

Historia de dos tragedias

Cuando el World Trade Center y el Pentágono fueron atacados en septiembre 11, los americanos vieron con asombro como la tragedia se desarrollaba ante sus propios ojos en las pantallas de televisión. El resultado final fue la pérdida de miles de vidas, lo que originó un sentimiento de simpatía sin precedentes, de solidaridad y de exigencia de acciones. La mayoría de las personas sintió que nunca antes había visto o experimentado algo similar en sus vidas. Sin embargo, para una proporción menor de la población, el shock que causa un desastre súbito e inesperado trajo algunas reminiscencias sobre lo que fue la aparición de la epidemia del SIDA. Existen muchas similitudes entre lo que las personas experimentaron en ese entonces y ahora. No obstante, un poco más de un mes después del ataque terrorista, también se observaron diferencias muy notorias que aumentaron el dolor de quienes habían perdido personas amadas a causa del SIDA. Esas diferencias se han venido haciendo cada vez más claras con el paso de los meses.

Ciertamente, nadie esperaba ver el secuestro de aviones comerciales y su posterior choque contra rascacielos colmados de gente y edificios gubernamentales. Igualmente, a comienzos de los años 80, nadie esperaba la súbita aparición de una nueva enfermedad mortal que nos arrancaría grupos enteros de amigos y personas amadas en ciudades y pueblos a lo largo de la nación. Había sido tan solo unos pocos años antes que algunos prominentes científicos habían declarado que la batalla contra las enfermedades infecciosas había terminado y que ésta había sido ganada.

El terrible daño causado por la explosión de aviones cargados de combustible

estaba más allá de nuestra imaginación. De igual manera, estaba más allá de nuestra imaginación esta nueva enfermedad que apareció hace dos décadas, llamada inicialmente “inmunodeficiencia relacionada a homosexuales” o GRID por su sigla en inglés (y posteriormente denominada SIDA). Fue una enfermedad que apareció sin preaviso y que parecía conducir a una muerte dolorosa y de prolongada agonía, en tan solo una semanas para algunos y unos meses para otros. La profundidad y extensión de la destrucción humana que traía consigo era tan sin precedentes, que solo unos pocos fueron capaces de reconocer todo el horror que estaba por venir. Incluso algunos como

Larry Kramer fueron ridiculizados por dar la voz de alerta.

En septiembre 11, mientras la visión de los aviones estrellándose contra el World Trade Center era aún dolorosamente reciente, vimos con asombro cómo estas estructuras aparentemente invulnerables colapsaban aplastando a miles de seres humanos tras una nube de humo tóxico, escombros y fuego. Una semana antes, nadie hubiese creído que estos pilares de acero y piedra pudieran de alguna manera colapsar derrumbarse y mucho menos de arriba hacia abajo. En la tragedia que comenzó a desarrollarse a comienzos de los 80, los científicos, los médicos y los ciudadanos comunes vieron con perplejidad cómo una enfermedad llevaba al colapso el mayor logro de la evolución: el sistema inmunológico. Trabajando desde adentro hacia fuera, se hallaba un virus diabólicamente inteligente que destruía el mismo sistema que había sido diseñado para derrotarlo.

En 2001, la ciudad de Nueva York permanecía en shock mientras contaba sus muertos en los días posteriores al ataque terrorista. Parecía que casi todo el mundo en esta gran ciudad de más de 10 millones de habitantes había perdido bien sea un compañero de trabajo, un amigo, un hijo o una hija, una madre, un padre o un ser amado. Algunos como los miembros del cuerpo de bomberos y de policía murieron en grandes actos de heroísmo, luchando por salvar otras vidas. Sin duda, hubo otros muchos héroes desconocidos, oficinistas comunes, que perdieron sus vidas tratando de salvar la de quienes los rodeaban. Algunos de los que quedaron atrapados en las torres estaban tan desesperanzados que

Marzo de 2002

**En
esta
edición**

© 2002
Project Inform, Inc.

- | | | | |
|---|---|----|---|
| 1 | <i>Historia de dos tragedias</i> | 9 | <i>Estrategias para la terapia de tercera línea</i> |
| 4 | <i>Actualización sobre terapias contra el VIH</i> | 11 | <i>Puntos Importantes de la ICAAC</i> |
| 7 | <i>Últimas noticias sobre la lipodistrofia</i> | 13 | <i>Hipertensión pulmonar y VIH</i> |
| 8 | <i>Acceso ampliado al T-20</i> | 15 | <i>Las vacunas terapéuticas</i> |

Esta edición traducido y adaptado al español por Alejandro Magyaroff, Rossella Cordone y Luis D. Merino—febrero de 2002.

Project Inform, 205 13th Street, Suite 2001, San Francisco, CA 94103-2461

415-558-8669 | FAX 415-558-0684 | LÍNEA NACIONAL DE AYUDA 800-822-7422 | LÍNEA DE AYUDA LOCAL 415-558-9051 | www.projectinform.org | support@projectinform.org

se arrojaron al vacío desde las ventanas localizadas a más de mil pies de altura. Una historia tristemente similar se ha presentado durante la epidemia del SIDA. Desde sus primeros días hasta el momento presente, las personas han sufrido la pérdida de amigos, familiares y personas amadas. Dentro de nuestras propias comunidades, cada uno de nosotros conoció personas que sufrieron y luego murieron. Audaces investigadores y profesionales de la salud se entremezclaron con los enfermos, muchas veces sin ninguna protección, sin saber cómo se propagaba la enfermedad y si ellos serían las próximas víctimas. En nuestras comunidades surgieron personas heroicas que cuidaron de los enfermos y agonizantes, mientras que otros se organizaban para luchar por las necesidades de quienes estaban infectados y evitar que la nueva plaga se siguiera extendiendo. Muchos héroes desconocidos permanecieron sigilosamente en sus hogares, cuidando de sus seres queridos e incluso amigos quienes en muchos casos habían sido abandonados por sus propias familias. Igual que en Nueva York, en los comienzos del SIDA algunos se dieron por vencidos ante la desesperanza, quitándose la vida en vez de enfrentar el sufrimiento y cierta muerte inminentes.

Sin lugar a dudas, cualquier persona que haya convivido y sido afectada por la epidemia del SIDA sentirá una especial empatía por quienes recibieron el impacto de los ataques terroristas. Sabemos en carne propia lo que se siente. Aunque parezca una frase de cajón, sentimos también su dolor. A raíz del ataque terrorista, aproximadamente 3,000 personas murieron en un solo día. Tanto ellos como sus seres queridos merecen nuestras más sinceras condolencias lo mismo que las familias de las personas que murieron a causa del ántrax. Sin embargo, hoy en día aunque la tasa de mortalidad ha sido grandemente reducida, mueren 10 veces más personas de SIDA anualmente. En el clímax de la epidemia, más de 50,000 personas murieron al año solamente en los Estados Unidos. A nivel mundial la cifra llega a los millones y va rápidamente en crecimiento.

Aunque se reconozcan las similitudes de estos dos devastadores eventos en la

historia de la humanidad, vimos también las perturbadoras diferencias en cuanto a la manera como la nación respondió a cada una de ellas, las cuales describen nuestro carácter como pueblo y como nación. A los pocos días de los eventos de septiembre 11, se llevó a cabo en todo el país una movilización para ayudar a quienes habían sido afectados. El gobierno no vaciló por un solo instante en asignar todos sus recursos para satisfacer las necesidades de las ciudades de Nueva York y Washington. Se extendió un cheque en blanco para aliviar el dolor y comenzar a reparar el daño. Eventualmente se llegaron a otorgar donaciones que fluctuaban entre los 300,000 y el medio millón de dólares por cada familia que había perdido a uno de sus miembros. Cualquier cosa que alguien dijera que se necesitaba, el gobierno estaba presto a enviar en una cantidad aún mayor. Durante las primeras seis semanas las instituciones privadas de caridad recolectaron más de medio billón de dólares. Las celebridades y la farándula casi que se tropezaban unos con otros en la realización de eventos para recolectar fondos y pedir donaciones. A medida que se conocieron las consecuencias económicas, el gobierno prácticamente de un día para otro aprobó que se asignaran 15 billones de dólares para apoyar a las aerolíneas, algunas de las cuales ya experimentaban dificultades financieras con anterioridad a septiembre 11. En las semanas subsiguientes, a medida que el pánico sobre el ántrax se apoderó del país, el Departamento de Salud y Servicios Humanos recibió \$1.6 billones más para vacunas, antibióticos y la planificación de acciones para contrarrestar el bioterrorismo. A La CIA le fue otorgado un billón de dólares adicional para garantizar que Osama Bin Laden fuera liquidado. A la oficina nacional de correos se le prometió la asignación de billones de dólares para modernizar su equipo y promover la seguridad. Al cuerpo de guardacostas se le aprobó su solicitud de 10 billones de dólares para modernizar la defensa de nuestras costas. Durante los próximos cuatro años se gastarán 10 billones de dólares más para promover la seguridad en los aeropuertos. Igualmente,

al menos otros 120 billones de dólares se invertirán en el sector militar durante los próximos 5 años.

En medio de todo, fue una respuesta espectacular para los primeros cinco meses de la tragedia. Por supuesto, esta tragedia golpeó al grueso de la sociedad americana y no solo a algunos grupos marginados.

La memoria pinta una imagen bastante distinta sobre cómo el país respondió cuando el SIDA apareció en escena. Durante los primeros años después de la aparición del SIDA, no existía presupuesto para combatir el SIDA, investigar sus causas y encontrar un tratamiento. Ni una miserable moneda de diez centavos. Los investigadores que decidieron dedicarse a estudiar la enfermedad a comienzos de los 80 lograron hacerlo únicamente quitándole a otros presupuestos y a lo que quedaba de algunas donaciones hechas para la investigación del cáncer. El gobierno no los animó a investigar el problema y algunos otros investigadores trataron de desalentar el estudio del mismo. Las primeras asignaciones de presupuesto para la investigación se hicieron en algunas ciudades y estados que fueron duramente golpeados. A nivel del gobierno federal, durante la época de Reagan, el presidente se negó a reconocer la existencia de la enfermedad (o siquiera a pronunciar su nombre). Personas que trabajaron en la Casa Blanca durante este periodo cuentan cómo el personal hacía bromas sobre la "buena suerte" de contar con una enfermedad que parecía afectar especialmente a los homosexuales y a las personas de color. No existía ninguna prisa por detenerla, ya que se pensaba que las personas que la contraían lo merecían por sus costumbres promiscuas. No fue sino hasta mediados de los 80, cuando para entonces ya habían muerto miles de personas y otros tantos estaban infectados, que se hicieron los primeros esfuerzos serios para la asignación de fondos. Aún en ese momento el ímpetu vino del Congreso más bien que de la Casa Blanca.

La farándula no llegó a involucrarse de lleno en la recolección de fondos hasta la muerte de Rock Hudson en 1986, pese a que grupos como la *American Foundation for AIDS Research* ya habían tocado

con insistencia en sus puertas mucho antes. Aunque la investigación sobre el SIDA recibió una financiación razonable, esto no se dio sino hasta finales de la década. Aún entonces los programas de atención y prevención se quedaron bastante cortos. Hasta la fecha, los programas de prevención continúan teniendo una impresionante escasez de fondos, y algunos de los programas de apoyo que son de gran importancia para el acceso a tratamientos del VIH, como el *AIDS Drugs Assistance Program* (ADAP), pierden terreno cada año en el Congreso a medida que se pierde el interés en la epidemia. La mayor parte de los dólares necesarios para ayudar a quienes fueron afectados en los primeros años provinieron de donantes privados de las mismas comunidades. Pero por sí mismos, estos filántropos no podrían nunca esperar satisfacer la magnitud de las necesidades que se presentaban. En consecuencia, el SIDA hizo estragos en nuestras comunidades sin recibir ninguna atención. Aún hoy en día, las necesidades de los más pobres continúan insatisfechas.

En lugar de ser objeto de una manifestación masiva a nivel nacional de preocupación y apoyo, como la que vimos por las víctimas de septiembre 11, las personas con SIDA son a menudo tratados como descartados y parias. Los políticos han estado más dispuestos a pedir una cuarentena que a asignar fondos para los programas. Los niños con SIDA han sido aislados, y algunas veces hasta atacados físicamente y retirados de las escuelas, por parte de los padres de niños "normales y sanos". Mientras que muchas personas han tenido que ocultar su enfermedad para evitar perder sus trabajos y viviendas, muchas mujeres con SIDA han tenido que esconder su estatus para evitar perder sus hijos.

Esto es lo que nosotros como país hemos hecho a nuestros ciudadanos. El número de aquellos que se levantaron movidos por su compasión para contraatacar y cuidar de los enfermos fue muy inferior al de los que respondieron con hostilidad o indiferencia. Era el problema de "otros"—una creencia que se generalizó bastante hasta que alguien del círculo personal resultó afectado.

La comparación con la respuesta a septiembre 11 es todavía más perturbadora si se considera la situación internacional. Decenas de millones de personas están infectadas en el África y en otras naciones en desarrollo, lugares donde a menudo se carece de una infraestructura básica de salud y parece imposible suministrar tratamientos y programas de prevención. Antes de septiembre 11, el Secretario de Estado Colin Powell declaró la epidemia internacional del SIDA como la "primera amenaza para nuestra seguridad nacional", concepto que desde entonces ha desaparecido del libro de frases del gobierno. Este año, incluso antes de septiembre 11, se necesitó un esfuerzo de cabildeo aún mayor para lograr que el gobierno asignara tan solo 200 millones para un fondo internacional para combatir la epidemia. Esto contrasta con las decenas de billones que se aprobaron sin problema para responder a las necesidades surgidas después de septiembre 11. Se estima actualmente que el costo de la guerra antiterrorista que es de 1 billón de dólares al día. Cientos de millones han sido asignados para reconstruir las cosas que destruimos con nuestras bombas en Afganistán.

Nadie cuestiona la necesidad de confrontar el terrorismo internacional o la de ayudar a las víctimas y miembros sobrevivientes de los ataques terroristas de septiembre 11. Nadie desea escatimarles la maravillosa profusión de preocupación y apoyo que han venido recibiendo tanto de sus compañeros ciudadanos como del gobierno. Nada ni nadie podrá devolverles a aquellos que perdieron. Resulta inspirador ver a un gobierno y a toda una nación emprender juntos una labor, con comprensión y acción. Sin embargo, es inevitable traer a la memoria un recuerdo amargo sobre cómo nuestra nación, nuestras instituciones y aún un basto sector de nuestra población respondieron ante el SIDA, tanto en el pasado como mirando hacia el futuro. El número de personas muertas por el SIDA sobrepasa en gran número a las que murieron en septiembre 11, o si se quiere, a las que han muerto en todas las guerras en las que han participado los Estados Unidos. El total de la matanza de americanos en la

guerra de Vietnam es igualada casi todos los años por las muertes a causa del SIDA, aún hoy en día cuando muchas personas equivocadamente piensan que ya se ganó la batalla contra esta epidemia. La lección de septiembre 11 es que cuando les importa lo suficiente y cuando quieren hacerlo, nuestra nación y nuestro gobierno pueden ser los más compasivos y generosos del planeta. Sin embargo esta generosidad y compasión puede ser altamente selectiva, repartida rápidamente y si ningún debate cuando se percibe que las víctimas son "personas como uno," o retenida o demorada si se trata de grupos marginados de nuestra sociedad.

Hoy en día se nos recuerda con mucha razón que ante todo somos americanos, sin distinción de raza o grupo étnico, y que debemos reunirnos y ayudar a quienes han sido afectados por el terrorismo. Un pensamiento noble que todos debemos acoger. Pero esta visión de alguna manera no se aplica cuando las tragedias afectan solo al segmento menos popular de la sociedad. Resulta inconsistente que de alguna manera no parezcamos reconocer la inmensa tragedia que ha traído el SIDA, la cual se está extendiendo a nivel mundial y cobrando muchas más vidas que todas las acciones terroristas imaginables. El SIDA es el más grande terrorista.

Somos una nación, un pueblo, un planeta. ¿Cuándo vamos a comenzar a actuar como tal? ■

Project Inform On Line!



www.projectinform.org

Los servicios y publicaciones de Project Inform están disponibles en Internet. Puede contactar el website de Project Inform en:

1-800-822-7422

Actualización sobre terapias contra el VIH

Recientemente nos enteramos de buenas y malas noticias en materia de desarrollo de medicamentos contra el VIH. Primero, las buenas nuevas: la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) aprobó hace poco el tenofovir (Viread) para el tratamiento de la enfermedad por VIH. Ésta es una grata noticia para personas que requieren un medicamento nuevo para elaborar un régimen de segunda o tercera línea, y podría representar también una importante elección adicional para la terapia de primera línea. Además, se anunció la apertura de un muy esperado programa de acceso ampliado para el inhibidor de fusión T-20 (pentafusida). La mala noticia es que, en su etapa inicial, el programa es tan reducido que sólo será capaz de proporcionar el medicamento a 168 personas en Estados Unidos. El alcance irá aumentando gradualmente a medida que se disponga de mayores cantidades de medicamento, aunque pasará mucho tiempo antes de que se extienda el programa de acceso ampliado.

Otra mala noticia que nos ha llegado es que se ha retrasado el programa de acceso ampliado para el atazanavir (Zrivada), un inhibidor de la proteasa que se administra una vez al día y que podría ofrecer importantes ventajas respecto a disminuir los efectos de distribución de grasa. A estas alturas no está del todo claro el motivo de la demora del programa, aunque la razón probable es que en uno de los estudios del medicamento se observó una elevación de los niveles de lactato (acidosis láctica); este efecto secundario suele estar asociado con medicamentos análogos de nucleósidos, que también se usaron en el estudio. Asimismo se han observado ciertos problemas del corazón que podrían ser indicio de toxicidad del medicamento, aunque la relación tampoco está clara.

El siguiente artículo presenta un panorama general de estos asuntos. También han hecho noticia la nueva formulación del d4T (estavudina, Zerit), la administración de una sola dosis diaria de indinavir (Crixivan), los resultados de un estudio sobre un nuevo medicamento no análogo de nucleósidos denominado TMC 125, y los sorprendentes hallazgos de un estudio sobre interrupciones estructuradas del tratamiento (STI, por sus iniciales en inglés).

El tenofovir: se aprueba un nuevo tipo de medicamento contra el VIH

Recientemente la FDA aprobó el tenofovir, que se toma sólo una vez al día, para tratar la infección por VIH en combinación con otras terapias antivirales. El medicamento es un análogo de nucleótidos, una clase similar a los análogos de nucleósidos pero con ligeras diferencias. El tenofovir es el primer análogo de nucleótidos aprobado para el tratamiento del VIH. La aprobación se basó principalmente en los resultados de un estudio de 550 participantes que tomaron terapias contra el VIH durante al menos ocho semanas y tenían cargas virales de entre 400 y 10,000 copias.

Los voluntarios recibieron ya sea tenofovir o placebo en una proporción de 2 a 1; es decir, 368 personas recibieron tenofovir y 182 el placebo. Todas siguieron tomando sus regímenes existentes además del tenofovir o el placebo. Al principio del estudio, los voluntarios llevaban en promedio 5,4 años recibiendo una terapia contra el VIH, tenían una carga viral de aproximadamente 2,300 copias y recuentos medios de células CD4+ de 427. Entre las personas que tomaron tenofovir, la carga

viral desde el principio del estudio hasta la semana 24 disminuyó en 0.59 unidades logarítmicas, como promedio; entre las personas que tomaron placebo, en cambio, no se observó prácticamente ningún cambio en la carga viral. Además, cerca del 45% y el 22% de los participantes tuvieron cargas virales inferiores a 400 y 50 copias, respectivamente, en comparación con los valores de 13% y 1% observados en las personas que tomaron el placebo. El tenofovir fue muy bien tolerado, y no mostró diferencias considerables en los efectos secundarios moderados o graves que se observaron en los dos grupos.

Aunque la reducción en los niveles de carga viral podría no parecer muy impresionante que digamos comparada con la que se ha observado en muchos estudios de inhibidores de la proteasa, este tipo de comparación se presta a malas interpretaciones. En los estudios sobre los inhibidores de la proteasa, los voluntarios estaban apenas comenzando el tratamiento por primera vez y, por lo tanto, tenían una probabilidad mucho mayor de mostrar grandes disminuciones de la carga viral. En contraste, el tenofovir se administró a personas para quienes sus regímenes ya estaban “fracasando”, muy probablemente debido al desarrollo de resistencia a sus medicamentos actuales.

Agregar un único medicamento nuevo a un régimen que está fracasando generalmente logra muy poco, aunque en este caso la adición del tenofovir produjo reducciones significativas de la carga viral. Esto parecería confirmar estudios de laboratorio que demostraron que el tenofovir conserva su actividad contra muchos virus que han desarrollado resistencia a medicamentos análogos de nucleósidos más antiguos. Por lo tanto, parece que el tenofovir es capaz de compensar gran parte del fracaso observado para los medicamentos de clases más antiguas.

Un beneficio adicional del tenofovir es que su toxicidad parece ser baja. Aunque se dispone sólo de datos limitados recopilados en un plazo relativamente corto, hasta ahora parece ser el medicamento contra el VIH que causa el mínimo de efectos secundarios. Todavía queda por determinarse si esto seguirá siendo válido con su uso a largo plazo.

Ya que los estudios iniciales del tenofovir se han centrado en personas para quienes estaban fracasando otras terapias—algo por lo que Gilead Sciences, el fabricante, debería ser felicitado—en la actualidad el medicamento se recomienda principalmente a esas personas. Sin embargo, esto no significa que el tenofovir no juegue ningún papel en personas que comienzan un tratamiento por primera vez. Para principios de 2002 se esperan los resultados de otro estudio sobre el tenofovir en personas que no han tomado terapias contra el VIH. Si estos datos son positivos y el tenofovir muestra efectos antivirales aún más potentes, como prevén algunos investigadores, surgirán preguntas sobre cuál es el momento óptimo para usar el medicamento. Tal vez algunos médicos prefieran usarlo inicialmente, gracias al retardo de la resistencia viral, baja toxicidad, facilidad de administración y alta potencia. Otros quizás decidan reservarlo para usos posteriores, aunque sea simplemente por el hecho de que pueden hacerlo sin temer la pérdida de su potencia del medicamento. Sólo el tiempo y la experiencia revelarán cuál de las dos estrategias es la mejor, de haberla.

El atazanavir: un nuevo inhibidor de la proteasa

Recientemente se presentaron los resultados de un estudio que comparó la administración de dos dosis de atazanavir (BMS-232632, Zrivada) con el uso de nelfinavir (Viracept). Ambos medicamentos son inhibidores de la proteasa. El estudio contó con 467 participantes cuya carga viral mediana se aproximaba a las 50,000 copias de ARN del VIH y que tenían recuentos de células CD4+ cercanos a 275.

Ninguno de los voluntarios había tomado terapia contra el VIH anteriormente, y todos recibieron nelfinavir (1,250 mg dos veces al día) o atazanavir (400 mg ó 600 mg una vez al día). Además, todos tomaban d4T (estavudina, Zerit) y 3TC (lamivudina, Epivir). Los resultados se indican a continuación.

No es de sorprender que las personas que tomaron nelfinavir fueron más propensas a desarrollar diarrea, un efecto secundario bien conocido de ese medicamento. Las personas que tomaron atazanavir tuvieron mayores probabilidades de experimentar dolores de cabeza, dolores abdominales y aumentos en los niveles de bilirrubina. Las personas que usaron la dosis más elevada de atazanavir tuvieron una mayor propensión de suspender el tratamiento debido a sus efectos secundarios.

En promedio, no se observó casi ningún cambio en los niveles de triglicéridos o colesterol entre las personas que tomaron atazanavir, mientras que las que recibieron nelfinavir presentaron aumentos significativos de estos indicadores de laboratorio. De vez en cuando, las variaciones de estos indicadores han estado asociadas con cambios en la forma corporal, una afección denominada *lipodistrofia*. Para más información sobre la lipodistrofia, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform al 1-800-822-7422, o visite www.projectinform.org.

El hecho de que no afecte los niveles de triglicéridos y colesterol y de que pueda administrarse una vez al día hacen que el atazanavir ofrezca claras ventajas en comparación con los demás inhibidores de la proteasa. A partir de la primavera de 2002, un gran programa de acceso ampliado proporcionará el atazanavir en forma gratuita a personas para quienes hayan fracasado otras terapias. Manténgase en contacto con la línea gratuita de ayuda de Project Inform y su sitio web para averiguar cómo y cuándo puede inscribirse.

¿Indinavir, solo o en combinación?

Los resultados del estudio danés BEST sugieren que la combinación de indinavir (Crixivan) con ritonavir en bajas dosis

(Norvir) podría no tolerarse muy bien. Este estudio contó con la participación de 323 personas. En el momento de ingresar en el estudio, todos los participantes tomaban indinavir 800mg tres veces al día además de otros dos medicamentos contra el VIH, y tenían cargas virales inferiores a las 500 copias. Los voluntarios siguieron tomando indinavir tres veces al día, o se cambiaron a la terapia con indinavir y ritonavir (800mg/100mg, ambos tomados dos veces al día) que agregaron a sus otras terapias contra el VIH.

Al cabo de 48 semanas, el 74% de las personas que siguieron tomando indinavir solo tenían cargas virales por debajo de 500 copias, en comparación con apenas el 58% de las personas que se cambiaron a la combinación de indinavir y ritonavir. Esta diferencia se debe casi totalmente a un aumento de los efectos secundarios experimentados por las personas que recibían indinavir y ritonavir. Más del doble de las personas que tomaban la terapia combinada tuvieron que interrumpirla o cambiar de tratamiento a causa de los efectos secundarios, en comparación con las que recibían el régimen de indinavir tres veces al día. Los efectos secundarios incluyeron trastornos estomacales, cálculos renales, sangre en la orina (hematuria) y elevaciones en los niveles de lípidos (indicadores de laboratorio para triglicéridos y colesterol).

Los resultados de este estudio difieren en cierta medida de la experiencia de muchos médicos, que han observado una buena tolerancia general de la combinación de indinavir y ritonavir; de hecho, muchos han adoptado la terapia combinada como método preferido para administrar indinavir.

TMC-125: un nuevo NNRTI

Los resultados preliminares muestran que el TMC-125, un nuevo inhibidor no

Resultados al cabo de 48 semanas: atazanavir

	% con <400 copias ARN del VIH	% con <50 copias ARN del VIH	Disminución de los niveles de ARN del VIH
ATV (400mg) + d4T + 3TC	65	31	2.51 unidades logarítmicas
ATV (600mg) + d4T + 3TC	62	36	2.58 unidades logarítmicas
NFV + d4T + 3TC	59	38	2.31 unidades logarítmicas

ATV = atazanavir; NFV = nelfinavir

nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), muestra actividad potente contra el VIH. Anteriormente habíamos comunicado resultados sobre un medicamento relacionado, el TMC-120, que también había demostrado una potente actividad y aún se encuentra en desarrollo. En el estudio participaron 18 personas, ninguna de las cuales había tomado terapia contra el VIH anteriormente. Doce recibieron 900 mg de TMC-125 dos veces al día durante siete días, mientras que seis recibieron un placebo. Al cabo de siete días de terapia, las personas que tomaban TMC-125 mostraron una disminución media de la carga viral equivalente a unas 2 unidades logarítmicas (99%) y, en promedio, un aumento de 100 en el recuento de células CD4+.

Está proyectado realizar estudios más grandes con TMC-125 para principios de 2002, incluyendo un estudio para personas que han tomado las tres clases de medicamentos contra el VIH (inhibidores de la proteasa, NNRTI y medicamentos análogos de nucleósidos o NRTI). Entre otros medicamentos aprobados que pertenecen a la misma clase de NNRTI se encuentran la nevirapina (Viramune), la delavirdina (Rescriptor) y el efavirenz (Sustiva). Para obtener más información sobre estas clases de medicamentos, llame a Project Inform o visite el sitio web y busque el documento *Estrategias de tratamiento contra el VIH*.

La interrupción estructurada del tratamiento y la terapia de tercera línea

Los resultados de un estudio llevado a cabo en Francia muestran que una interrupción estructurada del tratamiento (STI, por sus iniciales en inglés) podría beneficiar a las personas que sólo disponen de opciones terapéuticas limitadas. Los participantes de este estudio tenían que haber tomado previamente al menos dos NRTI, un

NNRTI y dos inhibidores de proteasa. Tal como se esperaría, las 68 personas en el análisis preliminar se habían sometido a extensas terapias contra el VIH (en promedio, once medicamentos cada una), tenían una carga viral elevada (cerca de 160,000 copias) y recuentos bajos de células CD4+ (cerca de 30). Los voluntarios recibieron:

- tratamiento *giga*HAART inmediato (de tres a cuatro NRTI, hidroxiurea, un NNRTI y ritonavir + amprenavir o ritonavir + lopinavir más un tercer inhibidor de la proteasa), o
- una interrupción de la terapia de ocho semanas de duración, seguida del tratamiento *giga*HAART.

Al final de la STI de ocho semanas, se observó un leve aumento de la carga viral (0.2 unidades logarítmicas, o 1.6 veces) y una disminución de 10 células en los recuentos de células CD4+. Los investigadores examinaron las respuestas de carga viral después de que cada grupo completara sus 12 semanas de *giga*HAART. Para el grupo que recibió terapia inmediata, estas respuestas se examinaron al cabo de las primeras doce semanas; para el grupo que realizó la STI, estas respuestas se evaluaron al cabo de 20 semanas de estudio, ya que las primeras ocho semanas incluyeron una interrupción de la terapia.

Se observó con algo de sorpresa que el régimen *giga*HAART fue bastante bien tolerado en este estudio, aunque algunos participantes suspendieron la hidroxiurea y/o disminuyeron la dosis de ritonavir.

d4T (estavudina, Zerit): una nueva formulación

Por primera vez se presentaron resultados de una nueva formulación de d4T que se administra una vez al día, conocida con el nombre de d4T de liberación prolongada

o d4T XR. Este estudio contó con la participación de 150 personas que nunca antes habían tomado terapias contra el VIH, que tenían cargas virales cercanas a las 50,000 copias y recuentos de células CD4+ próximos a 300. Los participantes tomaron ya sea d4T XR o el d4T normal junto con 3TC y efavirenz.

Se administraron las siguientes dosis de d4T XR: 100 mg una vez al día a personas que pesaban más de 60 kg (cerca de 130 libras), y 75 mg una vez al día a las que pesaban menos de 60 kg. El uso de d4T XR genera concentraciones *pico* inferiores y concentraciones *valle* superiores del medicamento, en comparación con el d4T normal.

La *concentración pico* es la cantidad máxima de un medicamento presente en la sangre poco después de que se toma una dosis. La *concentración valle* es la cantidad mínima de un medicamento presente en la sangre después de que se toma una dosis. La presencia de concentraciones *pico más elevadas* se asocia a veces con un mayor riesgo de efectos secundarios, mientras que la presencia de concentraciones *pico más bajas* está asociada con el desarrollo de resistencia a los medicamentos contra el VIH. Se parte de la suposición de que las concentraciones *pico más bajas* de un medicamento a veces logran disminuir los efectos secundarios y que, a concentraciones *valle más elevadas*, existe un menor riesgo de desarrollar resistencia al medicamento.

Al final del estudio de 48 semanas no se observó prácticamente ninguna diferencia en las respuestas de los dos grupos; cerca del 50 % de los participantes tuvieron cargas virales por debajo de 50 copias y un aumento de cerca de 200 en los recuentos de células CD4+. Aparentemente hubo un número ligeramente menor de personas que experimentaron neuropatía periférica (un hormigueo o adormecimiento en las extremidades, especialmente en los dedos de las manos y de los pies) entre las que tomaron d4T XR, aunque éstas presentaron un número levemente mayor de dolores de cabeza. Sólo con un estudio de mayor magnitud se podrá determinar a ciencia cierta el perfil de seguridad y la eficacia de la nueva formulación. ■

Resultados al cabo de 12 semanas de *giga*HAART

	% descenso de carga viral en al menos 1 unidad logarítmica	% con <400 copias de ARN del VIH
Sólo <i>giga</i> HAART	26%	15%
STI + <i>giga</i> HAART	59%	35%

Últimas noticias sobre la lipodistrofia

Lipodistrofia es el término utilizado para describir una serie de cambios en la composición del cuerpo [pérdida de grasa en las piernas, brazos o cara, agrandamiento de los senos, obesidad central (conocida también como *barriga de proteasa*), almohadilla dorsal (también llamada *joba de búfalo*), etc.] así como también los cambios en los resultados de laboratorio asociados con el mecanismo que el cuerpo usa para procesar las grasas y azúcares (tales como cambios en el colesterol y los triglicéridos, también conocidos como *lípidos*). Durante el Tercer Seminario Internacional sobre “Efectos Secundarios de los Medicamentos y Lipodistrofia en el VIH” se reportaron nuevos hallazgos sobre el tema. Aunque estos resultados pueden ayudar a tomar una decisión sobre el uso de terapias específicas, es muy poca la información que los mismos ofrecen sobre la causa del síndrome de lipodistrofia. Sin embargo, varios de los estudios que serán presentados en la “Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas” en Febrero del 2002 se acercarán más a la causa del problema y serán incluidos en el próximo boletín *PI Perspective*.

Cirugía plástica para el adelgazamiento facial: inyecciones de relleno

Los resultados de un estudio francés sobre *New-Fill* (ácido poliláctico) muestran que las inyecciones pueden ayudar a aumentar el grosor en la capa de grasa de las mejillas y otras zonas en las cuales la pérdida de grasa es algunas veces aparente. Algunas personas han sufrido de lipoatrofia (pérdida de grasa) la cual se cree que está asociada con ciertas terapias contra el VIH y en particular las medicinas conocidas como análogos de los nucleósidos (NRTI). En este estudio se utilizaron cuatro inyecciones de *New-Fill* (3 cc en cada mejilla) los días 0, 15, 30 y 45. Una quinta inyección se suministró en el día 60 a aquellos pacientes que no respondieron adecuadamente.

En el estudio participaron cincuenta personas con una reducción marcada y visible en el tejido adiposo en las mejillas (mejillas hundidas), a quienes se les midió la capa de grasa facial por medio de una ecografía (el uso de la tecnología del ultrasonido para producir una imagen). Al

final del estudio, cuatro personas recibieron tres inyecciones, otras veintinueve recibieron cuatro, y diecisiete recibieron cinco. Todos los participantes mostraron un cambio positivo, y en la mayoría de los casos se observó la restauración del tejido adiposo en las mejillas. Algunos participantes mostraron inflamación en el área de la inyección.

El fabricante de la inyección aclara que el *New-Fill* no se instala específicamente en los espacios vacíos dejados por la lipoatrofia. Por el contrario, se dice que este producto construye una matriz debajo de la piel la cual es posteriormente rellenada por la producción natural de colágeno.

El *New-Fill* no ha sido aprobado aún por la FDA, ni tampoco está disponible a los médicos. Durante un tiempo el producto era importado de Francia para uso personal, pero en los últimos meses la FDA bloqueó la importación masiva argumentando que el producto debería ser clasificado como un “mecanismo” en

lugar de una medicina o suplemento natural. La FDA señala que el *New-Fill* no se clasifica como medicina y por consiguiente va en contra de las regulaciones para la importación de medicinas personales. A pesar de todo esto, muchas personas siguen trayendo dosis personales de esta medicina desde Tijuana, Méjico.

En este momento se llevan a cabo conversaciones con la FDA para poder poner esta medicina al alcance de los individuos que la necesitan mientras se realizan más estudios. El principal problema es que el proveedor de la medicina es una compañía pequeña que no cuenta con los recursos para llevar a cabo pruebas clínicas. Algunos dermatólogos ofrecen productos similares, e incluso algunas clínicas en el área de la frontera mejicana están suministrando el *New-Fill* o productos similares a pacientes.

La lipoatrofia facial no tiene implicaciones físicas riesgosas, pero es un agravante psicológico para las personas con VIH. Aunque no hay suficiente evidencia de que el *New-Fill* sea efectivo, tampoco existen pruebas de toxicidad hasta ahora. Project Inform apoya el derecho que asiste a las personas con VIH a tener acceso a este y a otros productos similares.

La hormona de crecimiento humano y la lipodistrofia

Los resultados de un estudio con cinco participantes han mostrado que la hormona de crecimiento humano (Serostim) puede disminuir los niveles de triglicéridos y colesterol (disminución de LDL o colesterol “malo”; y aumento de HDL o colesterol “bueno”. Sin embargo, el desarrollo de resistencia a la insulina provocó niveles altos de producción de glucosa (una condición asociada con la diabetes). La dosis utilizada en este estudio fue de 3 mg al día. Al igual que en estudios anteriores, los participantes sufrían de pérdida de grasa y de adelgazamiento de tejido. Las personas que estén considerando la posibilidad de usar la hormona de crecimiento, deben también tener en cuenta hacerse un examen de tolerancia a la glucosa antes de comenzar el tratamiento. Eventualmente, se realizarán estudios con dosis más bajas.

¿Hay alguna terapia que represente peligro?

Tras el análisis de un estudio se observó que los diferentes tratamientos para el VIH tienen diferentes efectos en los niveles de colesterol y triglicéridos. Este estudio reclutó a 258 personas (la mitad eran mujeres) que no hubieran tomado ningún tratamiento para el VIH anteriormente. La carga viral promedio al principio del estudio era de aproximadamente 30.000 copias y el promedio en el recuento de células CD4+ era de aproximadamente 350. Los participantes recibieron abacavir/combivir (combivir es la combinación de AZT y 3TC), nelfinavir/combivir o d4T/3TC/nelfinavir.

Después de 24 horas, no se reportaron cambios en la actividad contra el VIH entre los tres grupos; pero de 49 a 59% de los participantes mostraron una disminución de la carga viral por debajo de las 400 copias. Sin embargo, se encontraron grandes diferencias en los niveles de triglicéridos y colesterol entre los participantes. Aquellos que estaban tomando las combinaciones con nelfinavir experimentaron un incremento en los niveles de colesterol, mientras que en los que estaban tomando abacavir el incremento fue mínimo. Sin embargo, solamente aquellas personas que estaban tomando d4T/3TC/nelfinavir experimentaron un aumento significativo en los niveles de triglicéridos, mientras que el incremento para aquellos en los otros dos grupos fue mínimo. El aumento en los niveles de colesterol y triglicéridos ha sido asociado con la lipodistrofia en algunas personas. Este estudio no ha sido hecho durante el tiempo suficiente para saber si una terapia en particular puede causar pérdida o redistribución de grasa.

Amprenavir y lipodistrofia

Un estudio pequeño con supervisión intensiva ha demostrado que el amprenavir puede aumentar significativamente los niveles de triglicéridos y colesterol, contrario a lo que se decía en reportes anteriores. Este estudio incluyó a 16 personas quienes no habían tomado ningún inhibidor de proteasa, abacavir o 3TC previamente. Durante el estudio, los

participantes tomaron abacavir/3TC/amprenavir (dos personas tomaron d4T en vez de 3TC).

En general no se reportaron cambios importantes en los resultados de laboratorio, incluyendo los niveles de glucosa e insulina en ayunas. Sin embargo, se observó una disminución de la sensibilidad a la insulina después de 48 horas, pero nunca antes. Los participantes experimentaron un aumento progresivo en los resultados del procesamiento de grasa y los niveles de triglicéridos y de colesterol. La buena noticia es que el colesterol HDL (colesterol bueno) aumentó en la misma proporción

que el colesterol LDL (colesterol malo) y por consiguiente no se reportó ningún cambio en la proporción HDL/LDL. Esta proporción es más importante que los niveles individuales.

Además, los participantes experimentaron un aumento de peso, de grasa en el tronco y las extremidades y en general de la grasa total del cuerpo. También se observó un aumento de tejido. Un dato interesante es que la resistencia a la insulina apareció después de la subida de peso. Esto podría ayudar a entender mejor cómo ocurre el síndrome de lipodistrofia. ■

Acceso ampliado al T-20

A las 3 de la tarde (hora estándar de la costa oriental de Estados Unidos) del día 27 de noviembre de 2001 comenzó un estudio para permitir el acceso al inhibidor de fusión T-20 (pentafusida). Sin embargo, ya que existe un grave problema de abastecimiento, este estudio fue muy limitado y se proporcionó el medicamento sólo a 168 personas en Estados Unidos. El cupo se agotó a las pocas semanas. Es posible que el estudio se extienda posteriormente para incluir a 200 personas más, tal vez para el verano. Los médicos interesados en este tema deben llamar al 1-888-722-6321 para obtener más información.

El alcance del estudio se limita a personas que necesitan el T-20 para elaborar un régimen viable contra el VIH; estas personas deben tener una carga viral de más de 10,000 copias y un recuento de células CD4+ inferior a 50. Se alienta a los médicos a que den la primera prioridad a personas que han experimentado una infección oportunista definitoria del SIDA en los últimos 90 días, y que tengan un recuento de células CD4+ inferior a 50 mientras toman una terapia potente contra el VIH. Se recomienda dar preferencia secundaria a personas cuyos recuentos de células CD4+ han permanecido por debajo de 50 durante los últimos 90 días, a pesar de estar tomando una terapia potente. Aunque el plazo límite ya pasó y el cupo se agotó o se han cerrado las inscripciones, el programa podría extenderse o aumentar de tamaño conforme aumenta la disponibilidad del medicamento. Si el programa llegara a extenderse y a aceptar a nuevos inscritos, la línea gratuita de ayuda de Project Inform podrá proporcionarle más información. Visite el sitio web con frecuencia o llame a la línea de ayuda para obtener actualizaciones. ■

Estrategias para la terapia de tercera línea

Entre las áreas de las terapias contra el VIH que no se han abordado adecuadamente se encuentran las estrategias que deben seguirse en los regímenes terapéuticos de tercera línea. Como consecuencia de ello, sólo se dispone de una pequeña cantidad de datos para guiar a los médicos y los pacientes a tomar decisiones sobre el tratamiento a este respecto.

La terapia de tercera línea suele definirse como un régimen para una persona que ha desarrollado resistencia a por lo menos un medicamento perteneciente a una de las tres clases de tratamientos contra el VIH (análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa [abreviado NRTI en inglés] inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa [abreviado NNRTI en inglés] e inhibidores de la proteasa) o que para quien han fracasado dos regímenes terapéuticos. En general, el medicamento tenofovir (Viread), un análogo de nucleótidos, se puede considerar como un NRTI ya que muestra varios de los mismos patrones de resistencia. Sin embargo, el mero hecho de que alguien haya desarrollado resistencia a algunos medicamentos en las tres clases de tratamientos contra el VIH no necesariamente implica que se le hayan agotado las opciones de terapia. En este artículo se examinarán varias de las opciones disponibles a las personas que están considerando la posibilidad de someterse a un régimen de tercera línea.

Nuevos medicamentos y programas de acceso ampliado

La opción más evidente sería recurrir a nuevos medicamentos que son activos contra un VIH que se ha vuelto resistente a la mayoría o todas las terapias antivirales disponibles en la actualidad. Hay diversas terapias nuevas que podrían ser eficaces contra un VIH resistente a múltiples medicamentos, las cuales han sido aprobadas por la FDA (Administración de Fármacos y Medicamentos de EE.UU.) o se encuentran en etapa inicial de desarrollo. Estas terapias incluyen:

- Los inhibidores de fusión T-20 (pentafusida) y T-1249;

- El análogo de nucleótidos tenofovir;
- Nuevos inhibidores de la proteasa como el atazanavir (Zrivada), el tipranavir y el TMC 114;
- Actuales inhibidores de la proteasa potenciados con pequeñas dosis de ritonavir, el cual aumenta su capacidad de vencer a un virus parcialmente resistente;
- Nuevos NRTI como el DAPD, la alovedina y el ACH-126,443;
- Nuevos NNRTI como la capravirina, el TMC125 y el DPC 961;
- Inhibidores del CCR5 como el Schering C (SCH 351125) y el UK-427,857;
- Inhibidores de entrada como el PRO 367;
- Inhibidores de acoplamiento como el PRO 542; e
- Inhibidores de la integrasa como el S1360.

Para la mayoría de estos medicamentos, el único método para obtenerlos requiere participar en ensayos clínicos; en otros casos, el medicamento se proporciona a las personas mediante programas de acceso ampliado. En la actualidad existe un programa de acceso ampliado muy limitado para el T-20, y uno proyectado para el atazanavir para finales del primer trimestre 2002. La línea gratuita de ayuda de Project Inform tendrá información sobre éstos y otros programas de acceso ampliado conforme se publiquen nuevos datos.

Regímenes con mega-medicamentos

La mayoría de los regímenes de tercera línea constan de cuatro o más medicamentos. Los regímenes más convencionales de terapia contra el VIH suelen incluir sólo tres antivirales, o en algunos casos cuatro (como máximo). Sin embargo, un régimen de tercera línea incluye a menudo un

mínimo de cuatro medicamentos, y no es raro tener que tomar cinco, seis, siete o incluso más. Diferentes grupos han usado términos distintos para estos regímenes con múltiples medicamentos de tercera línea, como por ejemplo: megaHAART, gigaHAART, terapia de salvamento y terapia de rescate con múltiples medicamentos. La teoría que respalda el uso de un gran número de medicamentos es que no todo el virus presente en el cuerpo de una persona va a desarrollar resistencia a todos los tratamientos. Mediante el uso combinado de muchos medicamentos que tienen distintos mecanismos para impedir la reproducción del VIH, aún es posible lograr un potente efecto antiviral.

Sin embargo, el uso de distintos medicamentos de múltiples tipos también aumenta el riesgo de efectos secundarios y dificulta sobremanera el manejo de las interacciones entre dichos medicamentos. Otro enfoque, basado en la aplicación del control de medicamentos terapéuticos (lea más adelante), podría ayudar a reducir los efectos secundarios y a la vez garantizar el mantenimiento de niveles óptimos de los medicamentos.

Interrupciones estructuradas del tratamiento

El papel que juegan las interrupciones estructuradas del tratamiento (STI, por sus iniciales en inglés) como parte de un régimen de tercera línea sigue siendo objeto de discusión, y aún quedan muchas investigaciones por realizarse. En estos casos, la STI tiene como objetivo tratar de revertir, por lo menos parcialmente, la resistencia a los medicamentos que surge cuando se interrumpen todas las terapias contra el VIH por cierto tiempo.

Varios estudios han demostrado que, en la mayoría de las personas que toman una terapia de tercera línea y emplean una estrategia STI, de hecho el VIH experimenta una reversión, volviendo a su estado sin mutaciones (es decir, una reversión de la resistencia) cuando se emplean las pruebas estándar de resistencia; sin embargo, cuando se usa una prueba más sensible, todavía puede detectarse el VIH resistente a los medicamentos. Aun así, a menudo se observa un período de renovación de la actividad de los medicamentos que anteriormente habían fracasado. Todavía no se sabe con certeza cuánto tiempo duran los

beneficios antivirales una vez que se reinicia la terapia después de una STI.

Una de las principales preocupaciones con las STI en esta situación es que a menudo se observa un descenso rápido en los recuentos de células CD4+ y un aumento de la carga viral, los cuales pueden tener mucha importancia cuando se interrumpe la terapia contra el VIH. Adicionalmente, cuando reinician la terapia contra el VIH, algunas personas presentan un aumento lento en el recuento de células CD4+, sin llegar a recuperar los recuentos que tenían antes de la STI. Mirando las cosas desde un lado más positivo, un pequeño estudio de tercera línea efectuado en Francia demostró que la STI arrojó resultados prometedores. Los resultados del estudio gigaHAART figuran en la página 6.

Terapias inmunológicas

El uso de terapias inmunológicas como parte de los regímenes de tercera línea no ha sido estudiado a suficiencia. Hay algunos datos que sugieren que el uso de GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, Leukine) podría aportar algunos beneficios. Aún queda por establecerse el papel que pudieran tener las terapias inmunológicas en los regímenes de tercera línea.

Participación en un estudio

Sólo se han realizado unos pocos estudios sobre las estrategias empleadas en regímenes de tercera línea. Una de las razones de ello es que estos regímenes requieren usar distintos medicamentos fabricados por diversas compañías farmacéuticas, y en el pasado ha sido difícil hacer que estas empresas colaboren en estos tipos de estudios. Sin embargo, cualquier estudio disponible debe considerarse como opción.

Pruebas de resistencia

Probablemente sería aconsejable que las personas que están considerando la posibilidad de someterse a un régimen de tercera línea se hagan una prueba de resistencia. En esta situación, una prueba de resistencia fenotípica podría resultar más beneficiosa que la prueba genotípica. Los resultados de la prueba de resistencia serán de utilidad para elaborar un régimen de tratamiento. Para obtener más informa-

ción, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform.

Control de medicamentos terapéuticos

El control de medicamentos terapéuticos (TDM, por sus iniciales en inglés) es una nueva prueba experimental de diagnóstico que sirve para determinar la cantidad de medicamento en la sangre. Ya que la mayoría de los regímenes de tercera línea incluyen muchos medicamentos contra el VIH, existe el potencial de que éstos interactúen. Si los niveles de medicamentos son demasiado bajos, puede surgir la resistencia del virus; y si son demasiado elevados, aumenta el riesgo de tener efectos secundarios excesivos. Varios estudios han demostrado que, para lograr una respuesta potente y continua contra el VIH, es imprescindible conseguir niveles adecuados de los medicamentos. La información procedente de la prueba TDM puede emplearse para cambiar la dosis de determinado medicamento a fin de garantizar que haya niveles adecuados del mismo. Para obtener más información sobre el TDM, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform y solicite la publicación *Farmacología: Control del nivel del medicamento y más*.

Prolongación del beneficio de los medicamentos que están “fracasando”

En varios estudios se ha comunicado que, incluso después de que los regímenes de medicamentos comienzan a “fracasar” (es decir, se observa un retorno a cargas virales detectables a pesar del tratamiento), generalmente las personas que se mantienen en terapia siguen percibiendo un beneficio a largo plazo. Parecería probable que las simples pruebas de carga viral no revelan todos los pormenores de cómo responde el cuerpo a los medicamentos contra el VIH.

En la actualidad se están efectuando muchas investigaciones en este campo, en busca del “vigor” del virus. Los resultados iniciales sugieren que el VIH no es capaz de replicarse con la misma eficacia una vez que desarrolla resistencia a ciertos medicamentos. Por esto, para algunas personas que aparentemente carecen de

opciones, una elección razonable podría ser sencillamente mantenerse en el mismo régimen que han estado usando, cualquiera que sea. Siempre y cuando estas personas se mantengan sanas clínicamente y no experimenten un descenso rápido en el recuento de células CD4+, tal vez no venga al caso que se preocupen demasiado por el “fracaso” de los medicamentos.

Comentarios

Hay un número cada vez mayor de personas que necesitan regímenes de tercera línea, o al menos una terapia más eficaz. Está claro que existe la necesidad de evaluar las estrategias óptimas para elaborar un régimen de tercera línea, y las diversas redes de ensayos clínicos y empresas farmacéuticas deben dar prioridad a este asunto. ■

En honor de la Dra. Nava Sarver

La Dra. Nava Server del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), miembro de la Junta Nacional de Gobernadores de Project Inform y una querida amiga de muchos de nuestros empleados, falleció debido a complicaciones de una severa artritis reumatoide el 3 de agosto de 2001.

Nava fue durante mucho tiempo un miembro clave del *Immune Restoration Think Tank* de Project Inform, además de estar involucrada y apoyar activamente muchas de nuestras actividades de investigación en defensoría. Ella fue quien fundamentalmente cambió nuestros estereotipos de una burocracia gubernamental y por las acciones en su propia vida demostró que el activismo ante el gobierno por el SIDA puede ser un hecho. En su labor en el NIAID, Nava ayudó a crear y administrar muchos de los más innovadores programas orientados a encontrar nuevas soluciones y a eliminar las barreras para que la investigación sobre el SIDA sea más rápida y más eficaz.

En reconocimiento a su contribución, Project Inform honró su labor durante la cena de premiación del *Evening of Hope* del año 2000. La Dra. Sarver es una de las heroínas no proclamadas en la lucha contra el SIDA, y aunque desconocida para muchos, su labor y dedicación han beneficiado a todos. ■

Puntos Importantes de la Conferencia del 2001 de Interciencias sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia (ICAAC)

Los siguientes son los puntos destacados de la ICAAC llevada cabo en Chicago durante el mes de diciembre.

Comparación entre dos regímenes de una sola dosis diaria

Se presentaron los resultados preliminares del estudio FOCUS, el cual comparaba la combinación saquinavir (Fortovase) + ritonavir (Norvir) tomados una vez al día con efavirenz (Sustiva), tomado también una vez al día. El estudio FOCUS reclutó a 161 personas que no habían tomado antes 1,600 mg de saquinavir + 100 mg de ritonavir o 600 mg de efavirenz. Ambos grupos también recibieron dos antirretrovirales análogos de los nucleósidos. Los participantes no habían tomado antes terapias contra el VIH y tenían una carga viral promedio de cerca de 56,000 copias del ARN del VIH y recuentos de aproximadamente 350 células CD4+. Después de 24 semanas, los resultados fueron como sigue:

	SQV + RTV	EFV
% <400 copias de ARN VIH	71%	84%
% <50 copias de ARN VIH	60%	81%

SQV = saquinavir; RTV = ritonavir
EFV = efavirenz

Un mayor número de personas tomando la combinación de saquinavir y ritonavir debieron suspender el estudio debido a los efectos secundarios, en comparación a los que tomaban efavirenz. Los efectos secundarios más comunes incluyeron náuseas, diarrea y vómito. Interesantemente, no se presentaron diferencias en cuanto al total de colesterol. LDL (colesterol malo), HDL (colesterol bueno) o de triglicéridos entre los dos grupos.

Un estudio anterior comparó las dos versiones diferentes del saquinavir (Invi-

rase y Fortovase) en combinación con el ritonavir. Los participantes lograron niveles similares de saquinavir en la sangre lo que produjo respuestas similares contra el VIH. Sin embargo, las personas en la combinación con Invirase experimentaron menos efectos secundarios. No existen planes de considerar la combinación Invirase + ritonavir como parte de un régimen de una sola dosis al día.

Resultados del Registro Antirretroviral del Embarazo

Un análisis del "Registro Antirretroviral del Embarazo" muestra que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento entre los niños de mujeres que toman terapias antirretrovirales durante el embarazo. Este registro internacional requiere que los médicos reporten el uso de terapias contra el VIH durante el embarazo. En términos generales, los defectos de nacimiento fueron de un 3%, lo cual se asemeja a los de la población en general. Tampoco hubo diferencias entre los riesgos de defectos de nacimiento entre las mujeres que tomaron terapias contra el VIH durante el primer trimestre de embarazo, en comparación con las que las tomaron en el segundo y tercer trimestre.

La mayoría de los médicos animan a sus pacientes a tomar precauciones especiales durante el primer trimestre de embarazo, ya que este es el momento en que los riesgos de efectos secundarios y defectos de nacimiento son mayores, al menos en teoría. Así pues, resulta alentador el hecho de que tomar la terapia durante este importante periodo no se traduce en un mayor riesgo de defectos de

nacimiento. No obstante, existen terapias contra el VIH que no deben ser tomadas por mujeres embarazadas debido a serias inquietudes sobre posibles defectos de nacimiento. Estas incluyen pero no se limitan al efavirenz (Sustiva) y a todos los medicamentos "azoles", tales como el flucanazole (Diflucan), etc.

Terapia de segunda línea con Tipranavir

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

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

TPV = tipranavir; SQV = saquinavir; RTV = ritonavir

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

No era de extrañar que quienes no tenían mutaciones de resistencia a los inhibidores de proteasa fueron los que mejor respuesta tuvieron contra el VIH.

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

Segunda línea de terapia con Atazanavir

Los resultados de un pequeño estudio muestran que el inhibidor de proteasa atazanavir (Zrivid) también funciona cuando se utiliza como parte de un régimen de terapia de segunda línea. En este estudio participaron ochenta y cinco personas con un promedio de carga viral de aproximadamente 16,000 copias del ARN del VIH y recuentos aproximados de 300 CD4+ quienes estaban experimentando un repunte en la carga viral. Casi todos habían tomado anteriormente un inhibidor de proteasa [la mayoría estaban tomando bien sea nelfinavir (Viracept) o indinavir (Crixivan)]. Los participantes recibieron una de dos diferentes dosis de atazanavir y saquinavir (400 mg de atazanavir + 1,200 mg de saquinavir o 600 mg de atazanavir y 1,200 mg de saquinavir todas tomadas una sola vez al día), o ritonavir y saquinavir (ambas tomadas en dosis de 400 mg, dos veces al día). La formulación del saquinavir utilizada en este estudio fue la de Fortovase. Los estudios de laboratorio muestran que existe una buena sinergia cuando se combinan el atazanavir y el saquinavir. Los resultados después de 24 semanas son como sigue:

Un mayor número de personas debió suspender la combinación de saquinavir y ritonavir debido a los efectos secundarios. Además, las personas en ese régimen

experimentaron un aumento significativo en los niveles de triglicéridos y colesterol, mientras que las personas con el atazanavir, o no tuvieron ningún cambio, o tuvieron una pequeña disminución en estos indicadores de laboratorio.

La resistencia a los medicamentos contra el VIH en los Estados Unidos

Con el fin de estimar el predominio de la resistencia a los medicamentos contra el VIH en los Estados Unidos se utilizaron muestras de sangre del estudio HCSUS (*HIV Cost and Service Utilization Study*). Este estudio recolectó 1,906 muestras de las cuales el 36.6% tenían niveles del ARN del VIH inferiores a las 500 copias y se asumía que no habían desarrollado resistencia. Se llevaron a cabo las pruebas de resistencia en casi 1,100 muestras de sangre. Se encontró que un 78% de estas muestras contenían resistencia a al menos un medicamento, siendo el más común el 3TC (lamivudina, Epivir). Cuando se incluyen todas las muestras, esto se traduce en un predominio general del 50%.

De las muestras a las que se les practicó la prueba de resistencia, el 70% era resistente a uno o más análogos de los nucleósidos, el 42% a uno o más inhibidores de proteasa y el 31% a uno o más de los medicamentos no nucleósidos. Más preocupante aún fue el hallazgo de que el 51% de las muestras eran resistentes a medicamentos en dos o más clases de terapias para el VIH. Además, el 20% de las personas que dijeron no haber tomado anteriormente regímenes contra el VIH tenían una resistencia detectable a por lo menos un medicamento.

La resistencia a los medicamentos contra el VIH fue asociada de forma significativa con las etapas más avanzadas de la enfermedad y los recuentos previos más bajos de células CD4+—y no necesariamente a los recuentos actuales de CD4+.

Además, el predominio de la resistencia a los medicamentos contra el VIH estuvo asociado con el mayor acceso a la aten-

ción médica y a las terapias contra el VIH. (Los hombres eran más propensos a tener resistencia a los medicamentos contra el VIH que las mujeres; así como los hombres gay en comparación con otros grupos; y las personas con seguros médicos privados y con un mayor nivel de educación o con una mayor educación formal anterior en comparación con los de menos educación formal). Esto era de esperarse puesto que hasta cierto punto, la resistencia está relacionada a la cantidad de tiempo en que la persona usa la terapia. Los grupos que han estado en terapia durante más tiempo, o que tradicionalmente han tenido un mejor acceso a los medicamentos, también son los más propensos a desarrollar la resistencia con el transcurso del tiempo.

Aunque este estudio da importantes señales de alarma sobre la frecuencia con la que se está desarrollando la resistencia, muchos informes en los medios de comunicación exageran los hallazgos. La mayoría de los informes omitió mencionar que con más de 15 medicamentos contra el VIH ahora disponibles en el mercado, a menudo es posible encontrar combinaciones que funcionan para la mayoría de los pacientes, a pesar de existir resistencia contra algunos medicamentos. Obviamente, mientras a más medicamentos sea resistente una persona, más difícil es encontrar una combinación que sea completamente eficaz. Sin embargo, aún las combinaciones que fallan en reducir completamente la reproducción del VIH han demostrado ofrecer beneficios clínicos. Así pues, aunque la resistencia es un preocupación cada vez mayor, no implica que las personas que la experimentan queden completamente marginadas del tratamiento.

Además, ahora están comenzando a estar disponibles tratamientos que parecen funcionar a pesar de la resistencia a medicamentos utilizados previamente. Los medicamentos que superan las resistencias anteriores aunque sea hasta cierto punto incluyen al tenofovir (Viread), lopinavir (Kaletra) y otros inhibidores de proteasa fortalecidos por el ritonavir, así como varios medicamentos que están pendientes de aprobación en los próximos 18 meses, incluyendo el T-20, tipranavir y tal vez el atazanavir. ■

	400mg ATV + 1,200mg SQV	600mg ATV + 1,200mg SQV	SQV/RTV
% <400 copias de ARN VIH	53%	40%	38%

ATV = atazanavir; SQV = saquinavir; RTV = ritonavir

Hipertensión pulmonar y VIH

Para las personas seropositivas las infecciones oportunistas y las condiciones relacionadas con el VIH son una constante fuente de preocupación. Sin embargo, existen otras enfermedades menos conocidas que constituyen un factor de riesgo para estos individuos. Cuando una persona sufre de alguna de estas condiciones es muy poca la información que existe sobre la conexión con el VIH, y por consiguiente el individuo se siente aislado y solo, y sin mucha ayuda proveniente de sus fuentes de apoyo.

Una de estas enfermedades es la hipertensión pulmonar. Aunque la hipertensión (presión arterial alta en todo el sistema circulatorio) es una enfermedad común, la hipertensión pulmonar es una condición relativamente escasa. Se distingue por la presión alta en la arteria pulmonar cuya misión es llevar sangre de los pulmones al ventrículo derecho (cámara) del corazón. Es una enfermedad progresiva que puede resultar en la muerte si no se trata a tiempo.

La causa principal del aumento de presión en la sangre es el engrosamiento o constricción de la arteria pulmonar y de los vasos sanguíneos en los pulmones que salen de la arteria. En una persona que sufre de hipertensión pulmonar, los conductos comienzan a cerrarse a medida que los vasos se hinchan, comenzando con los vasos más pequeños. Cada vez que un nuevo conducto se cierra, los pulmones producen menos sangre oxigenada y el cuerpo comienza a notar la falta de oxígeno. Esto hace que el ventrículo derecho del corazón trabaje vigorosamente tratando de forzar el paso de sangre a los pulmones para así llevar más oxígeno al resto del cuerpo. El corazón no está diseñado para trabajar bajo tanta presión y el músculo eventualmente se expande y produce una falla por congestión en la parte derecha del corazón (un tipo de ataque al corazón), y en algunos casos puede ser la causa de muerte.

¿Cuáles son los síntomas de la hipertensión pulmonar?

Los síntomas más obvios de la hipertensión pulmonar son: dificultad para

respirar, mareo, fatiga, tobillos inflamados, capacidad pulmonar limitada y desmayos o pérdida de conciencia debido a la entrada anormal de oxígeno en el cerebro. El proceso comienza lentamente, y muchas personas sufren de la enfermedad durante muchos años antes de recibir un diagnóstico acertado ya que los síntomas iniciales son similares a los de otras enfermedades. El sistema usado para un diagnóstico acertado es la *diferenciación*, es decir el proceso de descartar otras causas. La enfermedad es progresiva por dos razones: (1) la causa principal de la enfermedad permanece presente a pesar del tratamiento, y (2) el aumento de la presión sanguínea en los pulmones incrementa la velocidad a la cual la sangre debe fluir a través de los vasos abiertos, causando así una fricción continua en las células de la capa interna de los vasos; esto hace que los vasos se inflamen produciendo así más constricción.

Los síntomas de la hipertensión pulmonar se parecen de alguna forma a los del asma, una enfermedad pulmonar común que también causa una baja oxigenación de los pulmones (por medio de un mecanismo diferente). Sin embargo, una persona que sufre de hipertensión pulmonar no experimenta la respiración ruidosa típica del asma, ya que el problema se debe a una falta de sangre oxigenada, y no a la falta de entrada de oxígeno en los pulmones. Muchos tipos de enfermedades cardíacas tienen también síntomas similares a los de la hipertensión pulmonar.

Un especialista de la hipertensión pulmonar ha definido esta condición como "una muerte lenta por ahogamiento". La

incapacidad progresiva de los pulmones de proveer oxígeno puede restringir los niveles de actividad de una persona al punto de llevarla al aislamiento. Y aunque una persona que sufre de hipertensión pulmonar se siente bien al estar sentada, puede experimentar dificultad para respirar, mareo o desmayo solamente con pararse de una silla. Los pacientes a menudo pierden confianza en su habilidad de realizar las tareas más simples. Las personas que no reciben tratamiento se limitan a permanecer en sus casas dependiendo de máscaras y tanques de oxígeno. Los médicos prohíben los viajes en avión debido a la poca presión en la cabina y en los bajos niveles de oxígeno de las aerolíneas comerciales, y que por consiguiente pueden agravar la condición del paciente.

La hipertensión pulmonar debe ser diagnosticada por un cardiólogo experimentado (especialista del corazón), un neumólogo o un especialista en hipertensión pulmonar. También se necesita un nivel similar de experiencia para tratar la enfermedad.

La hipertensión pulmonar y el VIH

Nadie sabe con seguridad cuál es el mecanismo o conexión entre la hipertensión pulmonar y el VIH, aunque las citoquinas inflamatorias que son muy comunes en personas con VIH pueden ser una de las posibles causas. El VIH podría ser un factor de riesgo independiente en el desarrollo de la hipertensión pulmonar. La hepatitis crónica B y C (infecciones comunes asociadas con VIH) son un factor de riesgo para la hipertensión pulmonar pero solo cubren una pequeña porción en la incidencia de hipertensión pulmonar en personas VIH positivas.

Al principio, la hipertensión pulmonar se consideraba como una enfermedad primaria que afectaba a las mujeres, pero los hallazgos recientes demuestran una distribución más uniforme entre hombres y mujeres. Es posible que la conexión con el VIH esté cambiando la conformación de la población que sufre de hipertensión pulmonar. Otros investigadores simplemente creen que todavía estamos en los primeros pasos del aprendizaje sobre

hipertensión pulmonar y que aun no sabemos con certeza quién contrae la enfermedad y porqué.

En dos estudios recientes se concluyó que la incidencia de hipertensión pulmonar en personas VIH positivas es de 1 en 200, mientras que la proporción en la población general es de 1 o 2 casos por cada millón al año. Esto significa que el riesgo de hipertensión pulmonar es mil veces mayor para personas VIH positivas que para el resto de la población. Es también probable que por lo menos algunas personas VIH positivas cuya muerte ha sido atribuida a enfermedades del corazón (y en particular la falla del corazón por congestión), hayan sufrido de hipertensión pulmonar. Hace algunos años, Paul Corser un activista por el SIDA muy conocido y respetado y quien trabajó con *amfAR* hasta el momento de su muerte, luchó contra la hipertensión pulmonar en sus últimos años. Y más recientemente un miembro de la junta directiva de Project Inform fue diagnosticado con hipertensión pulmonar. Su lucha ha sido la inspiración para este artículo como un esfuerzo para informar a la comunidad VIH positiva sobre esta enfermedad.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar

Hasta hace muy poco tiempo el único tratamiento disponible para la hipertensión pulmonar era un medicamento llamado epoprostenol (Flolan) producido por GlaxoSmithKline. Este medicamento ofrece beneficios y desventajas. En general ha dado buenos resultados ya que detiene los síntomas durante un período de tiempo considerable. Pero en términos de efectos secundarios, calidad de vida y costo, el precio es bastante alto. El medicamento debe ser administrado directamente en la vena (infusión intravenosa, IV) 24 horas al día. Esto quiere decir que se debe implantar quirúrgicamente un catéter (Hickman) en los pacientes, y estos deben cargar continuamente una bomba de infusión por el resto de su vida. El riesgo de infección por el implante es bastante alto. El medicamento no es la cura y es efectivo solo si se administra continuamente. Es también muy costoso; varía en-

tre los \$50.000 y los \$100.000 al año dependiendo de la dosis, además de los gastos adicionales por la bomba, el catéter, etc. El costo es normal para un tratamiento como éste que pertenece al grupo de "medicamentos huérfanos" (medicamento utilizado para tratar una enfermedad relativamente rara que afecta a menos de 200.000 personas anualmente).

En el otoño del 2001 la FDA aprobó un nuevo medicamento administrado oralmente. Se trata de bosentan (Tracleer) una pequeña pastilla tomada dos veces al día, y que trabaja en una forma distinta al epoprostenol. Es fabricada por la compañía suiza ACTELION y distribuida en los Estados Unidos por Genentech en el norte de California. Aunque el bosentan no es efectivo en todos los casos, y no es recomendado en casos de hipertensión pulmonar avanzada, es mucho más simple y por consiguiente ofrece una mejor calidad de vida para personas que sufren de esta enfermedad. Aparentemente detiene la progresión de la enfermedad en un período de 30 días en la mayoría de los pacientes y mejora el flujo de oxígeno en varias personas. Afortunadamente, se cree que el mecanismo de acción del bosentan es el más acertado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada con el VIH.

En algunos pacientes que están tomando medicamentos antivirales para el HIV, específicamente ritonavir, es importante tener cuidado al usar bosentan pues es posible que haya una interacción entre los dos medicamentos. Esta interacción no ha sido monitoreada todavía pero es posible que el ritonavir aumente los niveles sanguíneos de bosentan aumentando así el riesgo de efectos secundarios asociados con el hígado. Aunque los estudios sobre la combinación de bosentan y epoprostenol no han comenzado todavía, existe un interés en llevarlos a cabo por sus diferentes mecanismos de acción. En este caso, la terapia combinada eliminaría las ventajas de calidad de vida ofrecidas por el bosentan. Es importante recalcar que se está desarrollando una fórmula oral del epoprostenol.

Project Inform se ha encontrado con varios obstáculos en la lucha porque las personas VIH positivas tengan acceso al

bosentan. Mucho antes de que el medicamento fuera aprobado, ya estaba disponible para personas con hipertensión pulmonar gracias a los esfuerzos de activistas del SIDA en los primeros años. Pero en este caso, el programa de acceso expandido excluye a las personas VIH positivas argumentando que el nuevo medicamento no ha sido específicamente probado en personas seropositivas. Las personas VIH positivas también han sido excluidas de los estudios realizados para obtener la licencia, ya que existían dudas con respecto a la interacción con los medicamentos antivirales para el VIH.

Project Inform ha jugado un papel fundamental en la creación de programas de acceso a medicinas por medio de su tenacidad. Se logró que la prohibición sobre la participación de personas VIH positivas en los estudios fuera cancelada gracias a la participación de PI en el comité de consejería de la FDA, por medio de presión y posterior apoyo de la FDA, y la citación a reuniones con altos oficiales e investigadores clínicos.

Para mayor información sobre recursos de apoyo, o acerca de sitios de investigación sobre hipertensión pulmonar llame a la línea gratuita de información de Project Inform. ■

Wise Words

Es una publicación de Project WISE. Este es un programa interdepartamental de Project Inform, en el cual proveemos información sobre tratamiento para el VIH/SIDA y defensa para las mujeres. Cada una de estas publicaciones entrega a las mujeres herramientas importantes para tomar decisiones sobre el tratamiento para el VIH. En ellas encontrará temas sobre terapias anti-VIH, salud ginecológica y mucho más.

Puede obtener la información disponible en nuestro website en español o por correo electrónico:

www.projectinform.org
WISE@projectinform.org

Un arma poderosa en la batalla contra el VIH: su sistema inmunológico

El principal objetivo de las vacunas contra el VIH es enseñarle al sistema inmunológico a encontrar nuevas y tal vez mejores formas de ganar la batalla contra el virus. Existen diferentes tipos de respuestas inmunológicas: aquellas con las que nacimos (inmunidad *innata*) y aquellas que “aprendemos” (inmunidad *adquirida*). Las vacunas contra el VIH exploran el lado “aprendido” (adquirido) del sistema inmunológico por medio del envío de información a las células en diferentes formas con el objetivo de reforzar su aprendizaje y convertirlas en soldados más efectivos.

Un poco de historia

La primera línea de defensa contra casi cualquier enfermedad nueva son nuestras respuestas inmunológicas *innatas*. Estas incluyen las llamadas células dendríticas (DC por su sigla en inglés) y las células asesinas naturales (NK por su sigla en inglés). Estas células exploran el cuerpo buscando “cuerpos extraños” y deshaciéndose de ellos. Son algo así como una patrulla de vigilantes que busca actividades sospechosas pero sin sospechar de nadie en particular.

Nuestro sistema inmunológico aprendido o *adquirido* tarda más en responder, pero se limita a hacer su actividad y puede responder efectivamente una vez que ha aprendido una nueva tarea. En este grupo se encuentran las células especializadas CD4+ T, CD8+ T y las células B. Contraria a la respuesta del sistema inmunológico innato, estas células especializadas se cruzan con un grupo de asesinos (tales como el virus de la gripe, una infección por hongos, etc) sin mostrar ninguna reacción pues están buscando un individuo específico (como por ejemplo el VIH). Si su misión es atacar a las células del VIH, buscarán y destruirán cualquier célula infectada con el VIH; o si su misión es atacar anticuerpos del VIH, buscarán en donde haya VIH flotando en la sangre.

Las células especializadas contra el VIH aprenden por medio de la observación. Otras células inmunológicas muestran

pedazos de células CD4+ y partículas del VIH que han encontrado en su inspección del sistema inmunológico. Cuando una de estas otras células encuentra una CD4+ que puede aprender acerca del VIH (una célula virgen), la CD4+ se comunica con otras células y les da instrucciones de cómo responder. Dependiendo de cómo se presente el VIH a la célula, ésta enviará diferentes mensajes químicos para desencadenar una respuesta.

Uno de los tipos de respuesta es la de los anticuerpos (también denominada respuesta humoral) que es generada por las células B. Generalmente éstas atacan al virus que flota libremente en el cuerpo (fuera de las células). Otro tipo de respuesta es la respuesta celular ejecutada por las CD8+. Estas destruyen las células infectadas con el VIH (elimina el virus que está dentro de la célula). Aunque las dos respuestas han demostrado ser importantes en el control de la multiplicación del VIH, algunos científicos discuten sobre cuál es la *más* importante. ¿Es realmente una más importante que la otra?

Cómo funcionan las vacunas

El proceso entre el reconocimiento de un nuevo cuerpo extraño (por ejemplo un *antígeno*, VIH) y la reacción toma algo de tiempo. Si la forma en que la partícula del VIH fue presentada al CD4+ es incorrecta, todo el proceso de la presentación del

antígeno, el reconocimiento y la reacción podrían ser debilitados y por consiguiente ineficaces. Una vez que las células líderes del sistema inmunológico aprenden a responder efectiva y severamente, emplean toda su fuerza contra el cuerpo extraño para contenerlo, controlarlo y eliminarlo por completo. Las vacunas enseñan a las células este tipo de respuesta.

Vacuna Preventiva—El objetivo de las vacunas preventivas del VIH es darle a las personas que *no* han contraído el virus, una serie de respuestas con memoria específica que actúen efectivamente en el control del VIH en caso de que el virus entre a su cuerpo. Aunque sería ideal que la vacuna previniera la instalación del VIH, muy rara vez cumple su objetivo. Pero en cambio éstas preparan al sistema inmunológico para que actúe rápidamente y evite que la infección se convierta en algo grave o peligroso. Aún se desconoce si algún día habrá una vacuna efectiva que bloquee la instalación de la infección por VIH, o que por lo menos altere el curso de la enfermedad por VIH. En el presente no existe ninguna vacuna preventiva contra el VIH que sea efectiva. Pero si algún día se llegara a descubrir una vacuna que demuestre algún beneficio, es posible que tenga que ser combinada con prácticas de prevención del VIH tales como el sexo seguro.

Vacuna Terapéutica—El principal objetivo de las vacunas terapéuticas es educar al sistema inmunológico para que pueda responder potente y efectivamente contra el virus. Aún se desconoce si es posible enseñar al sistema inmunológico a combatir el VIH. Algunos científicos creen que si la producción continua de HIV no provoca una reacción inmunológica lo suficientemente fuerte para controlar la infección, es probable que tampoco ninguna vacuna pueda lograrlo. Aún así, los investigadores siguen explorando estrategias para mejorar la presentación del VIH, y el reconocimiento y la reacción del sistema inmunológico. La vacuna terapéutica es solamente un área de investigación destinada a este propósito—también existen la terapia genética, la terapia celular, las teorías de la interrupción estructurada del tratamiento, la terapia

pasiva inmunológica y la terapia de citoquinas. En el presente no existen vacunas terapéuticas que demuestren efectividad contra el VIH.

Por qué se debe considerar el uso de vacunas terapéuticas

Muchas de las vacunas contra el VIH ya han sido probadas en personas con VIH sin resultados importantes. En estudios llevados a cabo por el *AIDS Clinical Trials Group* se compararon varias vacunas terapéuticas, incluyendo productos desarrollados por Genentech, Chiron Corporation y MircoGenSys, entre otros. Estos estudios demostraron que algunos productos son más efectivos que otros en la activación de respuestas inmunológicas, pero es absolutamente incierto si dichas respuestas tuvieron algún efecto en el control de la multiplicación del VIH.

A principios de los noventa, Genentech realizó un estudio extenso sobre su vacuna terapéutica rgp160. Los resultados sugieren que la vacuna no tuvo ninguna influencia en la progresión de la enfermedad y que hubo indicios de que los resultados de las personas que recibieron el placebo fueron mejores que aquellos que recibieron la vacuna. Genentech canceló el estudio y cualquier otro esfuerzo en esta área. (*Nota: esta vacuna posteriormente fue vendida a VaxGen quienes la modificaron y la están estudiando como una vacuna preventiva llamada AIDSVax.*)

Los resultados de un estudio realizado sobre la vacuna desarrollada por la *Immune Response Corporation* (IRC), el HIV-1 Immunogen (también conocido como Remune) sugirieron que el producto fue muy poco o nada efectivo en la alteración del recuento de células CD4+ o de carga viral. Desafortunadamente el estudio no fue lo suficientemente extenso como para detectar diferencias en el progreso del VIH en aquellos individuos que recibieron la vacuna comparados con aquellos que recibieron el placebo. La corporación Pfizer siendo el inversionista principal en IRC abandonó los esfuerzos futuros para el desarrollo de este producto.

Muchas de las vacunas terapéuticas han probado que pueden provocar respuestas de anticuerpos, y que algunas

otras pueden inducir respuestas celulares específicas en estudios con animales, con humanos y en tubos de ensayo. Los resultados de investigaciones llevadas a cabo y en curso destacan a menudo los resultados de estudios anteriores que destacan la *inmunogenicidad* del producto. La *inmunogenicidad* es el grado en el cual la vacuna induce respuestas inmunológicas. Se desconoce si estas respuestas tienen algún impacto en la enfermedad. Tanto la vacuna de Genentech como la de IRC lograron inducir respuestas inmunológicas mínimas pero ninguna demostró tener un beneficio palpable para aquellos que viven con el virus del VIH. No se sabe si un incremento en la intensidad o la duración de las respuestas puedan lograr alguna diferencia. Los estudios actuales pronto podrán ofrecer respuestas a estas preguntas a medida que las nuevas vacunas (como la producida por Merck) produzcan respuestas más intensas y de mayor duración que las vacunas precursoras.

Algunas vacunas han demostrado ser efectivas en la prevención de infecciones en estudios que utilizan animales incluyendo la vacuna de Genentech mencionada anteriormente. La nueva vacuna de ADN producida por Merck no previno las infecciones pero aparentemente alteró el curso de la enfermedad en animales que fueron posteriormente infectados con un agresivo virus animal. Otras vacunaciones anteriores no evitaron que los animales desarrollaran la enfermedad pero aparentemente desaceleró el progreso de la enfermedad. Otras vacunas han tenido resultados similares en estudios con animales. Los seres humanos no reaccionan de la misma forma a las vacunas que los animales. Aunque los resultados de estudios con animales pueden significar ser un estímulo para los fabricantes de la vacuna en el desarrollo de estudios con humanos, es muy poco lo que nos pueden decir sobre cómo funcionará (o no) el producto en humanos. Además, no todos los modelos animales son iguales—se presume que los resultados pueden dar mejor o peor información (sobre lo que sería la experiencia en humanos) dependiendo de los tipos de animales utilizados en un estudio. Así también, la clase de virus

usado para infectar a los animales también podría ayudar a entender cómo la información se puede interpretar en estudios con humanos.

Un aspecto del entusiasmo generado por los resultados de los estudios con animales para la vacuna de ADN de la Merck podría tener relación con el tipo de animal utilizado en los estudios. Los animales utilizados en el estudio desarrollan un caso severo de SIDA después de la infección. Algo favorable fue el hecho de que este producto desaceleró el progreso de la enfermedad. Los animales utilizados en otros estudios no desarrollaron el SIDA después de ser infectados con el VIH, y es por esto que algunos investigadores se encuentran menos entusiasmados con los resultados de los estudios en los cuales la infección es bloqueada por los modelos. Un dato interesante en los estudios de Merck es la compilación de nueva información que indica que cuando la vacuna se usa en combinación con el auxiliar apropiado (un impulsador) produce las respuestas inmunológicas más fuertes que se hayan visto en una vacuna. Aún así, los investigadores no están dispuestos a predecir que el producto prevendrá la infección ni que podrá ayudar a aquellos que ya tienen el virus.

La forma en que los investigadores han presentado los resultados de un estudio con vacunas terapéuticas puede prestarse a confusiones sin que esto sea intencional o premeditado. La única forma real de reportar los hallazgos iniciales de estudios pequeños con vacunas es discutir la *inmunogenicidad* del producto y cualquier duda sobre su seguridad. En general cuando se dice que una vacuna o una estrategia de tratamiento estimula el sistema inmunológico contra el VIH (ya sea celular o por anticuerpos), es importante recordar que se desconoce totalmente si se trata de inmunidad *funcional*, o a qué nivel este tipo de inmunidad arroja un dato clínico importante.

Al momento de analizar los resultados de un estudio con humanos para la vacuna del VIH, se debe considerar:

- Si el estudio fue *controlado* (algunas personas recibieron la vacuna y otros el placebo). Este hecho le ayudará a

establecer si cualquier incremento en el recuento de CD4+ o cualquier disminución en los niveles del VIH tienen algún vínculo con la vacuna, o simplemente con el uso de una terapia contra el VIH. Si el estudio no fue controlado es prácticamente imposible establecer otros factores que podrían estar influenciando los resultados.

- Si el reporte incluyó información sobre respuestas inmunológicas específicas al VIH así como datos sobre la carga viral. Aquí también es importante que el estudio haya sido *controlado* ya que de lo contrario no es posible atribuir a la vacuna cualquier disminución en la carga viral. Es posible que la vacuna sea inmunogénica (inducción de respuestas inmunológicas específicas al VIH) mientras que las terapias contra el VIH pueden ser el factor que controla la replicación de la infección.

Discusión

Las vacunas contra el VIH son experimentales. Ninguna ha demostrado efectividad en la prevención de la infección o la progresión de la enfermedad en seres humanos. Vacunas como la de ADN de Merck o la de VIH de Glaxo/Smith/Kline han ganado la atención de investigadores y activistas. El entusiasmo proviene de el hecho de que dichas vacunas pronto serán probadas en seres humanos, y la investigación preliminar sugiere que pueden ofrecer resultados diferentes o novedosos comparados con otros anteriores. Se desconoce por completo si estos productos son efectivos.

Pero en general, se cree que las vacunas del VIH son seguras. Muy posiblemente las vacunas serán administradas periódicamente (una vez al mes) y los efectos secundarios talvez serán dolor, enrojecimiento y/o hinchazón en el área de aplicación y tal vez fiebre, fatiga y/o dolor y entumecimiento de las articulaciones – tal como puede suceder con cualquier otro tipo de vacuna. En algunos estudios sobre vacunas contra el VIH se han reportado reacciones más serias y en algunos pocos casos se han visto inclusive ulceraciones en el área de aplicación. Es muy posible que las personas con enfermedades autoinmunes

(como el lupus o la artritis) sean excluidas de los estudios iniciales ya que la estimulación del sistema inmunológico por medio de la vacunación puede empeorar la progresión del VIH. Los resultados de estudios anteriores no incluyen esto como una preocupación, aunque es posible.

Al principio las nuevas vacunas terapéuticas del VIH se investigarán junto con la terapia contra el VIH. Algunos modelos de estudio incluyen el uso de la vacuna terapéutica o el placebo en la interrupción estructurada de las terapias contra el VIH. Se espera que las respuestas inmunológicas específicas al VIH inducidas por la vacuna, detendrán la replicación de VIH después de la suspensión del tratamiento por más tiempo que en aquellas personas que no hayan recibido la vacuna. Si usted está interesado en participar en un estudio como este es importante entender los riesgos potenciales de la interrupción estructurada del tratamiento.

Cuando el VIH sufre mutaciones y se vuelve resistente a los efectos de las drogas se llama *resistencia a la droga contra el VIH*. Cuando sufre mutaciones y se vuelve resistente a los efectos del sistema inmunológico se llama *escape inmunológico*. Por lo menos un estudio anterior sugiere que el virus puede mutar ante la respuesta del sistema inmunológico. En teoría es posible que el VIH cree resistencia a respuestas inmunológicas nuevas, funcionales y potentes. No se sabe qué tan problemático sea esto para las vacunas terapéuticas y preventivas.

Finalmente, el potencial de las vacunas contra el VIH es inmenso. A pesar de los años de investigación este campo de estudio todavía esta en su infancia. Muchos otros estudios han creado una base sólida para nuevos adelantos recientes, y los investigadores, activistas y las personas que viven con el VIH también esperan con ansiedad los resultados de nuevos estudios. ■

Resumen
<ul style="list-style-type: none"> • No existen en este momento vacunas terapéuticas o preventivas contra el VIH. • La investigación de las vacunas terapéuticas está en sus primeros pasos. • Muchos estudios han arrojado información desalentadora. • No se sabe si la capacidad de una vacuna para inducir respuestas inmunológicas específicas al VIH nos pueda decir si la vacuna es efectiva en el tratamiento o prevención del VIH. • Nuevas vacunas, incluyendo la de ADN producida por Merck han generado gran interés en activistas, investigadores y personas que viven con VIH. Pero solamente los resultados de estudios con seres humanos nos dirán con certeza si el entusiasmo es garantizado. Ya se están haciendo estudios iniciales. • Las vacunas contra el VIH investigadas hasta ahora han tenido efectos secundarios mínimos; básicamente dolor, enrojecimiento e inflamación en el sitio de aplicación y algunas veces fiebre, fatiga y entumecimiento de las coyunturas. • En estudios anteriores las vacunas terapéuticas se suministraban una vez al mes. • Es probable que muy pronto se requiera la terapia contra el VIH en los estudios de vacunas del VIH.