

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

## Veinticinco años en la lucha contra el SIDA: ¿Qué hemos aprendido?

Los veinticinco años de lucha contra el VIH y SIDA nos han enseñado muchas duras lecciones, y el aprendizaje aún está lejos de terminar. Hemos aprendido montones acerca de la intersección entre epidemias de adicción, violencia, pobreza y enfermedad, así como de las muchas maneras en que la política y los prejuicios afectan a lo que fundamentalmente constituye un problema médico. Tantos ya han pagado con sus vidas por las lecciones aprendidas, que es difícil acordarnos de que las sociedades mejoran con la experiencia. Uno de los aspectos de la lucha médica contra el VIH que debe ser cuidadosamente estudiado es lo que hayamos aprendido acerca de cómo enfrentarnos a una nueva enfermedad y cómo podríamos aplicarlo en el futuro.

Un verdadero contraste de informaciones puede apreciarse entre la “lucha contra el cáncer” de los setentas (que por lo general ha sido considerada como un fracaso) y la “lucha contra el VIH y el SIDA” de los ochentas y noventas (considerada una de los grandes éxitos de la medicina moderna). ¿A qué se debe que una haya triunfado y la otra fracasado? Aunque las respuestas sean complejas (y queda en claro que la investigación del SIDA misma se ha visto beneficiada de las batallas libradas contra el cáncer), pueden extraerse importantes lecciones acerca de por qué la lucha contra el SIDA ha tenido tantos aciertos, al menos para aquellos con acceso a los cuidados de la medicina moderna, en cuanto a la reducción del terrible sufrimiento y la tasa de mortalidad vistos en los primeros años. ¿Cómo se logró esto? ¿Qué nos dice sobre la lucha contra otras enfermedades?

El percibido fracaso de la “lucha contra el cáncer” le bajó los humos a muchos en la comunidad científica y originó la creencia entre los que se encuentran en el poder de que “gastar dinero” en la investigación de cualquier enfermedad no producía los resultados esperados. La mayoría de los científicos llegó a creer que dirigir la investigación hacia el logro de determinados objetivos no aceleraría el progreso, y que los adelantos principalmente provenían de la casualidad, lo que hacía que los investigadores se centraran únicamente en aquello que les interesaba. Una y otra vez, se nos dijo que el estudio de las células de las levaduras infecciosas tenía las mismas probabilidades de producir avances contra el cáncer que el estudio del cáncer mismo.

La experiencia con el SIDA ha demostrado de muchas maneras lo contrario. Ha probado que una buena financiación a largo plazo—dirigida hacia metas y objetivos específicos dentro del contexto de una enfermedad en particular—puede verdaderamente producir beneficios económicos. Los activistas del SIDA y quienes los apoyan en el Congreso, así como las tres últimas administraciones, han asegurado exitosamente aumentos sustanciales en los fondos para los Institutos Nacionales de Salud (NIH por su sigla en inglés). Algunos de los mayores aumentos han sido destinados a la investigación contra el VIH, permitiendo que los NIH, y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por su sigla en inglés) en

### CONTENIDOS

- 1–3 Veinticinco años en la lucha contra el SIDA: ¿Qué hemos aprendido?
- 4–11 Conferencia Internacional del SIDA: Toronto
- 11–16 Actualización sobre los medicamentos en camino: Notas breves sobre los nuevos medicamentos contra el VIH en desarrollo
- 16–21 Los retos del salvamento

particular, lleven a cabo una campaña integral contra la enfermedad. Principalmente, estos niveles de financiación fueron o bien aumentados o sostenidos con cada año transcurrido durante casi dos décadas—mucho mayor que el apoyo que recibió la lucha contra el cáncer.

Las directivas del NIAID prudentemente crearon un equilibrio entre los programas para apoyar las ciencias básicas del VIH mismo, la patogénesis del VIH (cómo causa el VIH la enfermedad), el descubrimiento de medicamentos y las pruebas clínicas para los nuevos medicamentos. Los fondos fueron distribuidos a lo largo de todo el país para atraer así el involucramiento de nuestras mejores universidades y hospitales. Mientras más veían estos grupos la oportunidad de fondos asegurados a largo plazo, trabajar en el SIDA se convirtió en lo más inteligente que se podía hacer.

Algunos fondos fueron dirigidos similarmente para incentivar el involucramiento inicial de las compañías farmacéuticas americanas. Los subsidios federales ayudaron a identificar los objetivos básicos de la terapia y apoyaron el ensayo y la evaluación de los nuevos medicamentos. En el transcurso de una década o menos, la industria ya había asumido por completo el juego. Con los fondos federales se subvencionaron firmas más pequeñas y nuevas para que llevaran a cabo la labor inicial en el desarrollo de productos novedosos contra el SIDA, mientras que las empresas más grandes financiaron el paso de sus productos a lo largo del costoso proceso de aprobación por parte de la FDA. Hoy en día, el desarrollo de la mayoría de los medicamentos contra el VIH se encuentra en manos de unas pocas compañías grandes, cada una de las cuales está comprometida en el desarrollo de un portafolio completo de productos para combatir al VIH desde una diversidad de ángulos. A medida que el tratamiento se ha empezado a hacer más asequible en los países en desarrollo, la industria internacional de productos genéricos se ha dado a la labor de producir versiones menos costosas, y muchas veces innovadoras, de los medicamentos existentes.

Otro elemento clave del éxito logrado en el tratamiento ha sido la inclusión sin precedentes de comunidades de pacientes y médicos de atención primaria dentro del proceso de investigación. Después de años de renuencia inicial, los pacientes y sus cuidadores fueron eventualmente bien recibidos en las reuniones científicas y las juntas asesoras de las compañías. Desde hace ya muchos años, cada estudio clínico ha sido también escudriñado por la comunidad de pacientes, en lugar de solo por las juntas institucionales y los grupos profesionales. Este involucramiento por parte de un agresivo y bien informado grupo de pacientes ha sido bien recibido tanto por los científicos como por los pacientes mismos. Su contraste con los pasivos grupos de asesoría comunitaria del pasado no podía ser más claro. No puede exagerarse la contribución al progreso y al entendimiento que estos hacen.

A pesar del comienzo dolorosamente lento en la era Reagan, el aumento constante de los fondos para los programas del SIDA en los NIH llevó a que nuestros recursos académicos e industriales se fijaran metas a más largo plazo. La financiación constante y a largo plazo hizo posible que la academia y la industria privada invirtieran confiadamente en el VIH sin la preocupación de cuándo irían a agotarse los fondos. Abrir las puertas de la academia y la industria privada a las voces de aquellos afectados por la enfermedad ha humanizado las ciencias y llevado a nuevos niveles tanto su apoyo como una útil crítica constructiva. En conjunto, estos esfuerzos comprobaron que invertir cuantiosa y consistentemente en la lucha contra una enfermedad, así como abrir las puertas a los comentarios del gran público, de hecho conlleva a la recuperación de dichas inversiones. También demostraron que las ciencias pueden ser guiadas hacia la consecución de determinados objetivos siempre y cuando se haga con mano suave y prudente. La clave de este descubrimiento ha sido llevar a la mesa a todas las partes interesadas y recordar constantemente la importancia de la opinión de los pacientes.

Estos esfuerzos han transformado la enfermedad del VIH de una enfermedad casi siempre fatal y de rápido avance a un problema en su mayor parte manejable, al menos para quienes tienen acceso a la atención médica. En este vigésimoquinto año del SIDA, contamos con casi 25 nuevos medicamentos que en conjunto han cambiado la naturaleza de la enfermedad—esta es una tasa de desarrollo de nuevos

### En memoria de ...

Dedicamos este número de *PI Perspective* a los siguientes individuos. Su recuerdo sigue vivo en la labor que tenemos por realizar.

Ron Beauregard  
Will Carter  
Dan Dunable  
Frank Jackson  
William Peltier  
Ric Weiland

medicamentos que no tiene precedentes. Cuando las personas tienen acceso a los medicamentos y a la atención médica, el VIH puede mantenerse a raya durante décadas. Aunque esto todavía no constituye una cura, es un avance extraordinario y bien recibido en comparación al sufrimiento de las personas que enfrentaron la enfermedad en los comienzos de la epidemia.

También hemos aprendido la gran importancia de combatir la resistencia a los medicamentos por medio de la capacitación de los pacientes sobre la adherencia a los tratamientos y el desarrollo de un flujo constante de nuevos y mejores medicamentos, algo que no había sido intentado o logrado muy bien con otras enfermedades. El desarrollo de nuevos y mejores medicamentos continúa hasta la fecha con por lo menos cuatro o cinco importantes nuevos medicamentos acercándose a su aprobación en el transcurso de los próximos dos años. Con cada año que pasa, el VIH se vuelve más manejable, los medicamentos más seguros y fáciles de usar, y el desarrollo de la resistencia cada vez más distante.

Solo si pudiéramos hacer progresos similares contra los obstáculos de tipo social, económico y político que afrontan las personas con VIH en todo el mundo. Los precios de los medicamentos, la falta de infraestructura, salubridad y atención médica, y la obstinada indiferencia hacia las necesidades de los pobres hace que muchos millones de personas no puedan beneficiarse de estos adelantos. Mientras que permanezcan estos obstáculos, los beneficios logrados estarán fuera del alcance de muchas personas. También hemos fracasado miserablemente en cuanto a la prevención, tanto a nivel nacional como internacional. No tendríamos que luchar tan arduamente para obtener los fondos para apoyar el tratamiento de decenas de millones de personas alrededor del mundo si quizás desde el principio hubiésemos invertido más eficazmente en la prevención. Por otro lado, si hubiéramos tenido éxito en la prevención, el costo de los tratamientos se habría reducido ya que en primer lugar serían menos los que necesitaran el tratamiento.

No nos podemos dar el lujo de ignorar estas importantes lecciones. Además de llevar el éxito en el tratamiento del VIH a los países en desarrollo, estas lecciones deben ser ahora aplicadas a la lucha contra otra serie de enfermedades graves a las cuales no les ha ido tan bien en las manos del gobierno y la ciencia. En los mismos países en desarrollo que tan urgentemente necesitan el acceso al tratamiento del VIH, millones de personas más mueren diariamente de enfermedades tales como tuberculosis, malaria y hepatitis. No podemos volver a confiar en la suerte y disminuir los fondos o la frecuencia con la que se asignan. No podemos seguir sub-financiando los esfuerzos de prevención. Una vacuna para el VIH aún continúa trágicamente elusiva y los esfuerzos de investigación por lograrla siguen siendo inadecuados y carentes de liderazgo. Estos retos siguen siendo tan grandes y tan faltos de una solución hoy en día, como lo eran en los años ochenta. Nuestro propio éxito en la investigación de tratamientos y desarrollo señala el camino hacia el éxito en la prevención: este requiere una financiación importante, constante y a largo plazo, así como la colaboración a nivel mundial entre pacientes, médicos, investigadores, gobiernos y el público en general. Esto fue lo que se requirió para lograr cambiar la naturaleza de la enfermedad del VIH a través de la investigación de los tratamientos, y es lo que se requiere para evitar su propagación.

Más allá del VIH, enfrentamos nuevas amenazas como la gripe aviar y otros patógenos menos conocidos, además de cualquier otra cosa que la naturaleza nos depare en el futuro. Gracias a los esfuerzos de los científicos, los activistas, los médicos y las enfermeras, los Institutos Nacionales de Salud, nuestras universidades, la industria privada y quienes nos apoyan en el gobierno, ya sabemos muchas cosas sobre cómo combatir al VIH y cualquier otra nueva enfermedad. El reto que tenemos ante nosotros ahora es aplicar estas lecciones en todos los lugares del mundo.

## Conferencia Internacional del SIDA: Toronto

La Decimosexta conferencia internacional del SIDA se llevó a cabo en Toronto, Canadá, en agosto de 2006. Lo que antes era una reunión de tipo científico, con los años, la “Gran Internacional” se ha transformado en una reunión masiva y multifacética la cual cubre casi todos los aspectos de la pandemia— desde sesiones sobre cómo menguar el estigma, marchas para apoyar a los trabajadores sexuales y el intercambio de agujas, hasta las participaciones estelares de celebridades como Bill Gates y Bill Clinton.

Aunque ya no es el lugar en el que se revelan las novedades científicas como solía serlo, la conferencia de este año tenía lo suficiente como para mantener bien ocupados a los activistas de los tratamientos. Project Inform puso en su página web [www.projectinform.org/blog.html](http://www.projectinform.org/blog.html) resúmenes de noticias de última hora (en inglés) a lo largo de la conferencia. Este artículo es una recopilación de algunas de las presentaciones más interesantes e importantes sobre los tratamientos.

### Los inhibidores de la integrasa: la próxima frontera

Hace algunos años, mucho del entusiasmo por los nuevos medicamentos anti-VIH se enfocó en una nueva clase de medicamentos denominados inhibidores de entrada. Aunque todavía existe interés en estos medicamentos, el entusiasmo está cambiando hacia otro nuevo tipo de fármacos, llamados inhibidores de la integrasa. La integrasa es un tipo de proteína, llamada enzima, la cual utiliza el VIH para mezclar su material genético con los propios genes de la célula. Aunque otros medicamentos contra el VIH dirigidos hacia otras enzimas importantes (como la transcriptasa inversa y la proteasa) han estado disponibles desde hace ya varios años, el desarrollo de un medicamento que actúe contra la integrasa ha demostrado ser más complicado. Esto parece estar cambiando y rápidamente.

#### MK-0518

El MK-0518 que está siendo desarrollado por Merck, se espera que sea el primer inhibidor de la integrasa que pase ante la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su aprobación. Merck presentó información a comienzos de 2006 que mostraba resultados admirables en el uso del MK-0518 en personas con uso previo de terapias anti-VIH (llamadas personas experimentadas en el tratamiento). Hubo dos importantes desarrollos relacionados con el MK-0518 en Toronto.

Primero, Merck presentó información sobre el uso del MK-0518 en personas que utilizaban por primera vez la terapia contra el VIH. Se comparó el MK-0518 con Sustiva (efavirenz), ambos tomados con Epivir (lamivudina, 3TC) y con Viread (tenofovir). Proporciones similares de personas que tomaron MK-0518 y Sustiva lograron cargas virales indetectables. Después de 24 semanas cerca de un 80% de ambos grupos tenían niveles del VIH inferiores a 50 copias.

Lo que llamó la atención a los activistas de los tratamientos e investigadores fue la rapidez con que bajó la carga viral de las personas que tomaron el MK-0518. Después de tan solo 4 semanas, entre el 60% y el 78% (dependiendo de la dosis) de las personas tomando MK-0518 tenían niveles del VIH inferiores a 50 copias, en comparación de solo un 20% de los que tomaron Sustiva. Similarmente después de 8 semanas, entre el 75% y el 83% de las personas en MK-0518 tenían niveles del VIH inferiores a 50 copias, en comparación a solo un 37% de las personas en Sustiva. Sin embargo, hacia la semana 24, los efectos de los dos diferentes regímenes eran aproximadamente los mismos. Así pues, el efecto sorprendente del MK-0518 fue la rapidez con la que logró reducir la carga viral a niveles indetectables. Todavía es demasiado pronto para entender qué significa este rápido descenso en las personas que tomaron el MK-0518. Sin embargo, los estudios iniciales sugieren una fuerte conexión entre la rapidez con que disminuye la carga viral y la duración de esta respuesta.

Para una lista completa de los nombres de los medicamentos y sus clases, vea la CUADRO DE MEDICAMENTOS en la página 10.

El segundo desarrollo ocurrió en el último día de la conferencia cuando Merck anunció sus planes de abrir un programa de acceso expandido para el MK-0518 en unas pocas semanas. Como había informado Project Inform, ya se ha abierto el reclutamiento en los Estados Unidos para el MK-0518. Para calificar, las personas deben tener resistencia a por lo menos un medicamento de las clases de los NRTI, NNRTI o inhibidores de la proteasa, y no haber podido suprimir completamente la reproducción del VIH con sus regímenes actuales. No hay requisitos en cuanto al recuento de células CD4+ o la carga viral. Para más información (en inglés), por favor visite a [www.projectinform.org/blog\\_02\\_md.html](http://www.projectinform.org/blog_02_md.html).

### Otros inhibidores de la integrasa

Dos otras compañías que están desarrollando inhibidores de la integrasa hicieron también anuncios en Toronto. Gilead Sciences reportó la falta de interacción con otros medicamentos de su inhibidor de la integrasa, el GK-9137 (tomado con una dosis fortificante de Norvir [ritonavir]) y sus dos otros medicamentos contra el VIH, Emtriba (emtricitibina, FTC) y Viread (tenofovir). Esto se acomoda bien para que en el futuro se cree una posible combinación de dosis en una sola pastilla con estos tres medicamentos.

GlaxoSmithKline y Shionogi anunciaron la terminación de su estudio de seguridad de fase I en su aventura comercial conjunta para desarrollar el inhibidor de la integrasa, 364735. Aunque no dieron datos específicos, las dos compañías reportaron que los resultados iniciales les permitieron elegir la dosis para seguir adelante con su estudio de fase II, el cual se espera llevar a cabo a finales de 2006. Las compañías también anunciaron que presentarán los datos del estudio de fase I en una próxima conferencia médica en 2007.

### Otros que vienen pronto

Los inhibidores de la integrasa pueden ser el objeto de muchos de los rumores en la actualidad en el ámbito del desarrollo de los medicamentos anti-VIH, pero no son los únicos que se espera que estén disponibles en un futuro próximo. El primer inhibidor de entrada oral, un nuevo NNRTI para personas con resistencia, y posiblemente uno o dos nuevos medicamentos más se encuentran en el horizonte. Para una información rápida sobre todos los medicamentos anti-VIH que vienen en camino, vea la página 11.

### Maraviroc

El maraviroc parece ser el primer inhibidor de entrada en forma de pastilla que estará disponible para las personas con VIH. Aunque a finales de 2005 se observó una serie de contratiempos con este medicamento, el maraviroc sigue adelante a través del proceso de los estudios clínicos. Los datos más interesantes fueron presentados en el último día, durante la sesión denominada “late braker.”

Pfizer, el fabricante del maraviroc, estudió a 186 personas con VIH con tropismo dual—lo que quiere decir que el VIH puede utilizar cualquiera de los dos receptores principales (el CCR5 o el CXCR4) para ingresar a una célula. (Para más información acerca de estos receptores, lea la publicación de Project Inform, *Hacia el entendimiento del VIH: Los co-receptores CCR5*.) El VIH que utiliza el CXCR4 se cree que es más agresivo y causante de enfermedad que el VIH que utiliza el CCR5. Se piensa que las personas que tienen virus que utiliza ambos receptores tienen un mayor riesgo de avance de la enfermedad del VIH.

Todos los participantes del estudio recibieron lo que a juicio de los investigadores constituye la mejor terapia estándar contra el VIH. Adicionalmente, a uno de los grupos se le dio un placebo y a los otros dos grupos se les dio una o más dosis de maraviroc, bien sea una o dos veces al día. El principal objetivo del estudio era ver si las personas que recibían el maraviroc iban a experimentar algún daño debido al bloqueo del CCR5, lo que debería ocasionar que el CXCR4 más agresivo se convirtiera en el virus dominante.

Después de 24 semanas, la mayoría de las personas respondió bien a la terapia, sin ninguna evidencia de efectos nocivos debidos al bloqueo del CCR5. El grupo del placebo y el grupo que tomó maraviroc una vez al día tuvieron reducciones casi idénticas en la carga viral de .91 log y .97 log respectivamente. Al grupo que tomó maraviroc dos veces al día le fue un poco mejor con una reducción de la carga viral de 1.2 log, pero esto no es estadísticamente significativo. La falta de una respuesta fuerte al maraviroc fue algo desalentadora, pero la compañía no tardó en señalar que el estudio no había sido diseñado para evaluar la potencia general del maraviroc.

El hallazgo que sí resultó sorprendente fue que los grupos que recibieron maraviroc tuvieron mayores incrementos en los recuentos de células CD4+ (59 y 62 células respectivamente) que el grupo del placebo (36 células). Esto parece haber desvanecido los temores de que el uso de un bloqueador del R-5 iba a provocar un cambio hacia un VIH que iba a destruir a un mayor número de células CD4+. Se desconoce cuál sea la razón de esta mejor respuesta de los CD4+ a pesar de no existir una mejora significativa en la supresión viral en comparación al grupo del placebo. El número de personas en los estudios es relativamente pequeño así como el período de seguimiento de 24 semanas, así que es prematuro decir que esta cuestión ha sido completamente clarificada.

### Etravirina

El Dr. Carl Cohen presentó información acerca del inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) de segunda generación de Tibotec, la etravirina (conocida anteriormente como TMC-125). El estudio comparó dos dosis de etravirina (400mg y 800mg, ambas tomados dos veces al día) junto a un potente régimen anti-VIH (terapia de base optimizada) con un régimen potente que no incluyó etravirina.

Aunque la mayoría de las personas (39 de 40) que solo tomaron la terapia de base optimizada suspendieron el estudio—principalmente debido a aumentos en los niveles del VIH durante la terapia—menos del 10% de las personas en los regímenes con etravirina experimentaron resurgimientos en sus niveles de VIH. Este es un hallazgo esperanzador.

Menos interesante fue el número de personas capaces de lograr una reducción importante en los niveles del VIH. Entre las personas que tomaron los 400mg de etravirina dos veces al día, solo un 23% tuvo una carga viral por debajo de 50 copias después de 48 semanas. El grupo con la dosis más alta—800mg de etravirina, dos veces al día—tuvo resultados similares, con un 22% logrando una disminución viral a menos de 50 copias.

Escudriñando un poco más parece que las personas que tuvieron una menor evidencia de resistencia a los NNRTI (menos mutaciones de resistencia) tuvieron los descensos más grandes en la carga viral. Las personas con una sola mutación que tomaron 800mg de etravirina experimentaron una impresionante reducción de 1.67 log en los niveles del VIH, mientras que las personas con dos mutaciones lograron una disminución de 1.30 log. Las personas con más de tres mutaciones experimentaron una modesta disminución de 0.54 log. Estos resultados sugieren que la etravirina va a resultar más útil para las personas con un uso limitado de NNRTI y menos útil para quienes haya desarrollado una resistencia a estos medicamentos.

La compañía ha elegido la dosis de 800mg, dos veces al día, para continuar su desarrollo y espera pedir la aprobación de este medicamento en algún momento del 2007. Por ahora se encuentra disponible a través del programa de acceso expandido para los pacientes (EAP). Para más información (en inglés) sobre el EAP de la etravirina visite a [www.projectinform.org/bn/bnews\\_091106.html](http://www.projectinform.org/bn/bnews_091106.html).

## En camino aunque más lejos

Además de la información presentada sobre los medicamentos que esperamos ver en el próximo año o algo así, también se informó lo que viene en camino aunque más lejos.

### Vicriviroc

Se presentó información sobre otro inhibidor de CCR5, llamado vicriviroc (de Schering-Plough). Roy Gulick, MD de la Universidad de Cornell mostró información acerca de un estudio del AIDS Clinical Trials Group, ACTG 5211, el cual compara tres dosis de vicriviroc (5, 10 y 15mg) a un placebo en personas experimentadas en el tratamiento. El brazo del estudio con los 5mg fue suspendido debido a los malos resultados. Los resultados para los otros tres grupos son como sigue:

	10mg Vicriviroc	15mg Vicriviroc	Placebo
Cambio en la carga viral a los 14 días	-1.15 log	-0.92 log	+0.06 log
Cambio en la carga viral a las 24 semanas	-1.86 log	-1.68 log	-0.29 log
Cambio en los CD4+ a las 24 semanas	+142	+142	-9

Estos resultados son alentadores para el vicriviroc, pero también hay inquietudes. Se presentaron 4 casos de cáncer entre las personas en grupos con vicriviroc en comparación a solo 2 en el grupo del placebo. Es demasiado pronto para saber si fueron debidos al medicamento o al azar. Project Inform le hará un cuidadoso seguimiento a este asunto.

### TNX-355

Robert Hardwicke presentó información comparando el inhibidor de entrada de Tanox, el TNX-355 más una terapia de base optimizada a dicha terapia solamente. En comparación a la terapia de base optimizada sola, un mayor número de personas tomando TNX-355 fue capaz de reducir la carga viral más de 1 log (35% versus 11%). También tuvieron mayores aumentos en los recuentos de células CD4+ (cerca de 50 células versus 1). El TNX-355 es un anticuerpo monoclonal que impide que el VIH se conecte a las células CD4+. Es administrado por vía de infusión intravenosa dos veces al mes. Aunque la infusión intravenosa parece algo complicado, el hecho de que solo se administre dos veces al mes la hace parecer más razonable.

En comparación a los resultados observados últimamente con el Prezista (darunavir) y el MK-0518, los resultados del TNX-355 son solamente modestos. Sin embargo, esto representa un nuevo enfoque en la lucha contra el VIH (ver "Actualización sobre medicamentos en camino: Notas breves sobre los nuevos medicamentos anti-VIH en desarrollo" en la página 11) y dentro de este contexto, los resultados son alentadores. Las inquietudes sobre la forma en que es administrado (infusión intravenosa cada dos semanas) y el costo eventual tienen a algunos de los activistas preguntándose cuál es el papel que juega este medicamento. La información presentada en Toronto no pudo esclarecer muy bien esta inquietud sobre el TNX-355.

## Más lejos todavía

Más allá de la fila de medicamentos en camino que se encuentran en estudios humanos, hubo información interesante sobre los nuevos objetivos de los medicamentos. Una de tales presentaciones fue sobre el APOBEC3G. El APOBEC3G es una poderosa enzima contra el VIH que se presenta naturalmente en las células humanas. Durante los últimos años los científicos han estudiado esta enzima, tratando de entender cómo funciona, y quizás más importantemente, cómo el VIH la evita. Warner Green del Gladstone Institute for Virology discutió la investigación que llevó a cabo su grupo sobre este tema.

De nuevo, el APOBEC3G es un factor dentro de las células que actúa contra el VIH. Los investigadores han descubierto que un producto genético del VIH llamado "Vif" interfiere con el APOBEC3G de dos maneras. La primera, el Vif se adhiere al APOBEC3G lo que hace que la célula descomponga al factor y lo haga inactivo contra el VIH. La segunda, el Vif emite señales a la célula para que produzca menos APOBEC3G, en un proceso denominado regulación negativa. El efecto combinado es el agotamiento del APOBEC3G en las células. Encontrar maneras de interferir con la interacción entre el Vif y el APOBEC3G es sin duda un objetivo atractivo para el desarrollo de medicamentos contra el VIH. Si se puede lograr que el Vif no se adhiera a la enzima natural anti-VIH APOBEC3G, ésta podría persistir a niveles suficientes para bloquear al virus.

## Cómo utilizar mejor las herramientas con las que contamos

La conferencia también contó con algunas presentaciones notables acerca de los medicamentos contra el VIH aprobados actualmente. A continuación se presenta un resumen.

Un interesante estudio comparó un régimen con el inhibidor de la proteasa de GlaxoSmithKline, Lexiva (fosamprenavir/ritonavir), al régimen de preferencia con Kaletra (lopinavir/ritonavir) de Abbot Labs. Los regímenes con Kaletra son uno de los dos únicos regímenes de primera línea contra el VIH que son altamente recomendados en las pautas federales (Federal Guidelines). (El otro es un régimen con Sustiva.) Aunque hay pocas dudas de que el régimen con Kaletra es tanto altamente potente como muy duradero, no había sido comparado con otros regímenes.

El estudio incluyó a 878 personas que tomaron bien fuera Kaletra o Lexiva con Epzicom (Epszicom es una tableta de Epivir + Ziagen [abacavir]). A las personas que experimentaron una reacción alérgica al Ziagen (cerca del 6%) se les permitió cambiarse a otros medicamentos.

Después de 48 semanas, el porcentaje de personas que tenían niveles indetectables del VIH (menos de 50 copias) era virtualmente idéntico en los dos grupos, aunque un porcentaje ligeramente más alto de los que tomaron Lexiva tuvieron cargas virales por debajo de 400 copias. El aumento promedio en los recuentos de células CD4+ también fue similar, con el grupo en Lexiva ganando 176 células y el de Kaletra 191. Los efectos secundarios debidos a los medicamentos fueron similares para ambos grupos, así como el número de personas que debió suspender la terapia debido a los efectos secundarios.

La importancia de este estudio resulta un poco moderada por otro estudio que comparó un régimen similar de Kaletra con un régimen de Sustiva. Los investigadores compararon los dos regímenes más altamente recomendados en las pautas federales (explicadas arriba), tomadas con NRTIs. El estudio también incluyó a un grupo tomando solo Kaletra + Sustiva, sin ningún NRTI.

El estudio siguió a 753 voluntarios durante un promedio de 112 semanas. Al final, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Sin embargo, hubo una clara tendencia a favorecer el Sustiva + dos NRTIs y Sustiva + Kaletra que al Kaletra + dos NRTIs. El brazo del estudio en Kaletra + NRTIs mostró un tener un período más corto antes del resurgimiento de los niveles del VIH, lo cual constituyó una sorpresa para muchos. Sin embargo, como los resultados no fueron estadísticamente significativos, es difícil establecer la importancia de esta observación y si debe o no afectar las decisiones sobre el tratamiento.



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.

Quizás el hallazgo más importante del estudio fue que al grupo en Sustiva + Kaletra le fue por lo menos tan bien como al brazo con la mejor terapia convencional (Sustiva + dos NRTIs). Existe un creciente interés entre las personas con VIH, los médicos y los investigadores en encontrar regímenes que no requieran tomar dos NRTIs. Desde 1996, casi todos los regímenes han incluido dos NRTIs. Los hallazgos de los últimos años han despertado inquietudes acerca de la toxicidad de estos medicamentos, y algunos investigadores y activistas creen que a la gente le puede ir mejor sin ellos.

La combinación de Sustiva + Kaletra señala el camino hacia los regímenes que de por sí ya son de alta potencia y duraderos sin tener que utilizar NRTIs. Creemos que este tipo de investigaciones eventualmente llevarán al uso extendido de regímenes de dos medicamentos—y quizás a un régimen de un solo medicamento—que funcionen tan bien como los regímenes actuales de combinación de tres medicamentos, pero preferiblemente con menos efectos secundarios.

### La monoterapia: ¿Ya no es un rotundo no?

La monoterapia (un régimen contra el VIH con solo un medicamento) ha sido una de las palabras más temidas en la terapia contra el VIH. Ahora, está más o menos volviendo a usarse.

Gracias a un pequeño estudio por el Dr. Joe Gathe el cual mostró resultados sorprendentemente buenos sobre el uso de solo Kaletra, los científicos están reexaminando la norma actual de tres o más medicamentos. Dos presentaciones en Toronto destacaron aún más este tema.

El estudio MONARK que tuvo una duración de 96 semanas comparó un grupo relativamente pequeño de personas (136) que tomaban Kaletra + Combivir (una pastilla que combina Epivir + Retrovir [AZT, zidovudina]) con un grupo que tomaba Kaletra solamente. Utilizando un análisis conservador (llamado “intención de tratamiento”) después de 48 semanas de seguimiento, hasta un 71% de las personas que tomaban la monoterapia con Kaletra tenía cargas virales por debajo de 50 copias, mientras el 98% de las personas en la combinación de Kaletra + Combivir tenía estos mismos niveles. Esto sugiere que cuando las personas son capaces de tolerar las combinaciones de tres medicamentos, es más probable que logren cargas virales indetectables que con el enfoque experimental de un solo medicamento. Sin embargo, para quienes no pueden tolerar y/o no tienen acceso a tres medicamentos, la monoterapia con Kaletra podría ofrecer una buena alternativa.

Hay dos maneras de interpretar estos resultados. Una, es ver los resultados algo mejores para las personas que toman la combinación tradicional de tres medicamentos y concluir que este método probado y verdadero es superior. La otra, es ver que por cualquiera de los análisis, la mayoría de las personas tomando solo Kaletra pudieron lograr y mantener cargas virales indetectables.

El principal investigador de este estudio argumentó que todos los que tomaron solo Kaletra y que al principio del estudio tenían más de 100,000 copias del virus, lograron una carga viral inferior a 50 copias a las 48 semanas. Esto sugiere que la carga viral inicial antes de iniciar el tratamiento podría ser un factor importante en determinar si la monoterapia puede ser segura. Sin embargo, esto necesita ser confirmado en estudios más amplios y de mayor duración.

En otro estudio, las personas con cargas virales indetectables que tomaron una combinación de tres medicamentos (Kaletra + dos NRTIs) se les pidió al azar o bien que se quedaran con la combinación de tres medicamentos o que se cambiaran a un régimen de mantenimiento con solo Kaletra. A este enfoque de la terapia se le suele llamar “estrategia de inducción y mantenimiento” o estrategia de desintensificación. Después de 48 semanas, un 85% de las personas tomando solo Kaletra mantuvieron cargas virales por debajo de 50 copias en comparación al 90% de los que tomaron Kaletra + dos NRTIs. La diferencia no se consideró estadísticamente significativa.

Hay cuatro razones importantes para continuar viendo cómo reducir el número de medicamentos que deben tomar las personas con VIH. La primera son los efectos secundarios a largo plazo. Se espera que al reducir el número de medicamentos que una persona toma, menor sea la toxicidad acumulada en el largo plazo. La segunda, es que mientras menos medicamentos tenga un régimen podría haber una mayor variedad de regímenes disponibles para la persona en el transcurso de su vida. La tercera, es simplemente que es más fácil tomar un menor número de pastillas. La cuarta, es que tomar menos medicamentos puede reducir considerablemente los costos de la terapia. En el ámbito internacional, este menor costo se traduciría en un número mucho mayor de personas recibiendo tratamiento.

Aunque este reporte sobre la monoterapia parece alentador, la gente no debe apresurarse a dejar sus terapias combinadas o desintensificar sus regímenes. Ya hemos aprendido lecciones de otras investigaciones sobre la simplificación de los regímenes, que al principio se mostraron exitosos y luego fracasaron con el paso del tiempo, así como de las personas que se apresuraron a hacerlo arriesgando el desarrollo de la resistencia. Ésta definitivamente es una investigación importante para hacerle seguimiento, pero aún es demasiado pronto para empezar a hacer cambios en la terapia con base en estos resultados.

Los resultados de estos dos estudios son alentadores y demandan una mayor investigación sobre la simplificación de los regímenes de medicamentos anti-VIH. A comienzos de 2006, se presentaron los hallazgos preliminares sobre la monoterapia utilizando otro inhibidor de la proteasa fortificado, el Reyataz (atazanavir). Para que un medicamento sea un buen candidato para la monoterapia debe ser potente y difícil de que se presente resistencia por parte del VIH. Se dice que estos medicamentos tienen una alta barrera genética de resistencia, lo que quiere decir que el VIH debe realizar una serie de mutaciones antes de que pueda ser resistente al medicamento. En la actualidad, solamente los inhibidores de la proteasa fortificados reúnen estos requisitos (como el Kaletra), pero los medicamentos con objetivos novedosos como los inhibidores de la integrasa, podrían más adelante ofrecer potencial para este enfoque.

## cuadro de medicamentos

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

## Pensamientos finales

No es muy probable que la Conferencia Internacional del SIDA de 2006 en Toronto vaya a ser recordada por sus grandes descubrimientos o adelantos científicos. La enormidad de la pandemia se hizo palpable tanto por el número de delegados—más de 30,000—como por la gama de actividades que ellos representaron. A medida que empezamos a dejar atrás el vigésimoquinto aniversario de la pandemia, hay mucho por lo cual tener esperanzas. Los nuevos medicamentos y las nuevas maneras de utilizar los antiguos medicamentos siguen su curso. La ciencia básica sobre los medicamentos y la enfermedad del VIH, continúan expandiendo nuestro entendimiento de la enfermedad, acercándonos cada vez más a la meta principal—una cura para el VIH/SIDA.

## Actualización sobre los medicamentos en camino: Notas breves sobre los nuevos medicamentos contra el VIH en desarrollo

Project Inform le hace un estrecho seguimiento al desarrollo de medicamentos contra el VIH., para poder ofrecerles así a las personas que viven con la enfermedad una información exacta y actualizada sobre los nuevos medicamentos que se están abriendo paso a través del proceso de desarrollo. Los activistas de los tratamientos del VIH utilizan el término “pipeline” (tubería) para referirse a la colección de todos los medicamentos que se encuentran en fase experimental. Este artículo ofrece una visión general de cada uno de los medicamentos más promisorios que se encuentran en la “pipeline.” Ver el recuadro en la página 12 para más información acerca de las fases de los estudios clínicos.

### Inhibidores de la integrasa

El MK-0518 es el primero de una clase completamente nueva de medicamentos llamados inhibidores de la integrasa, el cual está siendo desarrollado por Merck. En este momento se encuentra en estudios de fase III. En la Conferencia sobre Retrovirus y Enfermedades Oportunistas (CROI) de 2006 se presentó información alentadora sobre el MK-0518 en personas que ya habían utilizado terapias contra el VIH (llamadas personas experimentadas en el tratamiento). El estudio mostró que el medicamento era notablemente eficaz en reducir la carga viral en personas que eran altamente resistentes a casi todos los otros medicamentos contra el VIH.

Más información, esta vez sobre personas que tomaban terapia contra el VIH por primera vez, fue presentada en la Conferencia Internacional del SIDA (IAC), visite a [www.projectinform.org/blog\\_01md.html](http://www.projectinform.org/blog_01md.html) [en inglés]. Aún más información se presentó en la Conferencia Interciencias sobre Agentes Microbianos y Quimioterapia (ICAAC, por su sigla en inglés) en septiembre de 2006. Algunos de los informes más impactantes muestran que este medicamento parece reducir la carga viral más rápidamente que otros medicamentos potentes contra el VIH.

Otra observación también promisoriosa, de un estudio que comparó un régimen basado en el MK-0518 y uno basado en el popular medicamento efavirenz, concluyó que las personas tratadas con MK-0518 mostraron menos niveles de colesterol y triglicéridos en el suero sanguíneo, mientras que el efavirenz, como la mayoría de los otros NNRTIs e inhibidores de la proteasa, aumentan ambos. Esto se considera un buen cambio puesto que muchas de las personas que toman medicamentos contra el VIH experimentan problemas de niveles altos de colesterol.

Aunque todavía queda mucho por aprender acerca del MK-0518, hasta ahora parece excepcionalmente potente y bien tolerado. El medicamento se toma en una sola pastilla, dos veces al día, y a diferencia de la mayoría de los inhibidores de la proteasa, no requiere el uso de Norvir (ritonavir) como fortificante. Merck anunció recientemente la apertura de un programa de acceso expandido (visite a [www.projectinform.org/blog\\_02md\\_html](http://www.projectinform.org/blog_02md_html) [en inglés]). Esperamos que se envíe la información a la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para aprobación en 2007.

El GS-9137 es un inhibidor de la integrasa que le compete, desarrollado por Gilead Sciences. Actualmente se encuentra en estudios de fase II. A comienzos de este año se presentó información sobre un estudio de fase I en personas VIH negativas. Ya se cerró el reclutamiento para el estudio de fase II en personas VIH positivas, comparando al GS-9137 y los inhibidores de la proteasa fortificados con Norvir. Este medicamento se toma una vez al día pero requiere fortificación con Norvir.

El inhibidor de la integrasa conocido actualmente como 364735 está siendo desarrollado por Glaxo-SmithKline y Shinogi. La finalización de su estudio de fase I fue anunciada en la IAC 2006. Se espera información para mediados de 2007.

### Las fases de desarrollo de los medicamentos

- Los estudios de fase I son pequeños y están diseñados para obtener información acerca de la seguridad de los nuevos medicamentos y cómo va a responder la gente a las diferentes dosis. En estos estudios es por lo general cuando por primera vez se da a las personas el medicamento, así que incluyen un número pequeño de personas (cerca de 10 a 30), son cortos en duración (alrededor de 1 a 8 semanas) y suelen probar una variedad de dosis.
- Los estudios de fase II involucran a más personas (alrededor de 30 a 200 personas) y duran un poco más de tiempo (de 12 a 48 semanas). Algunas veces los estudios de fase II examinan diferentes dosis de un medicamento y examinan si se presenta interacción con otros medicamentos. En el VIH, estos estudios suelen dar información inicial sobre si el medicamento va a actuar contra el VIH.
- Los programas de acceso expandido (algunas veces llamados de seguimiento paralelo) son programas que ofrecen acceso temprano a los medicamentos que se muestran promisorios en los estudios de fase II. Ayudan a establecer una base de datos sobre los efectos secundarios del medicamento, y por consiguiente de su seguridad. Aunque no existen normas absolutas, estos programas suelen abrirse hacia el final de los estudios de fase II o durante los estudios de fase III, una vez que se haya terminado de reclutar los voluntarios. En el VIH, los programas han sido típicamente diseñados para brindar acceso de un nuevo medicamento a las personas que cuentan con pocas opciones o que no califican para otros estudios en curso.
- Los estudios de fase III son más grandes (de varios centenares a varios miles de personas) y duran más tiempo (de por lo menos 24 semanas a varios años). Además de observar la seguridad del medicamento y sus efectos secundarios, los estudios de fase III buscan evidencias concluyentes sobre la eficacia del medicamento. Estos estudios suelen ser esenciales para determinar si un medicamento va a ser aprobado.

## No nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTIs)

La etravirina (TMC-125) está siendo desarrollada por Tibotec Therapeutics y actualmente se encuentra en estudios de fase III. La información hasta el momento sugiere que es eficaz contra el VIH resistente a los NNRTIs disponibles como el Sustiva (efavirenz) y el Viramune (nevirapina). Además de su estudio de fase III, la etravirina está siendo estudiada junto con el inhibidor de la proteasa recientemente aprobado, el Prezista (darunavir, TMC-114), en un estudio especial llamado DUET. Aunque este medicamento está diseñado para superar la resistencia de otros NNRTIs, las investigaciones han mostrado que el VIH que desarrolla resistencia a la etravirina también lo hace a otro NNRTI experimental de Tibotec, la rilpivarina (TMC-278). Así pues, si las personas utilizan etravirina ahora y eventualmente desarrollan resistencia, la rilpivarina seguramente dejará de ser una opción para ellas en el futuro. Un programa de acceso expandido a la etravirina se abrió recientemente, y puede verse la información en [www.projectinform.org/bn/bnews\\_091106.html](http://www.projectinform.org/bn/bnews_091106.html).

La rilpivarina (TMC-278) de Tibotec Therapeutics se encuentra actualmente en estudios de fase II. Se presentó información en la CROI 2006 que muestra niveles adecuados del medicamento en la sangre (llamado farmacocinética) así como dificultad del VIH para desarrollar resistencia al medicamento. Igual que la etravirina de Tibotec, la rilpivarina está diseñada para superar la resistencia a los NNRTIs aprobados. Poco se conoce todavía sobre la potencia o los efectos secundarios de la rilpivarina. Ya se cerró el reclutamiento para un estudio de fase II en personas experimentadas en el tratamiento, y se espera que haya información para 2007.

El BILR-355 está siendo desarrollado por Boehringer Ingelheim y se encuentra actualmente en estudios de fase I/II. La información inicial sugiere que va actuar contra el VIH resistente a los NNRTIs aprobados. Está en curso un estudio de fase II para personas cuyos regímenes contra el VIH están fallando. El BILR-355 debe ser tomado con una dosis fortificante de Norvir. Todavía no hay información disponible sobre si el BILR-355 tiene resistencia cruzada con la etravirina y la rilpivarina.

## Nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs)

El racivir está siendo desarrollado por Pharmasset y actualmente se encuentra en estudios de fase II. Este medicamento es muy similar al Eпивir (lamivudina, 3TC) y al Emtriva (emtricitabina, FTC). El racivir actúa contra el virus de la hepatitis B así como contra el VIH. Las investigaciones iniciales sugieren que le toma más tiempo al VIH en desarrollar resistencia al racivir. Si la investigación posterior confirma esto, el racivir podría ser una alternativa atractiva para aquellos en terapia de primera línea. En este momento está en curso un estudio de fase II el cual evalúa el racivir en personas con VIH resistente al Eпивir.

La elbucitavina está siendo desarrollada por Achillion y actualmente se encuentra en estudios de fase II. En 2005, la información inicial sugirió que este puede ser el primer medicamento contra el VIH que se tome una vez a la semana, aunque actualmente se está estudiando para tomarse una vez al día. En las dosis más altas (50mg y 100mg semanalmente) que se están estudiando para su administración una sola vez a la semana, el medicamento demostró ser demasiado tóxico, impidiendo peligrosamente el desarrollo de nuevas células en la médula ósea (lo que se llama toxicidad de la médula ósea). Esto obstaculizó el desarrollo del medicamento y la compañía está ahora estudiando las dosis más bajas (5mg y 10mg) administradas diariamente, con la esperanza de que este efecto secundario no constituya un problema.

La apricitavina (AVX754) está siendo desarrollada por Avexa Pharmaceuticals y está siendo estudiada en dos estudios de fase II en curso actualmente. Uno es una extensión de un estudio anterior y está evaluando la seguridad y la tolerancia en el largo plazo en personas que completaron dicho estudio. El segundo está examinando varias dosis de la apricitabina en personas cuyo VIH muestra evidencias de haber hecho la mutación M184V, la cual está asociada con la resistencia a los NRTIs Eпивir y Emtriva. La investigación inicial mostró que las personas que tomaron diferentes dosis de apricitabina tuvieron reducciones promedio de entre 1 a 1.6 log en sus niveles del VIH, lo cual es similar a los niveles de supresión viral observada en medicamentos como el Eпивir.

## Inhibidores de entrada

El maraviroc (UK-427-887) es un tipo de inhibidor de entrada llamado inhibidor de los CCR5. Está siendo desarrollado por Pfizer Pharmaceuticals y actualmente se encuentra en estudios de fase III. Se espera que el maraviroc sea el primero en su clase de inhibidores de los CCR5 cuando sea aprobado. Los resultados de los estudios efectuados hasta ahora demuestran que actúa bien tanto en personas nuevas al tratamiento del VIH como en aquellas con experiencia.

Una de las inquietudes con todos los medicamentos que interfieren con los CCR5 es que su uso podría inducir a que el VIH comience a utilizar otro punto de entrada llamado CXCR4. El VIH que utiliza los CXCR4 ha sido asociado con un avance más rápido de la enfermedad. Los datos de los estudios hasta ahora sugieren que el temido cambio solo ocurre en raras circunstancias y que este no ha sido asociado con un avance más rápido de la enfermedad.

Uno de los interrogantes que aún quedan por despejarse sobre el maraviroc y otros inhibidores de los co-receptores (CCR5 y CXCR4) es si se debe usar y cuándo, una prueba de laboratorio para determinar quiénes se podrían beneficiar más de su uso. Este análisis de sangre se denomina ensayo de tropismo. Una presentación en la IAC 2006 sugiere que el maraviroc podría ser utilizado de manera segura por las personas con VIH que utiliza ambos receptores—llamado virus de tropismo dual.

En este momento se está abriendo un programa de acceso expandido para el maraviroc. Los detalles sobre este programa serán publicados en el sitio web de Project Inform ([www.projectinform.org](http://www.projectinform.org)) cuando se encuentren disponibles.

El vicriviroc (Schering-D) es otro inhibidor de los CCR5. Está siendo desarrollado por Schering-Plough y se encuentra actualmente en estudios de fase II. La investigación se ha retrasado debido a la inquietante información de que algunos de los voluntarios estaban desarrollando cáncer. A finales de 2005 un estudio que comparó al vicriviroc (tomado con otros medicamentos aprobados contra el VIH) al Sustiva (tomado también con otros medicamentos contra el VIH) tuvo que suspenderse debido a que un número significativamente mayor de personas tomando vicriviroc experimentó aumentos en su carga viral, en comparación a los que tomaron Sustiva. Más recientemente, una presentación en la IAC 2006 mostró buenas reducciones en la carga viral de las personas tomando vicriviroc. Sin embargo, lo preocupante fue el aumento de la tasa de cáncer observada en las personas que tomaron el medicamento. Esta tasa no fue lo suficientemente alta como para que el estudio fuera suspendido.

En el momento hay varios estudios en curso para el vicriviroc. Un estudio de fase II está evaluando dos dosis (20mg y 30mg, una vez al día) de vicriviroc tomado con otras terapias más tradicionales contra el VIH (las cuales suelen llamarse terapia de base optimizada contra el VIH, ya que en estos estudios los investigadores colaboran con los voluntarios para implementar regímenes potentes con los medicamentos existentes) en personas con resistencia a otros medicamentos contra el VIH. Otro estudio planificado que aún no ha reclutado voluntarios, es un estudio de fase III el cual evalúa al vicriviroc en personas con VIH de tropismo dual.

El TNX-355 es un tipo de inhibidor de entrada llamado inhibidor de fusión. Está siendo desarrollado por Tanox Pharmaceuticals y actualmente se encuentra en estudios de fase II. Es una clase de proteína del sistema inmunológico, llamada anticuerpo monoclonal (mAB). Este particular anticuerpo artificial tiene como objetivo impedir que el VIH se fusione (adhiera) al receptor de la célula CD4+ que utiliza para entrar en ella. Se administra por medio de una aguja puesta en una vena del brazo, cada dos semanas. Esta vía de administración—denominada infusión intravenosa—podría ser restringida solo a personas con una vasta experiencia en los tratamientos y por la tanto carentes de otras opciones.

La información presentada hasta ahora sobre el TNX-355 ha sido algo confusa. Además de solo una modesta reducción en los niveles del VIH, faltó una respuesta vinculada a la dosis. Típicamente, mientras más medicamento se le suministra a una persona, mayor es la reducción en los niveles del VIH

que ésta experimenta. Este no ha sido el caso con el TNX-355. Aunque todas las implicaciones de este descubrimiento no se entiendan aún, plantea interrogantes tanto para los activistas como para los investigadores. Una última inquietud acerca del TNX-355 es cuál vaya a ser su costo una vez que se haya aprobado, el cual se cree que va a ser bien alto.

Sin embargo, tales inquietudes no deben prevenir a los investigadores y las compañías de estudiar medicamentos como este. No sabemos todavía de dónde vendrá el próximo verdadero avance o qué vías de investigación van a conducir finalmente a la cura. Algunos enfoques tales como los medicamentos que requieren infusión intravenosa o que sean indebidamente costosos, pueden aún jugar un papel importante en el progreso general de la investigación del SIDA.

Nuevos métodos de producción podrían resolver los problemas de costos demasiado altos, mientras que nuevas formulaciones podrían resolver el problema de la frecuencia en las dosis. Por ejemplo, la versión actual del Fuzeon (enfuvirtide, T20) requiere dos inyecciones al día. Este ha sido un obstáculo para muchas personas. Pero lo que se aprendió mientras se desarrollaba el medicamento ha llevado ahora a probar una nueva generación de productos que podrían requerir una dosis de una vez a la semana.

En teoría, las dosis de una vez al mes podrían algún día ser posibles. Por esto, debemos tener cuidado de no rechazar los nuevos enfoques debido a que su primera generación no sea exactamente la ideal. Los inhibidores de la proteasa de la primera generación tampoco eran tan buenos, pero la generación actual ha comprobado ser muy superior.

El PRO-140 es otro anticuerpo monoclonal, pero este es más como el maraviroc y el vicriviroc puesto que es un inhibidor de los CCR5. El PRO-140, de Progenics Pharmaceuticals, se encuentra actualmente en estudios de fase I. Como el TNX-355, se administra a través de infusión intravenosa. La dosis exacta así como el horario de las dosis aún no han sido determinados.

La información presentada a comienzos de año muestra que a la dosis más alta dada a los voluntarios (5mg/Kg), el PRO-140 permaneció adherido a las células hasta por 60 días después de la infusión. Todavía no está claro qué quiere decir esto sobre la frecuencia con la que se le debe administrar a los pacientes, pero con seguridad no va a requerir de una dosis diaria. Los estudios que están en curso ayudarán a elegir la dosis óptima y el horario para la infusión. Debido a que se administra de manera intravenosa, es probable que se restrinja a las personas con abundante experiencia en el tratamiento. También hay inquietudes acerca de su costo en caso de ser aprobado, ya que otros medicamentos de este tipo han salido muy costosos.

## Inhibidores de la proteasa

El PPL-100 está siendo desarrollado por Ambrilia Biopharma y acaba de entrar a estudios de fase I. La información de estudios en tubos de ensayo y en animales sugiere que podría actuar contra el VIH que es resistente a otros inhibidores de la proteasa.

El brecanavir (GW640385) está siendo desarrollado por GlaxoSmithKline y actualmente se encuentra en estudios de fase II. El brecanavir debe tomarse con una dosis fortificante de Norvir. Los datos iniciales son alentadores. Los resultados de un estudio de etiqueta abierta (en el que los participantes sabían que estaban tomando el medicamento) sobre 31 personas en un período de 48 semanas tomando brecanavir más otros dos NRTIs fue presentado en 2005. Después de 24 semanas la mayoría de las personas tenía carga viral inferior a 50 copias. La reducción promedio en la carga viral fluctuó entre más de 3 log en las personas que tomaron los medicamentos contra el VIH por primera vez, hasta un poco más de 2 log en las personas con VIH resistente a los inhibidores de la proteasa. Los estudios de fase dos se encuentran ahora en curso.

## Otros tipos de medicamentos contra el VIH

El KP-1461 es un nuevo tipo de medicamento contra el VIH denominado nucleósido mutagénico competidor inhibidor de la transcriptasa inversa que está siendo desarrollado por Koronis Pharmaceuticals y actualmente se encuentra en estudios de fase I. A diferencia de otros medicamentos contra el VIH que buscan limitar la capacidad de mutar del virus, el KP-1461 actúa acelerando sus mutaciones. El objetivo principal es forzar al VIH a hacer tantas mutaciones que ya no puede reproducirse—lo que se denomina mutagénesis terminal. El medicamento está apenas entrando a estudios en humanos, así que hasta la fecha poco se sabe sobre él. Este mecanismo único del medicamento plantea difíciles interrogantes acerca de cómo va a ser estudiado y evaluado. Ésta definitivamente es una investigación que hay que seguir.

El bevirimat es un inhibidor de la maduración que está siendo desarrollado por Panacos Pharmaceuticals. En la actualidad se encuentra en estudios de fase II. Los inhibidores de la maduración actúan en una etapa del ciclo de reproducción del VIH cercana a la que actúan los inhibidores de la proteasa. Mientras que los inhibidores de la proteasa actúan bloqueando físicamente a la enzima proteasa, los de maduración como el bevirimat actúan adhiriéndose a proteínas inmaduras del VIH y previniendo que la proteasa las corte. La información de un estudio de fase dos mostró que las personas que tomaban 200mg de bevirimat, una vez al día, tenían una reducción promedio de 1 log en sus niveles del VIH. Un estudio de fase II en personas experimentadas en el tratamiento se encuentra ahora en curso.

## Los retos del salvamento

Los años 2006 y 2007 serán algún día recordados como años que verdaderamente hicieron historia para las personas con enfermedad avanzada del VIH. La aprobación del Prezista (darunavir) en la primavera de 2006 y la introducción del inhibidor de la integrasa MK-0518 por medio del programa de acceso expandido ha iluminado el panorama a las personas ya han usado muchas terapias y clases de terapias contra el VIH, y que ahora necesitan nuevas opciones.

En pocas palabras, la gran mayoría de las personas que hubieran podido haber perdido sus esperanzas de lograr una carga viral “indetectable” ahora pueden volver a tenerlas. Con menos certeza, pero esperanzadores para los veteranos del tratamiento, son el inhibidor de entrada maraviroc y el NNRTI etravirina. La etravirina ya se encuentra disponible a través de programas de acceso expandido para personas a quienes les han fallado los medicamentos de esta clase (Viramune [nevirapina], Rescriptor [delavirdina] y Sustiva [efavirenz]), mientras que se espera para fines de año el anuncio de un programa similar para el maraviroc. Aunque se celebra las verdaderas victorias que estos medicamentos representan para las personas con VIH, una mirada más a fondo a lo que viene en camino en el desarrollo de los medicamentos contra el VIH plantea nuevos y difíciles interrogantes acerca del futuro del medicamento para las personas experimentadas en el tratamiento.

## Experiencia en el tratamiento: La vía más rápida

Durante ya hace varios años, la mayoría de las compañías buscaban la rápida aprobación de los nuevos medicamentos contra el VIH basados en las personas con vasta experiencia en los tratamientos—a quienes a veces se les denomina personas experimentadas en el tratamiento o pacientes de salvamento más problemático. Factores científicos, médicos y financieros han hecho esta estrategia atractiva para las compañías que están pasando sus medicamentos contra el VIH a través del proceso de aprobación de la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

Las compañías diseñaban estudios para pacientes a quienes les estaba fallando las terapias existentes y o bien añadían nuevos medicamentos o un placebo a sus regímenes. Si el medicamento añadido funcionaba mejor que el placebo, era considerado prueba de la eficacia del medicamento ¿Podrían los impactantes resultados de los dos últimos medicamentos cambiar este modelo y forzar a las compañías a encontrar nuevas maneras de estudiar sus medicamentos? Cualquiera que sea la respuesta, este nuevo panorama plantea importantes interrogantes para las compañías, la FDA y los activistas acerca del futuro desarrollo de los medicamentos para tratar a las personas experimentadas en los tratamientos.

Hubo una época en la que los activistas lucharon a brazo partido para que las compañías farmacéuticas incluyeran en sus estudios a personas experimentadas en los tratamientos. Históricamente, las compañías se han resistido a estudiar sus medicamentos en este segmento de la población, temiendo que los resultados disminuyan la oportunidad de ser aprobados por la FDA. Este temor no es infundado. Las personas con enfermedad del VIH más avanzada, especialmente aquellos con una vasta experiencia en los tratamientos, tienden a tener una respuesta menos robusta a los medicamentos del VIH que aquellos que están en las etapas iniciales o son más nuevos en los tratamientos. Más aún, estos tienden a tener efectos secundarios más serios debido a su condición debilitada. Sin embargo son quienes necesitan más los nuevos y mejores medicamentos. Project Inform, junto con otros activistas de los tratamientos, han consistentemente pedido que los nuevos medicamentos sean estudiados en estas personas.

Es una batalla que sin duda ha sido ganada por los activistas y las personas experimentadas en el tratamiento. A las compañías se les hizo ver que científica, ética y financieramente les era beneficioso estudiar los medicamentos en las personas experimentadas en los tratamientos. De hecho, el péndulo osciló justamente en esa dirección, en la que los medicamentos aprobados más recientemente fueron primero estudiados en personas experimentadas en el tratamiento. En algunos casos, como el Aptivus (tipranavir) y el Fuzeon (enfuvirtide, T20), el medicamento está siendo utilizado ahora ampliamente como parte de terapias de primera y segunda línea, aunque inicialmente fue probado en personas en terapia de salvamento.

Dos factores económicos importantes han llevado a este cambio. El primero es la cantidad de tiempo que se requiere para pasar un medicamento por el proceso de aprobación de la FDA. Al estudiar un medicamento en personas experimentadas en el tratamiento, este período de tiempo se reduce considerablemente. Toma menos tiempo comprobar si un medicamento está funcionando o añadiendo algo cuando se es administrado a personas con pocas opciones y muchas probabilidades de avance de la enfermedad. El tiempo más corto para la aprobación tiene un impacto significativo en la cantidad de dinero que la compañía tiene que invertir en un nuevo medicamento.

Mientras más rápido se apruebe el medicamento menos tiene que gastar la compañía. Además, le permite a la compañía comenzar a recuperar los costos al poder vender antes su medicamento.

El segundo factor era la eficacia de los medicamentos existentes para la primera línea. Medicamentos como el Kaletra (lopinavir/ritonavir) y el Sustiva—combinado con terapias de base con dos NRTIs—han producido muy buenos resultados tanto en los estudios como en la práctica de la vida diaria. Se había desarrollado la percepción de que el mercado para la terapia de primera línea estaba atiborrado y ofrecía poco espacio para nuevos productos así como para su mejoramiento.

Resulta lógico científica y médicamente estudiar un nuevo medicamento en personas experimentadas en el tratamiento. Esto también se desprende de la misma eficacia de los medicamentos de primera línea. Para obtener la aprobación como medicamentos de primera línea, un nuevo medicamento deberá tener resultados iguales, si no mejores, a medicamentos como el Kaletra y El Sustiva, los cuales ya se administran como terapia de primera línea.

### **Aptivus: Según como se vea**

En términos tanto de potencia como de tolerancia, las normas del éxito en las personas experimentadas en los tratamientos son distintas a las de primera o segunda línea. El inhibidor de la proteasa Aptivus ofrecen un buen ejemplo de esto. Su mediocre potencia y los preocupantes, y a veces peligrosos, efectos secundarios lo hacen una mala elección para las personas que aún tienen otras opciones disponibles. Para las personas a quienes les quedan pocas opciones, los riesgos de problemas hepáticos, hemorragia cerebral y el tener que fortificarlo con una alta dosis de Norvir (ritonavir) podrían ser más aceptables. Este es un ejemplo de la necesidad de ver la relación costo-beneficio dentro de este contexto. Los efectos secundarios y la inconveniencia que podrían ser intolerables para una persona con muchas opciones, a menudo se ven muy diferentes para una persona con menos opciones. (Para más información acerca del Aptivus, lea la publicación "Aptivus", disponible en [www.projectinform.org/spanish/fs/tipranavir\\_sp.html](http://www.projectinform.org/spanish/fs/tipranavir_sp.html).)

Este panorama favorable para el estudio de nuevos medicamentos contra el VIH en personas experimentadas en los tratamientos ha llevado a la aprobación de varios nuevos medicamentos y sin duda ha salvado vidas. Sin embargo, el panorama no es fijo y estático. Está basado en un conjunto de variables, sobre todo en cuanto a la potencia y tolerabilidad de los medicamentos ya disponibles. Dos nuevos medicamentos, el inhibidor de la proteasa recientemente aprobado Prezista (darunavir) y el inhibidor de la integrasa experimental MK-0518 parece que traerán bastantes cambios a esta ecuación.

### **Prezista: Verdaderas esperanzas para los verdaderamente experimentados**

El Prezista fue aprobado en la primavera de 2006 con base en dos estudios a gran escala (POWER 1 y POWER 2), en los que se comparó otro inhibidor de la proteasa fortificado con Norvir en personas experimentadas en el tratamiento. Los resultados de estos estudios fueron muy promisorios; con reducciones sostenidas de la carga viral hasta tres veces más en las personas tomando Prezista que en las personas tomando el inhibidor de la proteasa fortificado. El Prezista ofreció una verdadera ventaja a las personas que habían desarrollado resistencia a la mayoría de los inhibidores de la proteasa.

Los resultados logrados con el Prezista hasta ese momento no tenían precedentes. Los voluntarios en los dos estudios eran altamente experimentados en los tratamientos, habiendo tomado medicamentos de las tres clases más importantes (inhibidores de la proteasa, NRTIs y NRTIs), y teniendo un promedio de tres de las mutaciones asociadas con la resistencia a los inhibidores de la proteasa. En comparación, un estudio similar del Aptivus en personas experimentadas en los tratamientos, cerca de la mitad de las personas tenían cargas virales por debajo de 50 copias después de 24 semanas (23% para Aptivus vs. 46% para Prezista). (Para más información acerca del Prezista, lea la publicación "Prezista" disponible en [www.projectinform.org/spanish/fs/prezista\\_sp.html](http://www.projectinform.org/spanish/fs/prezista_sp.html)).

### **El MK-0518: ¿Un nuevo enfoque establece nuevas normas?**

Los resultados iniciales de los estudios sobre otro nuevo medicamento, llamado MK-0518, son igualmente buenos o posiblemente mejores. El MK-0518 es uno de los medicamentos contra el VIH completamente nuevos llamados inhibidores de la integrasa, y como tal, debe ser bastante eficaz a pesar de la resistencia a medicamentos anteriores. Los inhibidores de la integrasa son medicamentos que impiden que el VIH combine su material genético con los genes de la propia célula. Hay varios de estos medicamentos en desarrollo, siendo el MK-0518 el que va más adelante.

En la Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) de 2006 los investigadores presentaron información acerca de que el MK-0518 mostraba inducir una gran reducción en la carga viral en las personas experimentadas en el tratamiento. En uno de estos estudios, un 72% de las personas que tomaron MK-0518 tuvo cargas virales inferiores a 50 después de 16 semanas, en comparación a 16% de los que tomaron el placebo. (Ambos grupos tomaron al menos otros dos medicamentos contra el VIH.) La información planteó la posibilidad de que el MK-0518 pudiera ser el medicamento más potente hasta la fecha para las personas experimentadas en el tratamiento.

Igualmente impactante y quizás más interesante fue la tasa a la que las personas experimentaron disminuciones en su carga viral. En una de las presentaciones de la Conferencia Internacional del SIDA (IAC) de 2006, los investigadores presentaron los resultados de un estudio de fase II en el que se comparó el MK-0518 con Sustiva (tomados ambos con Epivir [lamivudina] y Viread [tenofovir]), en personas tomando por primera vez medicamentos contra el VIH. Aunque números similares de personas en ambos grupos lograron cargas virales por debajo de 50 copias después de 24 semanas, en promedio los que tomaron MK-0518 lograron cargas virales indetectables con una mayor rapidez. Aunque se necesita más investigación para entender completamente este hallazgo, la mayor parte de las investigaciones anteriores han demostrado que mientras más rápido sea el descenso de la carga viral, más duradero será este efecto.

Otro estudio más, presentado en la IACC en San Francisco en septiembre de 2006, comparó el MK-0518 al Sustiva además de tratamientos de base idénticos y se midió el efecto de los dos regímenes en los niveles de colesterol. La hiperlipidemia, es decir los niveles anormalmente altos de colesterol, ha sido un efecto común de la mayoría de los inhibidores de la proteasa así como de los regímenes basados en el Sustiva. La hiperlipidemia está asociada con muchos efectos secundarios dañinos. Después de 24 semanas, los pacientes tratados con MK-0518 de hecho mostraron una reducción estadísticamente significativa en los niveles de colesterol en comparación con los de Sustiva, quienes experimentaron el aumento usual.

(Hay estudios de fase III actualmente en curso para el MK-0518. En el último día de la IAC 2006, Merck anunció la apertura de un programa de acceso expandido para el MK-0518. Para información (en inglés), acerca de este programa, visite a [www.projectinform.org/bn/bnews\\_090806.html](http://www.projectinform.org/bn/bnews_090806.html).)

Los resultados del Prezista y el MK-0518 dejan en claro que se han elevado los estándares para el desarrollo de nuevos medicamentos en personas con experiencia en el tratamiento y que el panorama para dichas personas se ve mejor que nunca. Sin embargo, casi con certeza se va a reducir el número de personas cuyos tratamientos estén fracasando. Esto es bueno para estas personas, pero también va a reducir el número de personas que necesitan estudios y medicamentos para los tratamientos de salvamento. El número de dichas personas ha venido disminuyendo poco a poco con el paso de los años. Es muy probable que estos nuevos medicamentos de alta potencia vayan a acelerar esta tendencia. De nuevo, esto es bueno para los pacientes y no tanto para las compañías tratando de conseguir aprobación para sus medicamentos para su uso en terapias de salvamento.

Un vistazo a dos nuevos medicamentos que están siendo estudiados en personas experimentadas en el tratamiento muestra el potencial dilema para las compañías que las están desarrollando, para la comunidad de activistas y para la FDA.

### **El TNX-355: ¿Una repetición del Fuzeon?**

El TNX-355 es una clase de inhibidor de entrada, llamado anticuerpo monoclonal (mAB). El TNX-355 consiste de una proteína que se adhiere a otra proteína en la superficie de las células del sistema inmunológico, llamadas CD4+. El VIH se adhiere a las proteínas de las CD4+ con el fin de entrar a dichas células. El TNX-355 se adhiere a las proteínas de las células CD4+ con el fin de que el VIH no pueda hacerlo.

El TNX-355 es administrado mediante infusión intravenosa cada dos semanas, lo que probablemente lo restringirá a las personas experimentadas en el tratamiento. Tanox, la compañía que está desarrollando el TNX-355, está estudiando su medicamento exclusivamente en personas con experiencia en el tratamiento. Desafortunadamente, los resultados vistos hasta ahora no se comparan favorablemente al Prezista o al MK-0518. Los estudios del TNX-355 en este grupo de personas mostraron una reducción máxima de la carga viral de cerca de 1 log—en comparación a casi 2 log (10 veces más) para el MK-0518.

## Bevirimat: ¿Es suficiente ser el primero?

El bevirimat (PA-457), el primer inhibidor de la maduración a ser estudiado en humanos, afronta obstáculos similares. Los inhibidores de maduración trabajan en una etapa similar de la replicación del VIH a los inhibidores de la proteasa. Mientras que los inhibidores de la proteasa actúan adhiriéndose a la enzima proteasa y bloqueando su actividad, el bevirimat actúa adhiriéndose a las proteínas que la enzima corta (sustrae) e impidiendo que este proceso se realice.

A diferencia del TNX-355, el bevirimat es una pequeña molécula, así que puede darse en una pastilla. Como el TNX-355, los resultados de un estudio inicial mostraron una actividad moderada contra el VIH. En los estudios publicados hasta ahora, las personas tomando bevirimat tuvieron reducciones en su carga viral cercanas a 1 log. Esto es similar al TNX-355, pero menos de lo que se ha observado con el Prezista o el MK-0518. Aunque los estudios a gran escala continúan, y son necesarios para entender completamente la potencia y otras características del bevirimat, estos resultados iniciales plantean el interrogante de cuál va a ser el papel que este medicamento va a desempeñar en los tratamientos de las personas experimentadas.

El asunto más importante aquí no son los meritos del bevirimat o el TNX-355 sino las realidades cambiantes que afrontan las compañías que buscan desarrollar medicamentos contra el VIH. La ruta simple y más expedita para desarrollar estos medicamentos está desapareciendo y no parece que por el momento vaya a volver. Muchas compañías se están quedando cortas en el desarrollo de nuevos medicamentos para la terapia de primera línea, sabiendo que tendrán que comparar sus productos con el Kaletra o el Sustiva. Una situación similar podría desarrollarse en las compañías que busquen desarrollar medicamentos para las personas con experiencia en el tratamiento.

Falta por verse cómo las diferentes compañías, los activistas o la FDA van a responder a estos cambios. Aunque no es difícil ver que el panorama ha cambiado, no está claro que respuestas va a generar. Para las compañías, es crucial una evaluación honesta del potencial para sus medicamentos dentro de este clima de acontecimientos. Para la FDA es necesaria una discusión general para establecer las normas para evaluar estos nuevos medicamentos. Lo mismo deben hacer los activistas (Project Inform incluido), reevaluar y ajustar nuestras estrategias de activismo para las personas experimentadas en el tratamiento. Esto no es para sugerir que los medicamentos como estos no deban desarrollarse o estudiarse, sino que deben crearse nuevos enfoques para su desarrollo.

Todavía permanece un reto muy real para la terapia de medicamentos contra el VIH en las personas con experiencia en el tratamiento. Aunque los avances que representan el Prezista y el MK-0518 son bien recibidos, todavía se sabe demasiado poco de estos medicamentos. Va a tomar mucha más investigación así como la experiencia en la vida diaria de las personas con VIH que utilizan estos medicamentos para verdaderamente evaluar sus puntos fuertes y sus puntos débiles. A pesar del desarrollo de estos dos nuevos medicamentos, aún va a haber necesidad de desarrollar nuevos medicamentos, especialmente para el tratamiento de personas con experiencia. Es innegable que las compañías que buscan desarrollar estos nuevos medicamentos afrontan expectativas mucho más altas que antes. Para las personas con VIH y la comunidad de activistas, este es un buen problema para tener. Project Inform mantiene su compromiso de facilitar los estudios y el desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente para aquellos quienes más los necesitan.