tanto a los virus que utilizan el R5 como a los que utilizan el X4. En últimas esta combinación de enfoques sería el mejor uso que se le podría dar a este tipo de terapias con inhibidores de entrada.

La observación de que los virus que resurgían mientras la persona estaba en Fuzeon eran más homogéneos, abre una nueva posibilidad y potencial para los inhibidores de co-receptores. Cuando alguien desarrolla resistencia al Fuzeon, sin duda se vuelve más susceptible a los efectos benéficos de los inhibidores de los co-receptores.

Aunque el efecto más potente del Fuzeon sin duda siempre será su actividad contra el VIH, también podría ser que la resistencia al Fuzeon pudiera tener algún beneficio en aumentar la potencia y eficacia de estas otras terapias. Esta no es la única vez que se observa que el desarrollo de la resistencia a un medicamento contra el VIH pueda tener ciertos efectos benéficos. El virus resistente al Epivir (lamivudina, 3TC) puede ser más susceptible al efecto contra el VIH de otros medicamentos. Además, los virus resistentes a los inhibidores de la proteasa pueden no estar tan en forma y tener una menor capacidad de causar daños al sistema inmunológico. En ninguno de estos casos puede considerarse la resistencia como algo bueno. Sin embargo, la información sugiere que en algunos casos, cuando se desarrolla la resistencia, ésta puede usarse en el propio provecho más bien que considerarse como una pérdida total del uso de estos medicamentos o clases de medicamentos. Esto abre la puerta para un tipo de investigación completamente nuevo, especialmente beneficioso para las personas que han desarrollado resistencia a muchos medicamentos contra el VIH.

Los estudios en curso sobre los inhibidores de los co-receptores incluyen a personas que toman Fuzeon así como a los que han desarrollado resistencia al mismo. La información que ha surgido de dichos estudios le permitirá a los investigadores tener algunas indicaciones sobre los beneficios del uso del Fuzeon en combinación con inhibidores de co-receptores y el uso subsiguiente de estos inhibidores a partir de la falla del Fuzeon. Los resultados de los estudios actuales mostrarán la dirección que deberá seguir la investigación futura sobre esta estrategia. Para más información ver:

- PI Perspective #40, “Inhibidores de entrada: Una carrera hacia la meta final”
- PI Perspective #39, “La capacidad de replicación del VIH y las decisiones de tratamiento”
- PI Perspective #38, “Inhibidores de entrada”

Terapia genética para el VIH

La investigación sobre la terapia genética para el VIH está pasando de su infancia a su adolescencia. El artículo de PI Perspective #41 “*Un enfoque muy diferente al tratamiento del VIH*”, se refiere al estudio patrocinado por Johnson & Johnson sobre las células madre modificadas con ribozima, el cual fue ampliamente publicado en periódicos en todo el país. Otras investigaciones innovadoras sobre la terapia genética continúan. El Sur de California es un centro para este tipo de actividad, con expertos de renombre mundial en la *City of Hope* (Ciudadela de la Esperanza) y trabajos colaborativos de tiempo atrás con la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA), particularmente en el Hospital Infantil.

En un reciente simposio anual sobre el VIH/SIDA en Palm Springs, el Dr. John Rossi de *City of Hope*, quien es un pionero en la terapia genética para el VIH, presentó un esbozo de un estudio el cual estará reclutando a finales de este año. Igual que el estudio de Johnson & Johnson mencionado anteriormente, este estudio también utilizará células madre modificadas. Las células madre, como su nombre lo indica, son la madre de todas las células ya que una sola de ellas puede dividirse y diferenciarse en un espectro totalmente diferente de células inmunológicas. Al introducir en este tipo de células genes contra el VIH, es teóricamente posible repoblar un espectro completo de células inmunológicas que sean resistentes a la infección del VIH.

El estudio del Dr. Rossi es tan innovador debido a que combina tres objetivos de terapia con genes anti-VIH. Así como en la combinación de medicamentos contra el VIH, en la que se atacan objetivos en las distintas etapas del ciclo vital del VIH lo cual funciona mejor que utilizar un solo medicamento, el enfoque del Dr. Rossi combina tres estrategias para atacar al VIH—además, esto se hará en conjunto con el uso de medicamentos contra el VIH. Este estudio será el primero en el que una estrategia triple va a ser ensayada en seres humanos portadores del VIH. La esperanza es que al combinar las diferentes estrategias, se disminuirán los problemas de resistencia y se aumentará la potencia.

Los tres objetivos son TAT/REV, TAR y CCR5. TAT/REV y TAR son genes del VIH, y el CCR5 es el factor celular, el cual será el blanco para bloquear la entrada del virus a la célula. Esta estrategia de terapia genética incluirá un enfoque denominado ARNi, el cual fue discutido en PI Perspective #38, en el artículo “*La interferencia con el ARN: Matar al mensajero*”

La información preliminar muestra que este enfoque no parece ser tóxico para las células y en los tubos de ensayo pudo proteger a las células contra la infección durante mucho tiempo. Se observó en los tubos de ensayo que después de una exposición al VIH de 42 días no se pudo detectar al virus. Esto se considera un periodo muy largo de tiempo dentro de estas condiciones experimentales. Para más información ver:

- PI Perspective #38, “Terapia genética contra el VIH”
- PI Perspective #36, “La interferencia con el ARN: Matar al mensajero”

Conclusiones

Aunque el advenimiento de la terapia potente contra el VIH ha dejado un legado de interrogantes críticos de investigación aún por ser despejados, también existe la necesidad de ir más allá de la terapia antirretroviral de alta potencia (HAART por su sigla en inglés)—para impulsar el tratamiento del VIH a nuevas fronteras y eventualmente a la cura del SIDA. Las tres estrategias mencionadas anteriormente son solo unos pocos ejemplos de este tipo de investigación. Cada una representa una frontera en la que se captura nueva información y ensayos de conceptos y estrategias. Esta clase de estudios prometen ser los bloques de construcción para el progreso. Nadie puede predecir su resultado, pero cada una, sin importar cual sea el resultado final, ayudará a dar forma al progreso en este campo.

Un enfoque muy diferente al tratamiento del VIH

El viernes 7 de abril, el San Francisco Chronicle publicó un artículo que aumentó las esperanzas de las personas con VIH (*"A Breakthrough AIDS Therapy in the Making"*). Este se centró en la experiencia de una sola persona en un estudio en curso que combina terapia genética y "células madre" para el tratamiento del VIH. La persona descrita en el artículo completó el proceso y ha podido suspender el uso de la terapia contra el VIH por un año seguido y hasta la fecha, mientras permanece "indetectable" en las pruebas que miden el nivel del VIH en la sangre. Estas noticias son alentadoras en primera estancia, pero hay que temperar el optimismo hasta que haya más información disponible. Por ejemplo, ¿recibió el participante en el estudio el gen protector contra el VIH o un placebo? ¿Son estos alentadores resultados debidos a la intervención o a algunos otros factores?

Aunque los resultados de la experiencia de esta sola persona suenan muy alentadores, es demasiado pronto para saber qué es lo que realmente está pasando, bien sea con este individuo o con el estudio en general. Algunas personas de por sí ya tienen la habilidad natural de mantener niveles extremadamente bajos o indetectables del virus sin necesidad de terapia. Algunos ya poseen características genéticas heredadas que hacen muy difícil que el VIH infecte sus células o se reproduzca y fabrique nuevas copias de sí mismo. No está claro si la buena fortuna de esta persona se debe a estos o a otros factores, o a la terapia utilizada en el estudio. El estudio es "ciego," lo que quiere decir que ni los investigadores ni los voluntarios saben quién obtuvo el gen o el placebo. Los resultados serán revelados después de que todos los voluntarios completen su curso de terapia, lo que se espera que ocurra en febrero de 2007.

El principio que propone este estudio ha estado en desarrollo durante casi 15 años. El objetivo primordial es estimular el crecimiento de un nuevo sistema inmunológico en una persona con el VIH—es decir, uno que sea resistente a la infección del VIH. Esto requiere una fuente de células que puedan crecer en el paciente y una manera de alterarlas para que se vuelvan resistentes a la infección del VIH. La terapia genética es una forma de alterar las células. Un "gen" puede describirse como un conjunto de instrucciones que le indican a la célula cómo fabricar una proteína en particular o un grupo de proteínas. Cada célula del cuerpo ya contiene una serie de instrucciones que la hacen lo que es y le dicen lo que debe hacer. La terapia genética intenta insertar un nuevo gen con algunas instrucciones adicionales. El nuevo gen debe ser enviado a las células en el organismo donde pueda empezar a funcionar.

En este estudio, los investigadores eligieron insertar un nuevo gen en células madre adultas. Estas células existen en pequeñas cantidades en el cuerpo y no tienen aún un propósito específico. Éstas tienen la habilidad de desarrollarse en muchos posibles tipos de células y por lo tanto constituyen un buen blanco para este experimento—ya que en teoría, se podría repoblar un espectro completo de células protegidas con genes modificados de una sola célula madre.

Este estudio de fase II compara las células madre modificadas con un gen contra el VIH a un "placebo" o células madre sin modificar. Las células del sistema inmunológico conteniendo el nuevo gen contra el VIH pueden inhibir al virus en hasta cinco de las etapas diferentes de su ciclo de reproducción. El estudio incluyó a 74 personas con recuentos de células CD4+ por encima de 300, quienes habían estado en terapias estables y eficaces durante por lo menos seis meses. A los voluntarios se les hace desplazar células madre (las cuales se alojan en grandes cantidades en la médula ósea) fuera de la médula ósea mediante una terapia denominada G-CSF (conocida comúnmente como Neupogen, el cual se utiliza normalmente para tratar niveles bajos de neutrófilos, lo que se llama neutropenia). Una vez que se ha alentado a las células madre a desplazarse fuera de la médula ósea, éstas son cosechadas mediante una más bien elaborada extracción de sangre (llamada fêresis). En el entorno del tubo de ensayo, las células son modificadas bien sea con el gen contra el VIH o con un placebo. Un virus inofensivo de ratón al que se le ha insertado el gen contra el VIH se utiliza para infectar las células madre de la mitad de los pacientes, dándoles así a sus células madre el nuevo gen contra el VIH. Las células modificadas son luego reinfundidas a los pacientes. La otra mitad de los pacientes simplemente vuelve a obtener las células madre originales sin modificar.

Una vez de vuelta dentro del organismo del voluntario, estas células crecen y se diferencian con el tiempo (es decir se convierten en otro tipo de células a medida que van madurando), reemplazando a las células que

van muriendo a causa de la infección del VIH. Puesto que estas células se encuentran ahora protegidas contra el VIH, continúan viviendo y en teoría se convierten en las células dominantes del sistema inmunológico. Después de algunos meses, a los voluntarios se les suspende la terapia contra el VIH y se les hace un estrecho seguimiento para ver qué sucede. La respuesta ideal sería la de ver al voluntario seguir estando bien sin terapia y permaneciendo “indetectable” para el VIH. Esto es lo que parece estarle sucediendo a la persona del artículo, pero aún no es posible saber si esto se debe a la terapia o a otro factor. (Para más información acerca de la terapia genética, vea el artículo “Terapia genética para el VIH” en *PI Perspective* #38.)

Muchos van a estar observando cuidadosamente cuando se analicen los resultados del estudio en la próxima primavera. Todo lo referente a este estudio tiene lógica y representa lo mejor del pensamiento de la ciencia moderna, la combinación de células madre con la terapia genética en un experimento verdaderamente de avanzada. Ciertamente, todavía falta mucho por determinar en cuanto a su practicidad. Aunque algunos de los procedimientos involucrados son costosos, algún día habrá que comparar dichos costos con los de mantener a una persona en terapia contra el VIH durante toda una vida. Hacemos un reconocimiento a los investigadores en Estados Unidos y Australia que están tratando a los pacientes, a los científicos en Australia que desarrollaron el gen y a los voluntarios mismos que ha contribuido grandemente con su tiempo y esperanzas.

Sin embargo, habiéndose dicho esto, es mejor evitar las especulaciones hasta que tengamos a mano los resultados del estudio. Poco se ha ganado tratando de adivinar lo que sucede en un estudio ciego. ¿Es este nuevo estudio un descubrimiento en desarrollo? Nadie lo sabe. Cuando menos, se trata de un bien recibido audaz experimento que busca maneras de eliminar al VIH del organismo o de minimizar la necesidad del uso de la terapia en el futuro. Aunque no tenga éxito, sin duda contribuirá con importantes directrices para otros estudios similares.

Project Inform no respalda o apoya ningún estudio específico, pero en ocasiones, suministramos la información de contacto para estudios que son de interés notable para la comunidad como es el caso de este. Algunos de los sitios donde se realiza el estudio están completamente copados, pero otros están todavía reclutando en Los Ángeles y en San Francisco. Considere todos los riesgos y beneficios antes de aceptar participar en un estudio.

Localización e información de contacto:

ClinicalTrials.gov (identifier NCT00074997)

University of California Los Angeles (UCLA)
CARE Center
Los Angeles, California, 90095-1793
Study Contact 310-206-6414
gvasquez@mednet.ucla.edu
Ronald Mitsuyasu, MD, Principal Investigator

Stanford University, Department of Medicine
Division of Infectious Disease
Stanford, California, 94305-5107
Study Contact 650-723-2804
dslam@leland.stanford.edu
Thomas Merigan, MD, Principal Investigator
Andrew Zolopa, MD, Sub-Investigator
Michael Harbour, MD, Sub-Investigator

AIDS Healthcare Foundation Research Centre
Los Angeles, California, 90015
Study Contact 323-913-1033
robert.cordova@aidshealth.org
Charles Farthing, MD, Sub-Investigator

Quest Clinical Research
San Francisco, California, 94115
Study Contact 415-353-0800
eileen@questclinical.com
Jay Lalezari, MD, Sub-Investigator

Pacific Horizon Medical Group
San Francisco, California, 94115
Study Contact 415-292-5477 x480
sunny4phmg@earthlink.net
Lorna Thornton, MD, Sub-Investigator