

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



La cura: ¿por qué, qué, cómo y cuándo?

by Martin Delaney, Fundador

Hace más de tres años. Project Inform lanzó una campaña para reenfocar la atención de las comunidades de pacientes, activistas e investigadores en la necesidad de una verdadera cura para la enfermedad del VIH. El éxito de la terapia combinada y la simplificación de los tratamientos parecieron haber creado una oleada de complacencia, así como la sensación de que, con excepción de los efectos secundarios, el tratamiento del VIH era ya lo “suficientemente bueno”. Desde entonces, Project Inform ha venido de-

safiando esta visión. Aunque nuestros esfuerzos han sido a veces ridiculizados como ingenuos, un grupo de personas influyentes y de investigadores se han unido ahora a esta campaña.

Hoy más que nunca un mayor número de personas coinciden en que la terapia estándar actual de mantenimiento de por vida no es la solución adecuada para la epidemia del VIH. Varios factores contribuyen a que esta conclusión sea ahora más obvia. Este artículo examina cuatro aspectos relacionados con la noción de curar el VIH: (1) por qué el objetivo de curar la enfermedad del VIH ha cobrado tanta importancia; (2) si la cura es viable dadas la actual y futura tecnologías; (3) qué significa “cura” y cómo podría lograrse; y, (4) cuándo puede ser esto posible. El artículo además concluye con nueva información acerca de los esfuerzos que se están llevando a cabo para lograr este objetivo.

1. ¿Por qué es importante la cura?

Esto puede parecer apenas obvio para casi cualquiera con la enfermedad del VIH, pero no siempre ha sido así. Los regímenes actuales ofrecen resultados dramáticamente mejores que los que las personas típicamente debieron enfrentar en los comienzos de la epidemia. Podría ser fácil para algunos pensar que el problema del VIH ha sido en buena parte resuelto. Pero no es así, ni siquiera es una aproximación.

Afortunadamente, los días de una sentencia de muerte a corto plazo han quedado bien a nuestras espaldas. Con una buena atención y tratamiento, es posible que las personas con VIH puedan esperar vivir un lapso de vida relativamente normal. Ausente de este escenario tan mejorado están las distintas maneras en las que el VIH les complica la vida a los afectados, así como los costos, tanto para el individuo como para el público.

Actualmente, el tratamiento del VIH implica el uso múltiple, y de por vida, de costosos medicamentos cuyos efectos secundarios a largo plazo se desconocerán hasta que se haya cumplido dicho largo plazo. Los medicamentos de hoy en día son más fáciles de usar y parecen mucho menos tóxicos, pero solo unos pocos de estos han sido usados durante 10 o más años. Todavía nos falta aprender cuáles son las consecuencias a los 20 o a los 50 años de uso.

Otra cosa que suele pasarse por alto es el costo de por vida del tratamiento cuyo promedio está entre los \$12,000 y los \$15,000 al año para las personas con VIH relativamente saludables, y mucho más aún para aquellos en etapas avanzadas de la enfermedad. Aunque estos costos han sido absorbidos en el corto plazo, apenas estamos comenzando a ver los costos de por vida de estar en uno de estos regímenes hasta por 50 años. Es muy fácil, ¡haga las cuentas!

CONTENIDOS

- 1-6 ¿La cura: por qué, qué, cómo y cuándo?
- 6-8 Project Inform considera cuál será su rol en un esfuerzo nacional
- 9-10 Las células madre: ¿Un avance hacia la cura?
- 10-15 Actualización en las Pautas Clínicas
- 16-20 Actualización de CROI 2008 sobre los medicamentos aprobados
- 20-23 Actualización de CROI 2008 sobre los medicamentos experimentales
- 24-30 Actualización de CROI 2008 sobre las condiciones del HIV
- 31-34 El creciente renacimiento en los medicamentos contra la TB
- 34-35 La nanotecnología llega al VIH

¿Y qué decir de los países en desarrollo en el que se presentan el 90% de los casos de VIH en el mundo? A pesar de las masivas infusiones de dinero, y a pesar de la reducción en el precio de los medicamentos a prácticamente el costo de sus materias primas, estos esfuerzos solo benefician a un modesto porcentaje de personas alrededor del mundo que necesitan tratamiento.

Los Estados Unidos han asignado más de 15 billones de dólares para el tratamiento del VIH a los países en desarrollo durante los últimos cinco años a través del programa PEPFAR, la Organización Mundial de la Salud, el Fondo Global para el SIDA, la Fundación Clinton y muchos otros grupos más pequeños que junto con algunos programas de la industria farmacéutica han hecho enormes contribuciones adicionales. El alcance es aún demasiado corto y la cantidad de dinero requerida debe aumentarse muchas veces para llegar aunque sea a las partes más vulnerables de la población infectada.

Durante mucho tiempo se ha esperado que esto sea solo una situación temporal, que pronto aparezca una vacuna y que las cifras de personas infectadas cada año por fin empiecen a descender. Es triste decirlo, pero la búsqueda de la vacuna se estrelló contra una pared el año pasado, aunque de muchas maneras, podemos estar ahora más cerca de la vacuna de lo que estábamos hace 20 años. Algunos de los científicos más prominentes en el mundo nos advierten que la vacuna podría nunca ser posible debido a las características particulares del VIH.

Como mínimo, si es que va a haber una vacuna, en este momento no tenemos ni idea cómo va a fabricarse. Similarmente, se crearon grandes esperanzas en el uso de los microbicidas — compuestos similares a un gel que se aplican en las zonas donde hay contacto sexual con la esperanza de bloquear la infección del VIH. Pero hasta ahora han mostrado tener la misma eficacia que la vacunas, es decir, absolutamente ninguna.

Así pues, cuando damos un sobrio vistazo a la lucha contra el VIH en el mundo en desarrollo, los prospectos de la terapia de por vida tampoco se ven muy promisorios. Primero, los desembolsos por parte de las naciones más ricas tendrían que aumentar drásticamente, y luego, estas sumas necesitarían mantenerse durante los próximos 50 a 100 años, asumiendo que no haya ninguna vacuna en el futuro próximo. Ahora debemos preguntarnos, ¿qué tan probable es que las naciones desarrolladas continúen este nivel de apoyo durante el tiempo requerido?

Tristemente, la respuesta es: no muy probable. Primero que todo, existen pocos precedentes sobre un esfuerzo médico continuado para los países en desarrollo, sin mencionar uno tan costoso, complicado y duradero como es la lucha contra el VIH. Segundo, los costos son tan grandes que no son sostenibles en absoluto. Aun los grandes fondos privados como los de las Fundaciones Gates y Warren Buffet con el tiempo estarían en la bancarrota a raíz de esta lucha.

En resumidas cuentas, la terapia de por vida no es una solución realista para el VIH, ni siquiera para los Estados Unidos o Europa, y mucho menos para los países en desarrollo. Esta situación solo puede empeorar si con el tiempo aparecen inesperadamente efectos secundarios por su uso en el largo plazo. Debe quedar muy claro que la única manera eficaz de conquistar la epidemia es con la cura de la enfermedad.

No podemos torear al virus con una vida entera de medicamentos. Las personas con VIH deben estar enormemente agradecidas con todos los que han contribuido a desarrollar los medicamentos con los que contamos hoy en día. Muchos otros ya hubieran muerto sin ellos. Pero su utilidad es limitada y no son una verdadera solución a largo plazo. El objetivo de combatir al VIH durante los primeros 25 años fue la creación y distribución de medicamentos eficaces contra el virus. El objetivo de los próximos años debe ser el de sacar a las personas de los medicamentos y devolverlos a un estado de salud normal.

2. ¿Es viable una cura?

Una cosa es concluir que se necesita una cura, y que quizás sea la mejor y única solución real a la epidemia, y otra muy diferente decir que es posible crearla.

Muchos científicos argumentan que una cura no es realista bajo ninguna tecnología concebible. Rápidamente insisten en que una cura requiere la erradicación total del VIH. Se debe prevenir que cada una de las copias pueda infectar a una célula, y cada célula que ya contenga el VIH debe morir o ser eliminada. Ellos creen que de otra manera, la infección volvería a recomenzar.

En memoria de ...

Dedicamos esta edición de *PI Perspective* a los siguientes individuos. Se recuerdo sigue vivo en la labor que tenemos por realizar.

Scott Strang, RN
Ray Wilie

Aunque esto en principio suena razonable, ¿es necesariamente así? Es importante preguntarle a los científicos, “¿qué tipo de información da apoyo a esta teoría? ¿Qué estudios u observaciones concluyen que hay que eliminar hasta la última copia del VIH o célula infectada para llegar al punto en el que ya no consti-tuyan un problema?” No existe tal información ni tales estudios. Es una creencia y no un hecho científico.

Las claves que nos deja la información existente ampliamente sugieren que lo opuesto podría ser lo cierto. Muchos virus coexisten pacíficamente en el cuerpo humano, aunque en algunos casos podrían ser altamente destructivos. Dos buenos ejemplos son el CMV y el JCV. El CMV puede causar ceguera y muerte; el JCV puede causar una horrible forma de demencia que lleva a la muerte. Sin embargo cada uno está calladamente presente en pequeños niveles en la mayoría de las personas, y hacen poco o ningún daño excepto en raras circunstancias.

¿Y qué acerca del VIH? En los primates, el equivalente del VIH se llama VIS, y suele replicarse libremente si causar daño o convertirse en un SIDA. Es la manera cómo reacciona el sistema inmunológico a este lo que ocasiona el daño. Más aún, sabemos que existen literalmente miles de humanos con VIH quienes, debido a una combinación de factores, o bien se mantienen solo con niveles bajos del VIH o simplemente no se enferman a raíz de este. Puede que sean una pequeña minoría, pero ayudan a comprobar este punto: el VIH, aun en ausencia de tratamiento, no siempre es un virus destructivo.

La información simplemente no apoya la noción de que la única manera de sobrevivir al VIH es o bien mediante una terapia de por vida o con la erradicación total del virus. Sería ideal que el organismo deshiera del VIH, pero una cura eficaz podría NO requerir esto. Si algo sugiere la información es lo contrario.

Vemos que algunas personas se exponen repetidamente al VIH y nunca llegan realmente a infectarse. Vemos que al reducir, sin necesariamente eliminar, el virus en una mujer embarazada casi se elimina por completo el riesgo de que le pase la infección a su bebé. Sabemos que aquellos a quienes verdaderamente no les progresa la enfermedad (*los controladores elite*) mantienen algún tipo de infección del VIH, pero muestran poca evidencia de enfermedad clínica.

Quizás un caso dañino del VIH requiera un cierto nivel del virus antes de volverse destructivo. Tal vez, el tratamiento pueda bajar los niveles lo suficiente para que ya no importen. Quizás algunas de las nuevas propiedades mostradas por medicamentos como los antagonistas del CCR5 y los inhibidores de la integrasa puedan cambiar las condiciones subyacentes que hacen que suceda una replicación dañina del VIH.

El Dr. Steven Deeks, un investigador clave de la Universidad de California, lo resumió bien al decir en una de las Update Town Meetings de Project Inform: “Cúdense de los investigadores de pelo blanco que les digan que algo es imposible”. En esto, él escasamente está solo.

Existe un creciente grupo de investigadores jóvenes en las universidades, los NIH y las compañías farmacéuticas quienes creen que la cura es de hecho viable, y quizás más pronto de lo que muchos piensan. Es instructivo recordar que poco después de que se encontró que el VIH era el que causaba el SIDA, algunos investigadores alegaron que era “completamente imposible tratar esta enfermedad”. En el período de los 21 meses siguientes, la FDA ya estaba aprobando el primer medicamento contra el VIH. Poco más de 20 años después, los científicos anunciaron que las personas con VIH — y acceso a los tratamientos — podían esperar un lapso de vida normal. Una cura no solo es posible, sino que es el siguiente paso en la investigación del VIH.

3. ¿Cómo puede curarse el VIH?

Es demasiado prematuro anunciar que un enfoque u otro es la manera más probable de curar el VIH. Más bien, existen una serie de posibilidades. Lo que necesitamos son varios programas serios que los desarrollen y los ensayen. Hasta ahora, el enfoque más ensayado ha utilizado solamente antivirales — solos o junto con otros tipos de medicamentos— a fin de tratar de erradicar el VIH.

Los científicos de 1996, en ese entonces, pensaron que sería suficiente simplemente darle a las personas los antivirales más fuertes durante varios años seguidos, y esto iría gradualmente eliminando hasta las últimas copias del VIH. Estaban equivocados, pero esto llevó al descubrimiento de que el VIH permanecía, en “depósitos” con relativamente pequeñas cantidades. Éstas eran por lo general células inactivas,

como células T de memoria, las cuales el sistema inmunológico raramente activa y utiliza. Por lo general no son afectadas por los medicamentos contra el VIH o el sistema inmunológico. Por algún motivo, estas células solo pueden alcanzarse cuando son activadas.

Esto llevó a un segundo enfoque, el cual había sido pronosticado en 1980. También utilizó los antivirales más potentes y añadió un segundo tipo de medicamento para activar los depósitos de estas células. Esto probó en últimas ser peligroso, ya que se activaban todas las células del cuerpo. Sin embargo, algunos científicos creen que no se le ha dado una justa oportunidad a este enfoque, argumentando que quizás debamos utilizarlo más lenta pero repetidamente, con la esperanza de llegar a todas las células en los depósitos, pero no de una sola vez.

Aunque ninguno de estos dos enfoques tuvo éxito, mostraron que cuando los pacientes eran tratados de esta manera, se mantenían libres de la replicación activa durante un mes o más sin necesidad de terapia. Un intento anterior similar utilizó el inmunomodulador IL-2, el cual es un estimulante de las células T, para lograr este objetivo. Esto también pareció demorar el retorno de la replicación viral en las personas cuyo tratamiento antiviral fue interrumpido, pero eventualmente falló.

Así pues, ninguno de los intentos de erradicación ha tenido éxito o fallado del todo. Varios estudios están ahora en curso para probar más a fondo las teorías de erradicación utilizando los nuevos medicamentos inhibidores de la integrasa. Su mecanismo de acción diferente ofrece algunos beneficios teóricos en comparación a los antivirales utilizados previamente. Sin embargo, hay que recordar que no se sabe si la “cura” realmente requiera una erradicación completa.

Un caso de estudio alemán reportado recientemente, describió lo que sucedió cuando a un paciente le administraron un trasplante de células madre para el tratamiento del cáncer, utilizando células de un donante que carecían de los genes que hacen que el organismo produzca el receptor CCR5, que es el que suele utilizar el VIH. Este caso de estudio se describe con más detalle en el sitio web de Project Inform en nuestra cobertura de la CROI 2008 en www.projectinform.org/news/08_croi/index.shtml.

Más de 300 días después del trasplante y sin el uso de ningún antiviral, el paciente todavía no muestra ninguna evidencia de replicación del VIH, bien sea mediante la prueba estándar de carga viral o mediante una prueba más sensible que mide lo que se llama el “ADN proviral”. Aunque los investigadores no lo están llamando una cura, continúan haciéndole seguimientos al paciente con el fin de detectar si la replicación del VIH vuelve a comenzar.

Como mínimo, esto parece comprobar el concepto de que cuando los niveles de carga viral son altamente reducidos, aunque no eliminados por completo, el organismo parece mantener bien a raya al VIH durante largos períodos de tiempo sin necesidad de antivirales. Sería muy difícil encontrar suficientes donantes que tuvieran este tipo muy especial de mutación genética, de manera que este procedimiento exacto no es práctico para un número grande de personas. Un objetivo similar podría lograrse por medio de la terapia genética, algo que eventualmente puede aplicarse en gran escala. Otros tipos de terapia genética también ofrecen esperanzas para la consecución de una cura.

Otro enfoque más, también parece ser promisorio, aun si demuestra que es necesario ir tras cada célula que haya sido infectada por el VIH. Un grupo alemán reveló una nueva tecnología, a nivel de laboratorio, la cual es capaz de extraer secuencias genéticas virales que han sido integradas al interior de las células humanas. Dista mucho de ser una terapia práctica, pero de nuevo, presenta pruebas del concepto.

Otros científicos están trabajando en maneras de suprimir el proceso inflamatorio que desencadena la infección del VIH. Algunos creen que es la inflamación, más bien que una actividad específica del VIH, lo que lo hace dañino. Creen que hace daño principalmente porque hace que las células liberen proteínas inflamatorias, las que a su vez hacen daño al organismo. Si esto es correcto, reducir o detener la inflamación podría ser suficiente para convertir al VIH en un virus inofensivo.

Estos y otros enfoques se basan en una simple definición de lo que debe significar curar el VIH. La cura, en esta manera de pensar, puede no significar la absoluta eliminación del virus. Más bien, simplemente requiere llegar a un estado en el que, o bien no existe una replicación mensurable del VIH a pesar de no estar en una terapia, o en el que la respuesta inmunológica al VIH se cambia de maneras que ya no hagan daño al organismo o al sistema inmunológico.

Tampoco puede esperarse que una cura automáticamente repare cualquier daño que se haya hecho al sistema inmunológico cuando el VIH estaba activo. Sería estupendo si eso se pudiera lograr, pero no es un estándar que les exijamos a otras curas. Muchas veces, las enfermedades curadas dejan tras de sí células o tejidos dañados. Algunas veces el organismo los arregla con el tiempo y otras veces no. Los medicamentos antivirales no están arreglando completamente el sistema inmunológico ahora, de manera que no podemos exigir tampoco que una cura lo haga.

4. ¿Cuándo puede ocurrir una cura?

Esta pregunta es imposible de contestar. Cuando más, las predicciones son engañosas. Sin embargo, un mayor número de investigadores entusiastas buscando la cura creen que la solución podría estar más cerca de lo que todos creemos. Las afirmaciones de que no será posible hasta un futuro lejano se basan en la falsa definición de “cura”, la cual exige la erradicación absoluta. Una vez que caemos en cuenta de que esto no es necesario, la cura no parece tan lejana.

Ahora es rutinario llegar a niveles del VIH inferiores a las 50 copias. Los estudios sobre nuevos medicamentos están utilizando una nueva prueba que mide niveles por debajo de 5 ó 10 copias, y hay evidencias de que los medicamentos están teniendo este tipo de éxito. Los investigadores necesitarán volver a probar varios de los enfoques de erradicación utilizando estas nuevas terapias. Realmente no sabemos qué sucede cuando se reduce el VIH hasta estos niveles durante largos períodos de tiempo.

Similarmente, se están llevando a cabo, o están a punto de terminarse, algunos estudios sobre terapias genéticas de primera generación. Esta podría no ser la solución total pero podría llevarnos a ella, como lo está haciendo el programa alemán de trasplante de células madre. Los investigadores más optimistas con los que hemos hablado creen que veremos la primera evidencia de una cura en tan poco tiempo como 5 a 10 años.

Unos pocos argumentan que ya ha sucedido, pero que nuestra capacidad de ver y medir se ha quedado atrás. Hasta es posible que el sistema inmunológico mismo haya hecho el trabajo en algunos casos, aunque todavía no lo sabemos. ¿Por qué? Porque una vez que una persona está verdaderamente bien, raramente es estudiada. Simplemente no sabríamos que hace rato hay personas para quienes la respuesta inmunológica natural ha sido suficiente.

Creemos que este proceso puede y debe ser acelerado. Actualmente recibe muy poca financiación — solo una diminuta fracción de la cantidad gastada en el desarrollo de nuevos antivirales. Tenemos conocimiento de solo dos compañías farmacéuticas que están activamente buscando una investigación basada en la cura. Merck posee un laboratorio dedicado a estudiar la erradicación de la misma manera sistemática con la que desarrolla un nuevo medicamento. Tibotec/J&J ya están comprometidos en un estudio de terapia genética muy interesante que puede ayudar a señalar el camino. Nos gustaría ver a todas las compañías farmacéuticas invertir en esta área, aunque su único motivo fuera el de ofrecer la última esperanza de alcanzar grandes ganancias en la lucha contra el SIDA.

Actualmente existen 24 antivirales en el mercado. Cada uno obtiene solo una modesta porción de los ingresos generados de un 10% de las personas con VIH. Si el sueldo de las utilidades es lo que se necesita para generar interés en la cura, que así sea. Aunque una cura ciertamente acabaría los ingresos de la terapia de por vida de las compañías farmacéuticas, varias han argumentado que existen áreas mucho más lucrativas de los fármacos y el desarrollo de los mismos que el VIH. Ellos ganarían mucho más dinero trabajando en esas áreas una vez que se les acaben sus pacientes VIH positivos.

Dadas las fallas de las vacunas y las dificultades que se han afrontado en el desarrollo de los microbicidas, junto con el costo prohibitivo de la terapia de por vida, creemos que los fondos para la investigación deben ser redirigidos hacia las que pueden resultar en una cura. Esto requerirá un gran cambio en la manera como se financian las investigaciones, y nuevos aportes tanto de la ciencia básica como de la investigación clínica.

Hay esfuerzos en curso para hacer que esto suceda. El diciembre pasado, más de 125 científicos de alrededor del mundo tuvieron una reunión dedicada a desglosar los retos que plantean la persistencia y

la erradicación del VIH. Estos científicos, junto con unos pocos activistas y representantes de fundaciones, están comprometidos en este tipo de investigación.

AmfAR ya ha emitido una serie de fondos para programas dedicados a esta área. Una colaboración de grupos comunitarios también está organizando una reunión científica que habrá de llevarse a cabo en el otoño para desarrollar planes y estrategias para mejorar y apoyar esta información. TAG (Treatment Action Group), amfAR, FAIR, The Forum for Collaborative HIV Research y Project Inform se han unido para organizar y ayudar a financiar esta reunión, la cual puede ser la primera de varias. Amfar está considerando una segunda tanda de subvenciones para apoyar este tipo de labor, y FAIR (la Linda Grinberg Foundation for AIDS and Immune Research) financiará otro grupo de propuestas. Colectivamente, esperamos ejercer una mayor influencia en la División del SIDA del National Institute of Allergy and Infectious Diseases para aumentar su compromiso con este tipo de investigación.

A medida que cambiamos la manera en que buscamos la cura, no abandonaremos las necesidades interinas. Todavía existe la necesidad de antivirales mejores y menos tóxicos. Hay una profunda necesidad de descubrir cómo hacer el mejor uso de los medicamentos que ganamos recientemente. Project Inform está tratando de que estas necesidades se satisfagan paralelamente mediante otra conferencia que estamos organizando para el otoño, llamada HAART 2.0. Esta reunión desarrollará estrategias para ensayar nuevos paradigmas de tratamiento con los medicamentos actuales. Estos incluyen temas como los regímenes de uno y dos medicamentos, la eliminación de los agentes más tóxicos, y la reducción del uso de medicamentos que le hacen daño al hígado o al corazón. Algo de lo que aprendamos en este proceso beneficiará no solo a los pacientes en el corto plazo, sino que contribuirán al empuje final hacia la cura.

Un comentario personal

Como muchos de ustedes saben, yo (Martin Delaney) me retiré de mi rol programático en Project Inform en enero, pero no he dejado mi labor por el SIDA. Estoy comprometido a hacer el enfoque en la cura el centro de mi trabajo en los capítulos finales de mi vida. Como otros en Project Inform y en muchas otras organizaciones, creo que podemos y debemos encontrar la cura. No existe otra solución real en el horizonte. Esto es tan cierto para los Estados Unidos y Europa, como para el mundo en desarrollo. No tendremos una cura hasta que creamos en ella y hagamos de su búsqueda nuestro objetivo primordial. Vamos a tener una cura, y está será durante el transcurso de nuestras vidas.

Project Inform considera cuál será su rol en un esfuerzo nacional para hacer que los EEUU pasen de manejar la epidemia del VIH a eliminarla

por Dana Van Gorder, Director Ejecutivo

En febrero de 2008, Pfizer invitó a un grupo sustancial de Directores Ejecutivos de las agencias de VIH/SIDA de la nación a reunirse en su sede de Research & Development en Groton, Connecticut. La reunión tenía dos objetivos principales: que escucháramos de Pfizer acerca de las esperanzas y retos que caracterizan la búsqueda de tratamientos cada vez más eficaces para la infección del VIH; y que consideráramos cómo los EEUU habrían de continuar financiando los costos de la atención y el tratamiento del VIH.

Se me dio la gran oportunidad de dirigir un panel de expertos en la financiación de la atención médica para el VIH en el que dimos un vistazo a los problemas de financiación presentes y futuros que afrontan los programas Ryan White, Medicaid y Medicare. El panel también me brindó la oportunidad de compartir la conversación que se está llevando a cabo en Project Inform acerca de cómo, en los años venideros, la nación deberá pasar de manejar la epidemia en curso, a verdaderamente llegar a controlarla y finalizarla.

Hoy en día, hay aproximadamente 1.2 millones de estadounidenses VIH positivos. En los próximos meses, se espera que el CDC revele un nuevo cálculo del número de personas recientemente infectadas cada año, pasando de su tasa anual de 40,000 a quizás unos 60,000 o más. Al hacerlo, los cálculos del total de estadounidenses VIH positivos también aumentarán significativamente.

Unos 17,000 estadounidenses mueren anualmente como resultado del VIH. De manera que si mantenemos nuestra respuesta actual a la epidemia, habrá por lo menos 1.63 millones de personas VIH positivas en la nación para el año 2018.

Cerca de dos tercios de las personas VIH positivas necesitarán recurrir a los programas financiados por el gobierno para poder pagar por su atención médica, tratamiento y servicios sociales. Hoy por hoy, los costos para el gobierno federal—solamente de atención médica y apoyo social para las personas con VIH—es de \$13 billones. El Departamento de Políticas Públicas de Project Inform trabaja incansable y eficazmente por abogar por la protección y la expansión de todos los programas gubernamentales que ofrecen atención médica y tratamiento para las personas con VIH más vulnerables. Sin embargo, todos sabemos demasiado bien que los fondos actuales son inadecuados para asegurar una atención integral y de calidad aun para el número existente de pacientes. Entre los que reciben atención y tratamiento para el VIH, muchos tienen servicios inadecuados en función de quiénes son y dónde viven.

El CDC estima que un hasta un 25 por ciento de los estadounidenses VIH positivos no conoce su estado de infección porque nunca se han hecho la prueba o no se la han hecho recientemente. Además, se estima que el 20 por ciento de las personas que no saben que son VIH positivas, no están recibiendo atención médica o tratamiento.

Si entonces tuviéramos una estrategia nacional que ayudara al 45 por ciento de las personas VIH positivas a obtener atención médica si aún no la reciben; si fuéramos a ofrecerles a todas las personas VIH positivas atención médica de calidad y servicios de apoyo; y si añadiéramos 430,000 personas a las listas de los que necesitarán tratamiento relacionado con el VIH y servicios sociales, ¿cuál sería el verdadero costo público de la atención y el tratamiento del VIH en los Estados Unidos para el año 2018? La lógica sugiere que la respuesta es al menos unos exorbitantes \$19.5 a \$25 billones al año.

A estos costos, ¿existirá la voluntad política de tomar las medidas necesarias para verdaderamente controlar la epidemia del VIH? ¿Podemos animar a que haya un segundo movimiento en este país para crear una voluntad política? Si verdaderamente queremos liberar a esta nación de este azote, tendremos que hacerlo.

El tema de conversación clave en la reunión de Pfizer fue el plan actual de desarrollar una Estrategia Nacional contra el SIDA. Project Inform de todo corazón apoya esta Estrategia, y nos honra ser parte de la primera reunión organizativa de este esfuerzo, la cual se llevará a cabo en Nueva York el próximo mes de abril. Para nosotros, una Estrategia eficaz debe ir más allá de abordar las muchas necesidades y objetivos que habrán de surgir a raíz de los esfuerzos actuales por enfrentar al VIH/SIDA. La Estrategia deberá ser verdaderamente estratégica, abarcando un plan de salud focalizado y detallado que describa cómo vamos a controlar y luego erradicar domésticamente al VIH. La Estrategia deberá responder las siguientes preguntas:

- ¿Exactamente cómo vamos asegurarnos de que todos los estadounidenses VIH positivos que actualmente no son concientes de su estado, se hagan la prueba del VIH, y que en el futuro, todos los estadounidenses se hagan regularmente la prueba del VIH?
- ¿Cómo vamos a asegurarnos de que todos los estadounidenses VIH positivos que decidan recibir tratamiento, obtengan una atención médica asequible y de calidad, y cómo vamos a eliminar las desigualdades en la atención médica y en los resultados clínicos para las mujeres, las personas de color y las personas de bajos ingresos que tengan el VIH?
- ¿Cómo, por medio de la reforma nacional a la atención médica, se puede promulgar la recomendación del Institute of Medicine de que el programa Ryan White se vuelva un programa de ayuda social, o por otros medios, garanticemos el acceso a una atención médica integral y de calidad, así como a los tratamientos, a todos los estadounidenses VIH positivos?

- ¿Cómo vamos a eliminar las barreras para la investigación y el desarrollo de terapéuticas adicionales para la enfermedad del VIH, con énfasis en las que van más allá de controlar la replicación del virus a una real cura para la infección del VIH?
- ¿Cómo vamos a reducir por lo menos tres cuartos del número de estadounidenses que se infectan anualmente con el VIH por medio de programas de prevención mejorados y un gran esfuerzo por prevenir el VIH utilizando enfoques biomédicos? ¿Cuál será el costo de este esfuerzo, y cómo será financiado?

Una cosa es dolorosamente clara acerca del reto que afrontan los defensores del VIH/SIDA al tratar de asegurar los fondos futuros adecuados para la atención, el tratamiento y los servicios de apoyo necesarios para las personas VIH positivas. Si no reducimos dramáticamente la tasa a la que otras personas se están infectando con el VIH cada año, no hay posibilidades de esperar financiar el costo total de afrontar el VIH en los Estados Unidos.

Project Inform históricamente no se ha involucrado en las actividades relacionadas con la prevención del VIH, excepto que nuestro apoyo a las personas VIH positivas que entran a recibir atención médica y tratamiento claramente ayuda a reducir la carga viral comunitaria y con ella la posibilidad de transmisión del VIH. Pero hoy en día, estamos discutiendo maneras en las que podamos agregar a nuestro portafolio actual de actividades vitales de defensoría un apoyo significativo a los enfoques biomédicos de prevención del VIH, los cuales establezcan estrategias que traigan conjuntamente prevención y tratamiento para el VIH, y poder reducir así aún más la incidencia del VIH.

Entre las posibilidades que está considerando Project Inform para la defensoría de la prevención biomédica está lo siguiente. Apoyar eficazmente los esfuerzos de:

- aumentar las pruebas entre los individuos en riesgo de la infección del VIH y alentarlos a ingresar a tratamiento con el fin de preservar su salud y evitar transmitir el VIH a otros;
- alentar a todas las personas VIH positivas a considerar el tratamiento temprano para el VIH con los mismos beneficios;
- determinar la posible eficacia de la profilaxis anterior a la exposición (PrEP, por sus siglas en inglés) para prevenir la transmisión del VIH y una expansión de la profilaxis después de la exposición (PEP, por sus siglas en inglés) para prevenir la infección del VIH, así como abogar por la financiación pública de estas estrategias de prevención,
- desarrollar y administrar microbicidas eficaces y asequibles, tanto vaginales como rectales;
- alentar la detección expandida y el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, incluyendo el herpes, en los individuos VIH positivos; y
- aunque no sea exactamente una actividad de prevención biomédica, asegurar una amplia disponibilidad de los programas de intercambio de jeringas a través de los Estados Unidos.

Espero mantener a los lectores de *PI Perspective* bien informados, tanto a medida que Project Inform toma sus decisiones acerca de su liderazgo en la prevención biomédica del VIH, así como en cuanto procedan los esfuerzos para desarrollar una Estrategia Nacional contra el SIDA. Me complacería recibir sus comentarios y sugerencias acerca de cómo esta agencia, y la nación como un todo, pueden crear un movimiento más musculoso para ayudar a que nuestra nación pase de manejar la epidemia del VIH a erradicarla. Por favor manténganse en contacto conmigo en dvangorder@projectinform.org.

Actualización de CROI 2008 — Las células madre: ¿Un avance hacia la cura?

por Martin Delaney, Fundador

Durante los últimos tres años, Project Inform ha estado liderando los nuevos llamados hacia una investigación cuyo objetivo sea encontrar una verdadera cura para la enfermedad del VIH, más bien que contentarse con una terapia de mantenimiento con medicamentos que han de tomarse de por vida. Un caso de estudio de la Universidad Médica de Berlín reportado en la CROI 2008 ofreció los resultados intrigantes de un trasplante de células madre, estrategia que ya había sido ensayada antes pero sin mucho éxito.

Los programas anteriores de trasplantes de células madre buscaban primordialmente restaurar el sistema inmunológico con las nuevas células. Después del trasplante, estos programas típicamente seguían utilizando la terapia contra el VIH para proteger a las nuevas células inmunológicas.

Sin embargo, en este caso, una persona que había estado viviendo con el VIH desde 1995 se sometió a un tratamiento con células madre debido al resurgimiento de una *leucemia mieloide aguda*, que es un crecimiento canceroso de un tipo de glóbulos blancos. Puesto que el paciente era VIH positivo, los investigadores buscaron un donante de células madre cuyas células carecieran del receptor CCR5, el cual es utilizado comúnmente por el VIH para ingresar a las células inmunológicas.

Las investigaciones muestran que las personas que carecen de dicho receptor son altamente resistentes a la infección por el VIH. Todos heredamos dos copias del gen que produce este receptor, uno de cada uno de nuestros padres. Si la copia de uno de nuestros padres es defectuosa, la persona experimenta un lento avance del VIH debido al menor número de receptores CCR5 funcionales. Si las copias de ambos padres son defectuosas, la persona es altamente resistente a la infección del VIH, o si se infecta, suele experimentar un muy lento avance de la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de personas, por lo general de descendencia europea, poseen esta afortunada característica genética. La importancia de los receptores CCR5 se muestra claramente en los estudios del medicamento Selzentry (maraviroc), el cual bloquea dicho receptor y retrasa la replicación del VIH. Las propias células de este paciente poseían la cantidad usual de receptores CCR5, y la cepa del VIH en su sangre era del tipo que utiliza este receptor. Los investigadores alemanes tuvieron la esperanza de que al utilizar células madre que no estuvieran en capacidad de producir este receptor, las nuevas células inmunológicas restauradas podrían resistir mejor la infección y replicación del VIH.

Los investigadores suspendieron el régimen contra el VIH del paciente el día del trasplante de las células madre y todavía no lo han vuelto a comenzar. Los estudios continuos después de 145 días del trasplante han mostrado que las células CD4 mucosales carecían ahora del receptor CCR5. Más importante aún, a partir de los 61 días del trasplante, los niveles del VIH del paciente cayeron por debajo del límite de detección y han permanecido indetectables desde entonces. Similarmente, ya no se encuentra evidencia del ADN proviral en la sangre periférica, la médula ósea o la mucosa rectal.

El ADN proviral es la información genética del VIH que ha sido incorporada dentro del ADN mismo de la célula, la cual tiene la capacidad de generar nuevos virus. Estas pruebas permanecen negativas casi a los 300 días (285 días antes de la CROI), a pesar de la ausencia de cualquier tratamiento con medicamentos contra el VIH desde el trasplante de las células madre. Antes del trasplante, el paciente requirió un régimen normal de tres medicamentos.

Los investigadores están haciendo solo modestas declaraciones sobre lo que esto significa, diciendo que “este hallazgo provee una posible opción terapéutica para los pacientes infectados con el VIH”. Varios médicos e investigadores a quienes entrevistamos estuvieron mucho más entusiastas. Como mínimo, esto refuerza decisivamente la importancia de bloquear (o eliminar) el receptor CCR5.

Pocos donantes potenciales podrían ofrecer células madre no solo que correspondan con las del paciente, sino que carezcan del receptor CCR5, aunque puede haber maneras de clonar dichas células. Quizás podría usarse terapia genética para alterar las células madre. Por ahora, el seguimiento de este caso es importante para ver cuándo, si es que alguna vez, hay un retorno de la replicación del VIH. Los



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

investigadores alemanes con los que hablamos dijeron que podría ser posible encontrar vestigios del VIH en el paciente utilizando otros métodos, pero que mientras no existiera la evidencia de una replicación continua en las pruebas del ARN del VIH, no recomenzarían la terapia.

Este es un tipo de estrategia “de un paso a la vez” que esperamos que algún día lleve a la cura real de la infección del VIH, en la que las personas que estuvieron alguna vez activamente infectadas puedan permanecer con un “VIH indetectable” sin el uso de una terapia continua. Urgimos a otros investigadores a que emulen o se basen en este asombroso caso de estudio, y presentamos nuestros respetos al paciente y sus médicos por utilizar esta audaz estrategia para tratar el VIH.

Actualización sobre las pautas federales (Federal Guidelines)

por Paul Dalton, Director of Treatment Information & Advocacy

A comienzos del 2007, el panel de pautas del DHHS se reunió y acordó hacer una revisión completa, así como una actualización de las pautas. Los miembros del panel, los cuales incluyen médicos expertos en el tratamiento, investigadores, funcionarios del gobierno y miembros de la comunidad, fueron asignados a varios subcomités para que revisaran el documento y recomendaran cambios a la totalidad del panel. Se han emitido dos grupos de actualizaciones, uno en diciembre de 2007 y otro en enero de 2008. Este artículo trata sobre los cambios realizados hasta el momento.

Cuándo comenzar

El panel hizo cambios sutiles, pero importantes, en las recomendaciones sobre cuándo comenzar el tratamiento contra el VIH. Las pautas anteriores recomendaban que se discutiera el tratamiento cuando los recuentos de células CD4 cayeran por debajo de 350 células/mL, y que se comenzara si llegaran a descender por debajo de 200. Las pautas actuales recomiendan ahora comenzar el tratamiento antes de que el recuento de células CD4 caiga por debajo de 350. También se recomienda el tratamiento — sin importar el recuento de CD4 — a las mujeres embarazadas, cualquiera que tenga una de las enfermedades que determina el SIDA, las personas co-infectadas con el virus de la hepatitis B (VHB) que requieran tratamiento, y cualquiera que haya sido diagnosticado con nefropatía asociada con el VIH.

Muchos científicos, médicos y activistas ahora opinan que el tratamiento del VIH debe comenzarse más temprano de lo recomendado actualmente. Citando la falta de datos concluyentes, el panel estuvo renuente a hacer dicha recomendación. A cambio, se incluyó una discusión acerca de los posibles beneficios y riesgos de comenzar el tratamiento con un recuento de células CD4 más alto.

cuadro de medicamentos

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

Los principales puntos de discusión fueron:

- El riesgo de muerte o de una enfermedad grave en las personas con recuentos de células CD4 por encima de 350 es bajo, de manera que cualquier beneficio según estas conclusiones de comenzar el tratamiento con recuentos altos es probable que sea poco.
- Hay información — por ejemplo del estudio ATHENA — que muestra que las personas que comienzan el tratamiento del VIH con recuentos de células CD4 por encima de 350 tienen una mayor probabilidad de lograr y mantener recuentos de CD4 por encima de 800.
- Similarmente, en el John Hopkins Cohort, las personas que comenzaron el tratamiento con recuentos de células CD4 por debajo de 350 tuvieron menos probabilidades de lograr y mantener dichos recuentos por encima de 500.
- El tratamiento temprano del VIH ha mostrado reducir la tasa de transmisión del VIH.

Los factores que le hacen contrapeso al comienzo temprano del tratamiento serían:

- la necesidad de tomar tratamiento de por vida,
- la falta de información a largo plazo sobre la mayoría de los medicamentos contra el VIH,
- la posibilidad de desarrollar resistencia a los medicamentos,
- la interferencia con la calidad de vida y
- los potenciales efectos secundarios a largo plazo.

El mejor momento de comenzar el tratamiento contra el VIH continúa siendo un interrogante que aún no se ha resuelto. Existen dos importantes obstáculos para resolver este interrogante: uno filosófico y el otro práctico. Filosóficamente, no existe un consenso de que pueda haber aunque sea una sola recomendación que sea apropiada para todos, o si quiera para la mayoría de las personas con VIH. Algunos dicen que los factores importantes necesarios para guiar el tratamiento varían significativamente de persona a persona. Ninguna recomendación, o conjunto de recomendaciones, podrían tener en cuenta esto. Algunos argumentan que aunque la situación personal única de cada individuo es un factor que se debe tener en cuenta en el momento de tomar decisiones sobre el tratamiento, aún se pueden hacer recomendaciones generales que ayuden a guiar e informar a cualquiera que esté tomando la decisión de comenzar el tratamiento contra el VIH por primera vez.

Poniendo de lado las consideraciones filosóficas, hay un aspecto práctico de esta información. Las recomendaciones del panel de pautas se basan en datos reales. La regla de oro para la investigación biomédica son los estudios clínicos durante un período de tiempo y controlados al azar. No existen tales estudios sobre el interrogante de cuándo comenzar el tratamiento. Diseñar e implementar uno constituiría un verdadero desafío. Un estudio de esta naturaleza requeriría que fuese a gran escala y a largo plazo para poder obtener alguna información útil. Esto plantea el problema de la aplicabilidad de la información una vez que el estudio se haya realizado. Por ejemplo, si se hubiera hecho un estudio sobre “cuándo comenzar el tratamiento” a finales de los 90, la información final apenas podría estar reportándose ahora. Tendríamos abundante información sobre los regímenes que contuvieran Crixivan (indinavir), Viracept (nelfinavir) y Zerit (estavudina) ¿pero, qué utilidad tendría esto dada la gama de clases y medicamentos individuales que hay ahora disponibles?

Las recomendaciones del panel de comenzar el tratamiento cuando los recuentos de células CD4 caigan a 350 se basó en la información que mostró un claro beneficio cuando las personas inician tratamiento en este nivel. El documento cita dos estudios en particular. El primero es el ART Cohort — un estudio de multicentros, a gran escala, con más de 60,000 *personas/año* de seguimiento. (Una *persona/año* es una medida estadística que simplemente multiplica el número de personas en el estudio por el número de años que se le ha hecho seguimiento a cada persona.)

El estudio ART encontró que las personas que iniciaban tratamiento con recuentos de células CD4 entre 200 y 350 tenían un riesgo mucho más alto de enfermedades oportunistas y de muerte que los que lo iniciaron con recuentos por debajo de 200. También citaron el estudio SMART — un estudio a gran escala,

durante un período de tiempo y controlado al azar, sobre el tratamiento continuo del VIH versus el tratamiento intermitente guiado por el recuento de CD4. El estudio SMART fue suspendido tempranamente cuando se encontró que las personas en el grupo del tratamiento intermitente tenían una tasa más alta de enfermedades—tanto oportunistas como no oportunistas—y de muerte.

La información fue igualmente determinante para las mujeres embarazadas, las personas con nefropatía, y las con una co-infección con el VHB que requerían tratamiento. El uso del tratamiento contra el VIH por mujeres embarazadas ha reducido el riesgo de transmisión del virus de la madre al bebé de cerca de un 25% a menos del 1% en algunos entornos. El riesgo de daños al riñón en personas con nefropatía ha demostrado estar más estrechamente relacionado con estar fuera del tratamiento que a los niveles del VIH o al recuento de células CD4.

La situación para las personas con una co-infección con el VHB que requerían tratamiento es un poco diferente. Muchos de los medicamentos más comúnmente usados para tratar la hepatitis B tienen alguna actividad contra el VIH. Si una persona estuviera en medicamentos contra el VHB, como Viread (tenofovir) o Epivir (lamivudina) o entecavir, tendría el riesgo de desarrollar resistencia a los medicamentos contra el VIH.

Los principales factores que llevan a la demora en el tratamiento de la enfermedad del VIH han sido las exigencias del tratamiento de por vida, las inquietudes sobre los efectos secundarios y el temor a la resistencia a los medicamentos. Con algo más de 12 medicamentos contra el VIH en el mercado hoy en día — muchos de los cuales son más fáciles de tomar y parecen tener menos efectos secundarios que la generación antigua de medicamentos — esta situación podría estar cambiando.

Además de proteger la salud y el bienestar de las personas que viven con el VIH, el tratamiento antiretroviral también reduce el riesgo de la transmisión del VIH. Aunque las decisiones de tratamiento deben ser guiadas principalmente por las necesidades de la persona que vive con el VIH, la salud y el bienestar de la comunidad en general también puede beneficiarse. Esto podría ser particularmente importante para las personas en relaciones con parejas que no están infectadas, o personas con múltiples compañeros sexuales.

Con qué comenzar

El modelo recomendado de tratamiento de primera línea continúa siendo el mismo: una base de dos NRTI más o bien un inhibidor de la proteasa fortificado o un NNRTI. La lista de medicamentos apropiados para el uso en la terapia de primera línea fue cambiada significativamente. La primera pastilla de dosis combinada Combivir pasó de ser “preferida” a “alternativa”, principalmente debido a los datos sobre la lipodistrofia. A su vez, el Epzicom pasó de “alternativo” a “preferido” debido a que ahora existe la prueba HLA, la cual reduce las inquietudes sobre una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Igualmente, varios inhibidores de la proteasa cambiaron de posición.

A continuación, encontrará una tabla con un resumen de los medicamentos. Tenga en cuenta que ésta es solo para la terapia de primera línea.

CLASE	PREFERIDO	ALTERNATIVO	NO SE RECOMIENDA
NRTIs	Truvada Epzicom	Combivir ddl + 3TC o FTC	d4T
NNRTIs	Sustiva	Viramune	Rescriptor Intelence
Inhibidores de la proteasa	Reyataz—fortificado Lexiva—fortificado (2x/día) Kaletra (2x/día)	Reyataz—sin fortificar Lexiva—sin fortificar Lexiva—fortificado (1x/día) Kaletra (1x/día) Invirase—fortificado	Invirase—sin fortificar Viracept Aptivus Prezista

La decisión de pasar el Combivir de “preferido” a “alternativo” se basó principalmente en la información que mostró un mayor riesgo de *lipodistrofia*, o pérdida de hueso (por lo general en la cara, los brazos, las piernas y las nalgas) en personas con regímenes que contenían zidovudina (AZT), la cual es uno de los medicamentos en el Combivir. De todos los NRTI ampliamente usados, la zidovudina tiene el mayor riesgo de producir lipoatrofia. La combinación de Videx EC (didanosina, dDI) más Eпивir también fue clasificada como “alternativa”.

La decisión de pasar el Epzicom de “alternativo” a “preferido” se debió al desarrollo de una prueba genética, llamada HLA. Ésta puede predecir con bastante exactitud el riesgo de una persona de desarrollar una reacción alérgica grave al abacavir, el cual es uno de los medicamentos del Epzicom. Esta reacción, llamada *reacción de hipersensibilidad al abacavir*, ha sido la principal disuasión para que muchas personas tomen este medicamento. Recientemente varios estudios, incluyendo PREDICT y SHAPE, han mostrado que una variación genética, llamada HLA-B5701, es una poderosa predicción sobre la probabilidad de que una persona desarrolle hipersensibilidad al abacavir. Las pautas actualizadas incluyen indicaciones de utilizar la prueba, enfatizando que no debe ser usada para sustituir la vigilancia clínica.

Un hallazgo reciente reportado en otra parte sobre este problema replanteó el interrogante de la posición del Epzicom en las pautas. Como se reportó en la página XXX, el estudio a gran escala D:A:D encontró que existía un mayor riesgo de ataque al corazón (*infarto del miocardio*) en las personas que tomaba abacavir que en las que tomaban Videx, otro NRTI. El riesgo general sigue siendo pequeño, pero la diferencia fue considerada estadísticamente significativa. Este hallazgo fue sorprendente. Algunos han cuestionado su importancia, indicando que otros estudios que observaron al abacavir no habían encontrado un mayor riesgo de ataque al corazón. Falta ver si este hallazgo lleva al panel de pautas a cambiar sus recomendaciones sobre el uso del abacavir.

Los inhibidores de la proteasa Lexiva (fosamprenavir) y Reyataz (atazanavir) fortificados con Norvir (ritonavir) ahora se unen al Kaletra como opciones “preferidas” para los inhibidores de la proteasa de primera línea. El Invirase (saquinavir) fortificado fue pasado de la categoría de “no recomendado” a “alternativo”. Estos cambios son el resultado de una serie de estudios mano a mano sobre estos inhibidores de la proteasa versus el Kaletra, el cual ha sido el único medicamento de esta clase en la categoría de “preferido” para la terapia de primera línea. Estos estudios muestran que cada uno de estos inhibidores de la proteasa son bastante similares al Kaletra (el término técnico utilizado en estos estudios es de no inferioridad) para las personas que tomaban medicamentos contra el VIH por primera vez. El Invirase fortificado no fue colocado en la categoría de “preferido” porque la información respectiva, proveniente del estudio GEMINI, era todavía preliminar y no se había publicado en una revista sobre el tema.

El Lexiva sin fortificar y el Reyataz, junto con el Kaletra una vez al día, también fueron añadidos a la categoría de “alternativos”. La información sobre estos regímenes no es tan sólida como la de los que están en la categoría de “preferidos”. Sin embargo, las personas pueden elegirlos para evitar el Norvir o para obtener una dosis más conveniente.

El Invirase, el Viracept (nelfinavir), el Aptivus (tipranavir) y el Prezista (darunavir) no están recomendados como tratamientos de primera línea. Es posible que esto cambie para el Prezista ya que la información preliminar de un estudio mano a mano con el Kaletra como tratamiento de primera línea ha mostrado resultados promisorios. Las pautas indican que esta información es preliminar, y que la dosificación que se está estudiando no está aún disponible comercialmente.

El Sustiva (efavirenz) sigue siendo el único NNRTI preferido para el uso de primera línea. El Viramune (nevirapina) está clasificado como una opción “alternativa”, principalmente debido a las inquietudes sobre toxicidad en el hígado. El Rescriptor (delavirdina) y el Intelence (etravirina) no se recomiendan como tratamiento de primera línea.

Varios otros medicamentos no son recomendados como tratamientos de primera línea. En la mayoría de los casos, sin incluir el inhibidor de la integrasa Isentress (raltegravir) y el inhibidor de fusión Fuzeon (enfuvirtide), se debe simplemente a la falta de información sobre los medicamentos utilizados

de esta forma. En el caso del inhibidor de entrada Selzentry (maraviroc), se debió a un estudio mano a mano con el Sustiva, en el que el Selzentry falló en demostrar que era tan bueno como el Sustiva.

El efecto general de estos cambios es que las personas tienen más opciones para conformar sus regímenes contra el VIH. Estas son buenas noticias para las personas que viven con el VIH. Un mayor número de opciones significa una mejor oportunidad de conformar un régimen bien estudiado que se adapte a las necesidades particulares de cada persona. Quizás haya más cambios por llegar, conforme las compañías continúan estudiando sus medicamentos en comparación con los de uso extendido en el tratamiento de primera línea.

Experiencia en el tratamiento

Esta sección sobre el tratamiento para personas con una extensa experiencia en los medicamentos contra el VIH no incluye una sencilla tabla de medicamentos “recomendados”, “alternativos” o “no recomendados”. Las decisiones de tratamiento para este grupo son más complejas y deben estar guiadas por el historial de tratamiento, las pruebas de resistencia y otros factores.

Varios cambios importantes fueron incluidos en esta actualización. El primero es la información acerca de los medicamentos recientemente aprobados Intelence, Isentress, Prezista y Selzentry. Todos estos han sido extensamente estudiados para el tratamiento de personas experimentadas. Las pautas incluyen un resumen de lo que se sabe sobre cada uno de estos nuevos medicamentos, incluyendo información sobre algunos estudios.

Un segundo cambio fue sutil aunque significativo — la ampliación de la sección de los “objetivos del tratamiento” para que incluya información sobre la indetectabilidad y la importancia de evitar la monoterapia en serie. El objetivo de reducir los niveles del VIH en cualquier individuo por debajo del nivel de detección siempre ha estado presente. Ahora hay la disponibilidad de múltiples medicamentos nuevos y potentes, que cuando se combinan, es muy probable que vayan a reducir los niveles del VIH de casi cualquier persona a niveles indetectables. Durante años, solo un medicamento se hacía disponible a la vez. Esto quería decir que las personas con pocas—o ninguna—opciones de tratamiento eran forzadas a tomar cada nuevo medicamento a medida que se hacía disponible, siendo a menudo el único medicamento activo en el régimen, una situación a la que se le denominó monoterapia en serie. Los cuatro nuevos medicamentos potentes recientemente aprobados, son todos de una nueva clase o están en capacidad de superar la resistencia a los medicamentos antiguos, lo que ha abierto una ventana de oportunidad para hacer múltiples combinaciones de medicamentos totalmente activos, y quizás reducir el VIH a niveles indetectables.

Se añadió nueva información sobre el potencial de la “simplificación”, es decir la reducción del número de medicamentos que toman las personas experimentadas en el tratamiento, cuando están en un régimen orientado a bajar el nivel del virus. Durante muchos años, el enfoque para tratar a las personas con resistencia a múltiples medicamentos contra el VIH era tratarlas con tantos medicamentos como pudieran tolerar, lo que a veces se llamaba el enfoque de “emplear toda la batería de cocina”. Algunos investigadores opinan que cuando las personas experimentadas en el tratamiento se mantienen estables en un tratamiento para bajar el nivel del virus, algunas veces pueden reducir el número de medicamentos en su régimen, con el fin de disminuir el riesgo de efectos secundarios y mejorar la calidad de vida.

El tercero fue que se añadió más información acerca de los riesgos de la interrupción del tratamiento, principalmente proveniente del estudio SMART, pero que además incluía la de estudios como DART, PART y TRIVICAN. La mayor parte de la información sobre la interrupción del tratamiento demostró que éstos son riesgosos. Esto es especialmente cierto para las personas que alguna vez hayan tenido una de las enfermedades que determinan al SIDA o recuentos de células CD4 por debajo de 200. Reciente información presentada en la CROI refuerza la creciente renuencia a hacer interrupciones al tratamiento.

Otros cambios

Las pautas cambiaron un poco la información acerca del diagnóstico y tratamiento de la infección aguda del VIH. Cada vez hay más evidencia sobre la importancia de esta etapa inicial de la enfermedad del VIH. Se cree que las personas en la etapa aguda de la infección del VIH — cuando el sistema inmunológico no ha implementado aún una respuesta masiva — están en un riesgo particularmente alto de pasar el VIH a otras personas. Para empezar, es muy probable que las personas en este momento no tengan ninguna conciencia de estar infectadas, y por consiguiente es menos probable que practiquen sexo seguro o que no utilicen drogas. Alguna evidencia también mostró que algunas de las cosas que suceden durante la fase aguda, como la invasión de los intestinos por parte del VIH, podrían predecir como serán los resultados para esa persona en el largo plazo. Las pautas añadieron información para ayudar a los médicos a identificar a las personas que pudieran estar en la fase aguda de la infección del VIH, recalando la importancia de hacerse la prueba de resistencia a los NNRT la cual es más comúnmente transmitida que los otros tipos de resistencia.

Se hicieron también varios cambios a la sección sobre el tratamiento para personas co-infectadas con tuberculosis producida por micobacterias (TB). La TB sigue siendo la co-infección más común para las personas que viven con el VIH, especialmente en quienes se encuentran encarcelados o no tienen un hogar, o en quienes viven en refugios para desamparados o cualquier otros sitio donde conviven una multitud de personas. Igualmente, existe un problema cada vez mayor con la tuberculosis resistente a múltiples medicamentos. Las pautas añaden recomendaciones sobre cómo tratar la tuberculosis tanto activa como latente, así como la que es sensible a los medicamentos o la resistente a ellos.

Discusión

La pautas están destinadas a ayudar a que los médicos que tratan el VIH puedan manejar mejor sus decisiones de atención y tratamiento. Este documento está siendo continuamente revisado por un dedicado grupo de voluntarios. El panel hace todo lo posible por incorporar continuamente cualquier evidencia. El proceso de revisión y actualización de las pautas es tanto fascinante como sobrecogedor. El gran número de medicamentos y los muchos estudios sobre su uso requieren una vigilancia constante por parte del panel de miembros.

Ningún conjunto de pautas, sin importar qué tan bien investigadas o debatidas sean, podrá alguna vez reemplazar la perspicacia clínica de un médico experimentado en el VIH. Una de las principales audiencias para las pautas son los médicos practicantes que no se especializan en el VIH, o los que tratan a un número muy reducido de personas que viven con el VIH. Las pautas son solo una herramienta para ayudar a los médicos y a las personas con VIH a tomar mejores decisiones acerca de los cuidados y el tratamiento. Es un documento vivo, el cual experimenta constante escrutinio y revisión.

Actualmente, cuatro miembros de la comunidad hacen parte del panel para asegurar que la perspectiva del usuario sea siempre parte de la discusión. Paul Dalton, Director de Información sobre Tratamientos y Defensoría de Project Inform, es uno de los miembros de la comunidad del panel de pautas y el autor de este artículo. Este artículo no ha sido escrito en nombre del panel de pautas. El documento completo puede encontrarse en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Actualización de la CROI 2008 sobre los medicamentos aprobados contra el VIH

por Paul Dalton, Director of Treatment Information & Advocacy

La Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas es la más importante conferencia anual en los Estados Unidos relacionada con el VIH/SIDA. La reunión de este año se llevó a cabo en Boston, MA, e incluyó presentaciones que variaron desde vacunas y microbicidas a medicamentos experimentales contra el VIH e infecciones oportunistas. Este artículo hace un resumen de las investigaciones sobre medicamentos aprobados contra el VIH presentadas en la CROI 2008.

SWEET

Una presentación de póster (trabajo en cartel) mostró que las personas que se cambiaban de Combivir (zidovudina + lamivudina) a Truvada (tenofovir + emtricitabina), experimentaban aumento de grasa en las extremidades y ningún cambio en los niveles del VIH, la función renal y la masa ósea. El estudio SWEET observó a 234 personas en regímenes estables de Sustiva (efavirenz) + Combivir. A la mitad se les asignó al azar cambiarse de Combivir a Truvada y a la otra mitad quedarse con el Combivir. A los participantes se les hizo un escán DEXA, con el fin de evaluar los huesos y la grasa.

Después de 48 semanas, las personas que se habían cambiado a Truvada ganaron un promedio de 2 kg de grasa en las extremidades mientras que los que permanecieron en Combivir habían perdido un poco menos de 2 kg. Los efectos fueron más notorios en las personas que habían tomado AZT durante menos de 3 años, y que desde el comienzo tenían menos grasa. Existen inquietudes con el Truvada acerca de las funciones renales y la pérdida de hueso. En ambos casos se presentaron tendencias a mayores problemas con el Truvada que el Combivir, pero éstas no fueron significativas.

Los resultados confirman lo que se ha sabido durante algún tiempo. El Combivir, el cual fue la primera pastilla de dosis combinada fija, plantea un mayor riesgo de pérdida de grasa que el Truvada. Este estudio mostró que la pérdida de grasa con el Combivir podía revertirse hasta cierto punto cambiándose a Truvada. Aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la evaluación de la salud de los huesos y los riñones, hubo pequeñas tendencias que confirman las inquietudes acerca del Truvada.

HEAT

Otra presentación de póster en la CROI encontró que el Epzicom (abacavir + lamivudina) y el Truvada funcionaban igualmente bien cuando se combinaban con el inhibidor de la proteasa fortificado Kaletra (lopinavir + ritonavir). Este estudio “mano a mano”, llamado HEAT, es importante debido a que no existen muchas comparaciones directas entre el Epzicom y el Truvada — los dos NRTI de dosis combinada fija favoritos en las pautas actuales del DHHS.

El HEAT observó a cerca de 700 personas que nunca antes habían tomado medicamentos contra el VIH, a las cuales se les asignó al azar tomar Epzicom o Truvada junto con Kaletra. Cerca de la mitad de los voluntarios eran de raza blanca y el 82% hombres. El resultado principal fue la proporción de personas con niveles del VIH por debajo de 50 copias/mL después de 48 semanas. También se recolectó información sobre los eventos adversos y los cambios en los recuentos de células CD4+.

Después de 48 semanas porcentajes similares (68% para el Epzicom vs. 67% para el Truvada) de personas en ambos grupos tenían VIH indetectable. Las personas que tomaron Epzicom tuvieron aumentos ligeramente más altos de recuentos de células CD4 (201 vs. 179), pero no hasta un grado de importancia clínica. También se presentaron niveles similares de eventos adversos entre los dos grupos, con mayores problemas renales entre los que tomaron Truvada y una mayor reacción de hipersensibilidad entre los que tomaron Epzicom.

Las pautas actuales del DHHS, publicadas a finales de enero, nombran tanto al Truvada como al Epzicom como las opciones preferidas en el tratamiento de primera línea. Hasta la fecha ha habido pocas compara-

ciones directas que ayuden a las personas a escoger entre las dos opciones. Los resultados del HEAT sugieren que es probable que cualquiera de los dos medicamentos de dosis fija combinada funcionen bien, al menos cuando se combinan con Kaletra una vez al día.

Existen un par de notas secundarias, pero importantes, acerca de este estudio. La primera, es que utilizó Kaletra una vez al día, en lugar de la dosificación más ampliamente usada y mejor respaldada de dos veces al día. Esto podría explicar los niveles más altos de resistencia a los NRTI de lo que típicamente se observa en los estudios. Además, no se utilizó la prueba HLA — la cual predice con bastante exactitud el riesgo de la hipersensibilidad al abacavir. Otros estudios, como PREDICT y SHAPE, sugieren que si se hubiera utilizado esta prueba, se hubiera presentado una tasa mucho más baja de hipersensibilidad al abacavir.

Por último, este estudio solo comparó las combinaciones de dosis fijas junto con Kaletra. Aunque el Kaletra es ampliamente utilizado como opción de primera línea, también existen otros — como el Sustiva (efavirenz) y el Reyataz (atazanavir) — que son opciones comunes en la terapia de primera línea. Sería un error aplicar los resultados de este estudio a otras combinaciones de medicamentos.

No obstante, este es un estudio importante. La mejor manera de comparar los medicamentos es la de estos estudios mano a mano. Los resultados del HEAT presentados aquí sugieren que, en conjunto con la prueba HLA, el Epzicom es una alternativa razonable al Truvada, cuando cualquiera de los dos se toma con Kaletra.

D:A:D

Otra presentación de póster realizada en la CROI encontró un riesgo más alto de ataque al corazón (*infarto del miocardio*) en las personas que tomaron el medicamento contra el VIH Ziagen (abacavir, y las pastillas de dosis fijas combinadas Epzicom y Trizivir) y Videx/Videx EC (didanosina, ddI).

Estos hallazgos provinieron de un análisis del estudio llamado *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs*, o D:A:D. Este es un estudio de multicentro que hace el seguimiento a varios grupos de personas, la mayoría en Europa, y examina los efectos inintencionales de los medicamentos contra el VIH. Las investigaciones iniciales del D:A:D encontraron que los medicamentos contra el VIH de por sí aumentaban el riesgo de ataque al corazón en un 26%. El estudio también reportó sobre el riesgo siendo mayor con una clase específica de estos medicamentos, los inhibidores de la proteasa.

Este estudio examinó si otra clase de medicamentos contra el VIH, llamados NRTI, también afectaban el riesgo de ataque al corazón. De los cinco medicamentos estudiados, D:A:D encontró un aumento significativo del riesgo de ataque al corazón en las personas que utilizaban Ziagen (90%) o Videx (49%), pero no Retrovir (zidovudina, AZT), Epivir (lamivudina, 3TC) o Zerit (estavudina, d4T).

Interesantemente, el estudio encontró que el riesgo más alto solo se presentaba cuando las personas tomaban el medicamento — es decir, que este riesgo se reversaba enormemente cuando se dejaba de tomarlo. Esto contrasta con los inhibidores de la proteasa, en los que el daño aumenta con el tiempo y no suele reversarse de manera rápida.

El *riesgo absoluto* de enfermedades cardíacas (es decir la probabilidad de que a una persona se le diagnostique con una enfermedad del corazón) estuvo muy relacionado con los riesgos ya conocidos de enfermedades del corazón. Los efectos del Ziagen y el Videx estuvieron presentes en las personas sin importar su riesgo absoluto de enfermedades del corazón pero estaban más pronunciados en las personas con un mayor riesgo subyacente a dichas enfermedades.

No se conoce el mecanismo que explique este hallazgo en los NRTI. Se sabe que los inhibidores de la proteasa aumentan el colesterol y el riesgo de diabetes — siendo ambos factores de riesgo para las enfermedades cardíacas. Sin embargo, este efecto no fue detectado en dos NRTI. El hecho de que el riesgo desapareció cuando se suspendió el medicamento sugiere fuertemente una relación casual directa entre estos dos NRTI y el riesgo de enfermedades cardíacas. Se requiere mayor investigación para entender este mecanismo.

Es importante enfatizar que la tasa global de ataques al corazón vistas en el estudio fue pequeña. Este reporte no quiere decir que las personas que toman Ziagen o Videx deben necesariamente dejar de tomarlos o cambiarse a otros. Si usted toma cualquiera de estos medicamentos y tiene una enfermedad

del corazón o está en riesgo de una —debido a herencia familiar, fumar u otro de los riesgos conocidos— discuta estos hallazgos con su médico.

Viramune una vez al día

Una presentación de póster en la CROI encontró que el Viramune (nevirapina) tomado una vez al día era igual de seguro que tomado dos veces al día para las personas que lo toman en un régimen estable. Este estudio observó a un poco más de 300 personas en España que habían estado en regímenes con Viramune dos veces al día durante por lo menos 8 semanas (12 semanas para las mujeres con recuentos de células CD4 por encima de 250), niveles indetectables del VIH, y ningún signo de problemas hepáticos. A la mitad se les asignó al azar cambiarse a la dosis de una vez al día del Viramune y la otra mitad a seguir tomando las dos dosis.

En general hubo pocos problemas hepáticos en el estudio. Más casos de problemas hepáticos ocurrieron entre las personas que tomaron Viramune una vez al día, pero la diferencia se debió principalmente a las personas con hepatitis viral. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al mantenimiento de niveles indetectables del VIH.

El Viramune es el segundo NNRTI más comúnmente usado, bastante después del Sustiva (efavirenz). La mayor inquietud con el Viramune es el riesgo de una catastrófica toxicidad hepática, especialmente en las mujeres y las personas con recuentos más altos de células CD4+. El Viramune está aprobado para tomarse dos veces al día, pero ha sido usado ampliamente una vez al día debido a su capacidad de permanecer en el organismo durante un largo tiempo. Este estudio sugiere que las personas que ya están tomando Viramune exitosamente — es decir que tienen niveles indetectables del VIH y ningún signo de problemas hepáticos — pueden tomarlo una o dos veces al día.

CASTLE

Los resultados de un estudio mano a mano a gran escala sobre los inhibidores de la proteasa fortificados con Norvir (ritonavir) — Reyataz (atazanavir) vs. Kaletra (lopinavir) — fueron presentados en la CROI. Para las personas que tomaban medicamentos contra el VIH por primera vez, el estudio CASTLE encontró que el Reyataz una vez al día era comparable con el Kaletra tomado dos veces al día, cuando cada uno era tomado en conjunto con Truvada.

CASTLE reclutó a casi 900 personas a quienes se les asignó al azar a tomar, o bien, 300mg de Reyataz + 100mg de Norvir una vez al día o 400mg de Kaletra + 100mg de Norvir dos veces al día. Ambos grupos también tomaron una tableta de Truvada (300mg de tenofovir + 200mg de emtricitabina) una vez al día. Los investigadores compararon estos regímenes en cuanto a bajos niveles del VIH, altos recuentos de células CD4+, y varias mediciones sobre el metabolismo de la grasa.

Después de 48 semanas, cantidades similares de personas en ambos grupos tenían niveles del VIH por debajo de 50 copias (78% para las de Reyataz vs. 76% para las de Kaletra). Las personas que tomaron Kaletra tuvieron ganancias de CD4 ligeramente más altas (219 vs. 203), aunque esto no es clínicamente significativo. La diferencia más significativa entre los regímenes fueron los efectos secundarios. Más de las personas que tomaron Reyataz tuvieron niveles altos de *bilirrubina* (una proteína producida por el hígado) e ictericia (amarillamiento de la piel). Las personas que tomaron Kaletra tuvieron mayores niveles promedio de colesterol y triglicéridos.

Este estudio confirma la evidencia cada vez mayor de que la mayoría, aunque no todos, los regímenes con inhibidores de la proteasa fortificados funcionan más o menos lo mismo en cuanto a la reducción de los niveles del VIH y el aumento de las células CD4. Las diferencias más importantes se encuentran en los efectos secundarios, la interacción entre los medicamentos y la conveniencia de uso. Aunque el Kaletra disfrutó de un período en el que estuvo en la cima, el campo ya está bastante competido, lo que es bueno para las personas con VIH quienes más que nunca disponen ahora de más opciones de regímenes con inhibidores de la proteasa fortificados.

Kaletra una vez al día

Una presentación de póster en la CROI encontró que el Kaletra tomado una vez al día es similar al Kaletra tomado dos veces al día, utilizando la formulación de la nueva tableta. Esto contrasta con investigaciones anteriores que mostraron altas tasas de falla del tratamiento con el Kaletra tomado una vez al día, utilizando la cápsula de la antigua formulación.

El estudio titulado MO5-730, comenzó como un estudio de cuatro brazos sobre 664 personas a quienes se les asignó al azar tomar cualquiera de las dos formulaciones (cápsula o tableta) de Kaletra, una sola vez al día. Todos en el estudio también tomaron Truvada. Después de 8 semanas a todos los que tomaron la cápsula de la antigua formulación se les cambió a la nueva tableta.

La presentación de póster informó sobre la eficacia y tolerancia después de 48 semanas. En general, las personas en ambos brazos del estudio tenían iguales probabilidades de tener niveles del VIH por debajo de 50. Tampoco hubo ninguna diferencia cuando se dividió los grupos entre las personas con niveles del VIH anteriores al tratamiento por encima o por debajo de 100,000 copias. Tampoco hubo diferencias significativas en la tasa de efectos secundarios, lo que difiere de otros estudios que utilizaron la cápsula una vez al día. Igualmente, se observaron cambios similares en el colesterol y los triglicéridos en los dos grupos.

Se hicieron pruebas de resistencia a 17 personas que experimentaron falla del tratamiento durante el estudio: 10 en el grupo de una vez al día y 7 en el grupo de dos veces al día. Ninguno desarrolló mutaciones de resistencia primaria que se ha relacionado con la resistencia al Kaletra y al Viread. Tres personas desarrollaron la mutación M184V fuertemente relacionada con la resistencia al Emtriva.

Selzentry

Más resultados de los estudios fundamentales sobre el recientemente aprobado antagonista del CCR5 Selzentry (maraviroc) fueron presentados en una presentación oral y una de póster en la CROI. Project Inform ha escrito extensivamente sobre el desarrollo del Selzentry, especialmente en los dos años anteriores a medida que el medicamento se aproximó a la aprobación por parte de la FDA. Los resultados presentados aquí en la CROI confirmaron las investigaciones anteriores pero también dejan sin resolver importantes interrogantes sobre este nuevo medicamento.

Como se reportó aquí (www.projectinform.org/news/07_ias/072507b.shtml), el primer conjunto de resultados de los estudios MERIT, los cuales compararon al Selzentry con el Sustiva y ambos combinados con Truvada en personas que tomaban medicamentos contra el VIH por primera vez, fueron presentados el verano pasado en la reunión de la IAS. En general, el Selzentry no estuvo a la par con el Sustiva, cuando se utilizaron criterios previamente definidos. Sorprendentemente, la diferencia entre los medicamentos solo se observó en las personas del hemisferio sur.

En una presentación oral en la CROI. Se presentaron análisis más a fondo sobre la falla del tratamiento en los ensayos MERIT. En éstos, un mayor número de personas suspendió el Selzentry debido a falla del tratamiento (11.9% vs. 4.2%) que el Sustiva. Este estudio pretendía explicar qué fue lo que causó la falla de los tratamientos. Se presentaron varias explicaciones. En algunos casos (3.3%) el VIH de los participantes cambió de ser solo R5 a ser dual/mixto entre el tiempo que se les hizo la prueba y que comenzaron a tomar el Selzentry. Entre las personas a quienes les falló el Selzentry, que tenían VIH R5 solamente cuando comenzaron a tomar el medicamento, a cerca de $\frac{1}{3}$ les surgió un VIH que utilizaba el receptor X4. Esto también llevó a la resistencia a los medicamentos NRTI que estaban tomando. Entre las personas a quienes les falló el tratamiento teniendo VIH R5 solamente, la resistencia al Selzentry fue detectada solo en un pequeño número de personas, mientras que la mayoría había desarrollado resistencia a los NRTI.

Estos resultados plantean aún más interrogantes acerca del uso del Selzentry en personas que toman medicamentos contra el VIH por primera vez. Uno de los problemas es la confiabilidad en la prueba Trofile, la cual es la única ampliamente utilizada para determinar si una persona tiene VIH R5 solamente o si el virus puede utilizar también el receptor X4. Un pequeño pero significativo grupo de personas tuvo

diferentes resultados en un corto tiempo entre el momento de la prueba y la toma de la primera dosis. Este asunto es importante debido a que tarda 3 o más semanas para obtener los resultados de la prueba Trofile.

Sin embargo, el mayor problema son las altas tasas de falla del tratamiento en comparación con el Sustiva, el cual es utilizado ampliamente como tratamiento de primera línea. Aunque es cierto que un mayor número de personas en el estudio dejó de tomar Sustiva debido a la intolerancia, las fallas del tratamiento experimentadas por las personas que tomaron Selzentry a menudo llevaron al desarrollo de resistencia a otros medicamentos en la combinación, limitando así futuras opciones de tratamiento.

Una presentación de póster trató tanto sobre la eficacia como la seguridad después de 48 semanas con Selzentry en comparación con un placebo, ambos combinados con terapia de respaldo optimizada en personas con experiencia en los tratamientos del VIH evaluadas en el estudio llamado MOTIVATE. Esta presentación básicamente confirmó los estudios anteriores. Cerca de la mitad de las personas que tomaron Selzentry tuvieron niveles del VIH por debajo de 50 copias después de 48 semanas, en comparación con un 22% de las personas que tomaron el placebo. Hubo una diferencia significativa en las respuestas entre las personas con niveles del VIH anteriores al tratamiento por debajo de 100,000 copias. Por ejemplo, entre los que tuvieron niveles altos antes del tratamiento, solo cerca del 35% tuvo niveles indetectables del VIH, en comparación con casi el 60% de las personas con niveles más bajos.

No hubo diferencias significativas en las tasas de efectos secundarios entre las personas que tomaron Selzentry o un placebo. Es importante enfatizar esto puesto que ha habido gran inquietud sobre la toxicidad con esta clase de medicamentos. Hasta ahora, no ha sido confirmada en los estudios sobre el Selzentry.

Todavía no se tiene claro cuál es el mejor uso del Selzentry. No ha funcionado tan bien como otros medicamentos desarrollados recientemente cuando es utilizado por personas con experiencia en el tratamiento, pero ha mostrado algunos beneficios significativos en un subgrupo de estas personas. Muchos creen que los antagonistas del CCR5 son mejores cuando se usan tempranamente, que es cuando es más probable que un mayor número de personas tengan VIH R5 solamente, pero en los estudios mano a mano contra el Sustiva ha planteado casi tantos interrogantes como los que ha resuelto. Para complicar aún más las cosas hay inquietudes acerca de la exactitud, tiempo de entrega y costo de la prueba Trofile necesaria para usar el Selzentry.

Otro estudio fue presentado comparando los cambios en los lípidos en el MERIT. En promedio las personas que tomaron Selzentry experimentaron menores aumentos en las grasas en la sangre, en comparación con los que tomaron Sustiva. El Sustiva ha sido relacionado durante algún tiempo con cambios en los lípidos, de manera que este hallazgo no es sorprendente.

Resumen

Con el paso al que se desarrollan los medicamentos contra el VIH perdiendo velocidad, la investigación sobre los medicamentos contra el VIH aprobados se hace más importante. Aunque hubo pocas historias en la CROI de este año que merecieran titulares, cada trabajo de investigación profundiza nuestro entendimiento sobre el mejor uso de los medicamentos contra el VIH. Se requieren más estudios estratégicos mano a mano para poder entender mejor cuándo y cómo es mejor utilizar los medicamentos contra el VIH. Además de nuestros esfuerzos por promover la investigación de medicamentos experimentales contra el VIH y una verdadera cura, Project Inform aboga por más investigaciones de este tipo que mejoren el tratamiento contra el VIH/SIDA.

Actualización de la CROI 2008 sobre los medicamentos experimentales contra el VIH

por Paul Dalton, Director of Treatment Information & Advocacy

En comparación con el rápido ritmo con que se han venido desarrollando los nuevos medicamentos contra el VIH, los próximos dos años parecen relativamente tranquilos. En tan solo algo más de dos años, 5 medicamentos han sido aprobados por la FDA, incluyendo los de dos nuevas clases. Aunque la mayoría de las personas—incluidas quienes tienen una vasta experiencia con los medicamentos—están en capacidad de conformar regímenes potentes, todavía existe la necesidad de nuevos medicamentos.

La Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI, por sus siglas en inglés) realizada recientemente en Boston, MA, es la conferencia más importante sobre la ciencia del VIH en los Estados Unidos. Este artículo revisa algunas de las presentaciones sobre medicamentos experimentales contra el VIH en la reunión de este año.

Vicriviroc (Schering-D)

Se presentó información sobre un estudio llamado VICTOR-E1, el cual observó el antagonista del CCR5 vicriviroc en personas con experiencia en medicamentos para el tratamiento del VIH. Aunque en general positivos, los resultados plantean otros interrogantes sobre el futuro de este medicamento.

Se presentó información sobre un estudio llamado VICTOR-E1, el cual observó el antagonista del CCR5 vicriviroc en personas con experiencia en medicamentos para el tratamiento del VIH. Aunque en general positivos, los resultados plantean otros interrogantes sobre el futuro de este medicamento.

El estudio comparó dos dosis de vicriviroc (20 y 30mg, ambas tomadas dos veces al día) con un placebo, cada una combinada con la mejor terapia de respaldo en personas con amplia experiencia en los medicamentos contra el VIH. El estudio fue relativamente pequeño, con cerca de 40 personas en cada uno de los tres grupos.

Después de 48 semanas, cerca de la mitad de las personas que tomaron cualquiera de las dosis de vicriviroc tenían niveles del VIH inferiores a 50 copias/mL, en comparación con un 14% de los que tomaron el placebo. Igualmente, el descenso promedio en la carga viral fue mayor en las personas que tomaron vicriviroc: 1.77 y 1.75 logs para el grupo en vicriviroc versus 0.7 logs para el placebo. El vicriviroc fue generalmente bien tolerado con pocas personas teniendo que suspenderlo debido a efectos secundarios.

Aunque estos resultados sugieren que el vicriviroc tiene una actividad bastante potente contra el VIH, los análisis más a fondo plantean importantes interrogantes. Las personas con altos niveles del VIH—definidos como aquellos niveles por encima de 100,000 copias/mL—al comienzo del estudio, tenían pocas posibilidades de bajarlos a menos de 50 copias/mL (33% para el grupo de 30mg, 17% para el grupo de 20mg, y 10% para el grupo del placebo). Además, muchas más personas tomando vicriviroc en lugar del placebo tomaron también el inhibidor de la proteasa Prezista (darunavir) como parte de su régimen de respaldo. Cuando menos, esto confunde los resultados vistos en este estudio.

Otros antagonistas del CCR5

En la CROI hubo otras dos presentaciones sobre otros fármacos antagonistas del CCR5 de tipo experimental. Además del vicriviroc, el fármaco que va más adelante en su desarrollo es el INCB9471. La información presentada fue la de un estudio de 14 días de duración sobre múltiples dosis del medicamento comparadas con un placebo en personas con VIH R5 solamente. En general 49 personas fueron estudiadas, con 9 a quienes se les dio el placebo y al resto una de las tres dosis de INCB9471 (100, 200 y 300mg, una vez al día). No se presentó información sobre reducciones en los niveles del VIH o cambios en los recuentos de CD4. A cambio, se presentó información sobre el surgimiento de personas con VIH X4 durante el estudio. Como se ha observado en otros estudios de fármacos antagonistas del CCR5, la

mayor parte del surgimiento del X4 con estos medicamentos parece presentarse en una minoría de la población con VIH dual/mixto que no fue detectado al comienzo del estudio. Esto resalta la necesidad de mejores pruebas de detección para el R5.

Otro antagonista del CCR5 de tipo experimental llamado PF-232798, fue probado contra una cepa de VIH que se había vuelto resistente al Selzentry. Los investigadores desarrollaron este tipo de virus en un laboratorio y lo probaron contra el PF-232798. Aunque la actividad del PF-232798 disminuyó un poco en comparación con la del VIH no resistente, retuvo suficiente actividad para que el fármaco continuara su desarrollo clínico.

Todos los antagonistas del CCR5 probados actualmente funcionan adhiriéndose a la proteína R5 de tal manera que el VIH encuentre dificultades para adherirse. Aunque esta estrategia puede ser eficaz, el VIH puede desarrollar resistencia a estos medicamentos cambiando la manera como se adhiere al R5. En la CROI, los investigadores presentaron las investigaciones iniciales sobre otro enfoque para bloquear el R5, utilizando un medicamento que fuerza al R5 a moverse de la membrana al interior de la célula. Este enfoque, si se comprueba que es seguro y eficaz, debe ser menos susceptible a la resistencia. Los investigadores ensayaron un buen número de compuestos para comprobar la capacidad de interiorizarse del CCR5. Encontraron uno, llamado ESN-196, el cual creen que merece mayor investigación como bloqueador del R5.

NNRTIs

Varios nuevos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) se encuentran en desarrollo preclínico. El UK-452,061 está siendo desarrollado por Pfizer. Una presentación de póster (trabajo en cartel) detalló un experimento en el que se probó el UK-452,061 en el VIH tomado de personas que habían desarrollado resistencia a los NNRTI aprobados. En total se observaron 62 muestras de VIH resistentes a los NNRTI, y el compuesto mostró una buena actividad contra 61 de ellas. Las pruebas fueron hechas en laboratorio y no en personas.

Otro experimento reportado comparó la resistencia al NNRTI experimental, IDX899, con la del NNRTI ampliamente utilizado, Sustiva (efavirenz). En este estudio, los investigadores expusieron una cepa de VIH de laboratorio a diferentes concentraciones de ambos medicamentos para tratar de forzar el surgimiento de la resistencia en el virus. Este tipo de experimento se lleva a cabo comúnmente en las etapas iniciales de desarrollo. Los investigadores reportaron que la resistencia al IDX899 surgió más lentamente en comparación a la del Sustiva y ninguno de los medicamentos pareció tener una alta resistencia cruzada.

Otro experimento más observó los dos NNRTI experimentales, RDEA427 y RDEA640, comparados con el Sustiva, en el VIH con las mutaciones más comunes contra los NNRTI. Ambos medicamentos experimentales funcionaron mejor que el Sustiva. Esto no es sorprendente ya que el VIH utilizado era altamente resistente al Sustiva.

También ensayaron estos dos junto con otro NNRTI experimental, el RDEA860, para ver como eran afectados por las proteínas humanas. El grado en que los medicamentos atacan a las proteínas humanas afecta profundamente la facilidad con la que pueden lograrse los niveles terapéuticos del medicamento. Aunque cada uno de los medicamentos fue afectado significativamente por la fijación a las proteínas, lo fueron en menor grado que el Sustiva, el Intelence (etravirina) o la rilpivarina (TMC-278).

Bevirimat

El bevirimat es un inhibidor de maduración experimental que está siendo desarrollado por Panacos. Los inhibidores de maduración funcionan en la misma etapa del ciclo de replicación del VIH que los inhibidores de la proteasa, pero de manera diferente. Su desarrollo ha sido retrasado por problemas en la formulación del medicamento. Este fármaco se encuentra en Fase IIb.

Otras dos presentaciones de póster trataron sobre el desarrollo a la resistencia del bevirimat. Una presentada por Catherine Adamson, encontró que el VIH resistente a los inhibidores de la proteasa puede tener una mayor probabilidad que las cepas silvestres de desarrollar resistencia al bevirimat. Este es

un hallazgo potencialmente importante, puesto que el bevirimat está siendo desarrollado para personas con una extensa experiencia en el tratamiento, las cuales tienen muchas posibilidades de tener virus resistentes a los inhibidores de la proteasa. El otro estudio identificó varias mutaciones que reducían la actividad del bevirimat. A medida que el fármaco avanza hacia su posible aprobación, esta información ayudará a los investigadores, reguladores y activistas a evaluar los resultados de los estudios clínicos.

Otros medicamentos

Una presentación de póster presentada en la CROI sugería que el GS-9148, un NRTI experimental que está siendo desarrollado por Gilead, podría causar menos problemas renales que el Viread (tenofovir) y tener una buena penetración en los ganglios linfáticos.

El GS-9148 es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (NtRTI, por sus siglas en inglés). Otros NtRTI que incluyen al Viread, el cidofovir y el adefovir han causado daños a los riñones. Esta presentación de póster mostró información sobre cómo el GS-9148 afecta a las células renales, tanto en el laboratorio como en los animales. En comparación con otros NtRTI, poco GS-9148 fue encontrado en las células renales. Esto sugiere que tiene menos posibilidades de dañar dichas células.

Gilead también está observando qué tan bien el GS-9148 penetra las células de los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos son un importante sitio para la replicación del virus, y la mayoría de los medicamentos contra el VIH fallan en penetrar bien a esta zona del sistema inmunológico.

La clase de medicamentos de los NRTI se ha estancado en cuanto a nuevos desarrollos en los últimos años. Como clase, han sido calificados de tener baja potencia y alta toxicidad. Un nuevo NRTI con baja toxicidad sería muy bien recibido, si demuestra reducir bien los niveles del VIH. Se requiere más investigación para ver si puede lograrse la promesa de este nuevo NRTI.

Otra presentación de póster presentada en la CROI mostró el potencial de otro NRTI, la apricitabina. Los resultados fueron del estudio AVX-201, del cual Project Inform hizo un reporte anteriormente (</info/42/02.shtml>). El AVX-201 comparó la apricitabina con el Epivir (lamivudina, 3TC) en personas con el VIH que posee la mutación M184V, la cual es asociada con la resistencia al Epivir y el Emtriva (emtricitabina).

En la primera fase del estudio en personas con regímenes de Epivir fallando se les asignó al azar a seguir en Epivir o cambiarse a apricitabina. Después de 21 días todos se cambiaron a un régimen de respaldo compuesto de los mejores medicamentos contra el VIH disponibles. Los resultados de esta segunda fase fueron presentados en la CROI.

Después de 24 semanas hubo una tendencia a mejores resultados para las personas que tomaron la apricitabina, pero la diferencia no fue significativa. Los autores especularon que la potencia de los regímenes de respaldo y el número reducido de personas en el estudio hicieron que la diferencia fuera demasiado pequeña para considerarse significativa. Hubo otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento entre las personas que tomaron apricitabina en lugar de las que tomaron Epivir. Esto no es sorprendente ya que todas las personas del estudio tenían experiencia tomando Epivir.

El curso de desarrollo para la apricitabina no está claro. Muchas personas han desarrollado resistencia bien sea al Epivir o al Emtriva, de manera que se necesita una opción viable para ellos. Avexa, el fabricante de la apricitabina, deberá demostrar que su medicamento es potente y bien tolerado en ensayos a gran escala antes de que podamos saber si ésta es la opción.

GlaxoSmithKline y Shianogi presentaron información acerca de la resistencia a un potencial inhibidor de la integrasa, llamado S/GSK364735. Desafortunadamente este medicamento parece tener patrones de resistencia similares a tanto el Isentress (raltegravir) como al elvitegravir de Gilead. Sin embargo, se espera que el desarrollo de este medicamento continúe su curso.

Además de otros enfoques más tradicionales a la terapia del VIH, hay un gran interés en ensayar los medicamentos antiinflamatorios en cuanto a su actividad contra el VIH. Un medicamento llamado Aprepitant el cual fue aprobado para el uso contra las náuseas provocadas por la quimioterapia contra el cáncer, fue probado contra una amplia gama de tipos del VIH. Los investigadores encontraron actividad potente contra el VIH, con poca evidencia de daño a las células.

El hecho de que este medicamento ya está aprobado para las personas con cáncer hace que sea más fácil estudiarlo en las personas con VIH, ya que hay suficiente información sobre su uso en humanos para asumir que es seguro. Aunque se requiere mucho más estudio para saber si este puede ser un enfoque eficaz contra el VIH, la estrategia de examinar medicamentos aprobados contra el VIH, debe examinarse más a fondo.

Pensamientos finales

En comparación con las últimas dos reuniones, en la CROI 2008 no hubo mucho por lo cual estar verdaderamente entusiasmados acerca de los medicamentos experimentales contra el VIH. Aunque se sabía que iba a disminuir por un tiempo el reciente flujo de nuevos e importantes medicamentos, continúan estudiándose nuevos medicamentos potencialmente importantes. Aunque algunos ven el armamento actual contra el VIH y piensan que puede ser suficiente, esto no está del todo claro. Aunque muchos de los medicamentos aprobados recientemente han funcionado bastante bien en las pruebas clínicas, la historia completa la contará su uso a largo plazo en el mundo real. Nuevos y mejores medicamentos — probablemente muchos de ellos — todavía son necesarios. Project Inform continúa su labor para asegurar que estos compuestos sean estudiados y, cuando sea el caso, desarrollados.

Actualización de la CROI 2008 sobre las infecciones y condiciones relacionados del VIH

por Alan McCord, Manager of Treatment Information

Este año en la CROI, muchos estudios trataron sobre una variedad de infecciones y afecciones relacionadas con el VIH, como la tuberculosis, el herpes y la hepatitis. Algunos revelaron modestos avances, otros presentaron información instructiva, mientras que otros más nos ofrecieron un mejor entendimiento sobre cómo el tratamiento de algunas infecciones puede afectar la terapia del VIH. Por otro lado, algunos estudios reportaron posibles avances en las herramientas de diagnóstico que podrían ayudarnos a manejar de manera más eficaz estas infecciones y mejorar así las vidas de las personas que viven con el VIH.

Nueva información sobre la sensibilidad al abacavir

Una afección seria llamada *reacción de hipersensibilidad* (HRS, por sus siglas en inglés) puede ocurrirle a entre el 5 y el 8% de las personas que toman el medicamento contra el VIH Ziagen (abacavir). [El abacavir también se encuentra en las tabletas combinadas de dosis fija Trizivir (AZT + 3TC + abacavir) y Epzicom (3TC + abacavir).] Los síntomas pueden aparecer entre las 2 y las 6 semanas después de tomar la pastilla. Estos incluyen fiebre, dolores de cabeza, malestar estomacal, cansancio, dolor de garganta, tos y dificultad para respirar. Por lo general suelen empeorar con el tiempo y pueden llegar a poner la vida en peligro, especialmente si la persona suspende y luego vuelve a tomar el abacavir.

Encontrar una manera de predecir quién tendrá una mayor probabilidad de desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir tendría el potencial de reducir grandemente la tasa a la que se presenta esta afección. Los investigadores encontraron que las personas con el par de genes llamados HLA-B* 5701 son más propensos a desarrollar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. La prueba de HLA fue desarrollada hace varios años para detectar su presencia en las personas que comenzaban a tomar un régimen con abacavir. Dos estudios en la CROI reportaron nueva información acerca de la reacción de hipersensibilidad al abacavir.

Estudio 1

El primer estudio observó el uso de otro gen llamado HCP5-SNP, el cual es asociado con el HLA para predecir la reacción de hipersensibilidad. Los investigadores hicieron seguimiento a 108 personas del Swiss HIV Cohort Study que habían suspendido el Ziagen debido a una posible reacción. También se incluyó una muestra al azar de otras 259 personas que ya tenían sus resultados de la prueba de HLA. El estudio hizo pruebas para detectar tanto el HLA como el HCP5 y luego comparó los resultados.

El estudio demostró que todos los portadores del HLA también eran portadores del NCP5. Solo un 1% de los que no portaban el HLA sí eran portadores del NCP5. Por consiguiente, el uso del NCP5-SNP coincidió con todos los que tenían el HLA y estuvo ausente en un 99% de los que no tenían el HLA. El uso del HCP5 puede llevar al desarrollo de una prueba de detección más sencilla y más económica para las personas con VIH.

Estudio 2

Varios estudios han mostrado que el HLA-B*5701 está muy asociado con la reacción de hipersensibilidad al abacavir. Sin embargo, este no ha definido cuáles personas sí pueden tomar el abacavir de manera segura. El segundo estudio trató de identificar los genes que pudieran predecir quienes podrían tolerar el abacavir.

Esta investigación le hizo seguimiento a 95 voluntarios con reacción de hipersensibilidad al abacavir de tres estudios distintos, 40 de los cuales no habían experimentado los síntomas. El estudio midió el gen HLA y varios marcadores genéticos relacionados al metabolismo del abacavir con el fin de predecir la probabilidad de una reacción de hipersensibilidad. Aunque se encontró que una de las variaciones genéticas podría tener una posible relación con la reacción de hipersensibilidad, los autores concluyeron que la relación observada no era lo suficientemente fuerte para merecer una investigación más a fondo.

Aunque la prueba de HLA, y quizás ahora la de NCP5, son buenos marcadores para predecir la reacción de hipersensibilidad al abacavir, no los son para predecir cuáles personas habrán de desarrollar la afección. Las personas que comienzan a tomar abacavir, aunque sean negativas al HLA o al NCP5, deberían de todas maneras estar atentas a cualquier síntoma dentro de la primera semana de tomar el medicamento y reportarlos a su médico tan pronto como les sea posible. En otras palabras, la prueba genética para la reacción de hipersensibilidad debe añadirse, y no reemplazar, a la vigilancia clínica.

La pérdida de hueso es todavía un problema para las personas que toman medicamentos contra el VIH

A medida que con el tiempo las personas con VIH toman terapias, una creciente lista de afecciones ha venido tomando importancia, incluyendo los problemas de los huesos. Las investigaciones para examinar la relación entre el VIH y los problemas de los huesos continúan, incluyendo la pérdida de densidad ósea (*osteopenia*), la pérdida de hueso (*osteoporosis*), y la muerte del tejido óseo (*osteonecrosis*). Varios estudios han reportado sus hallazgos en la CROI 2008. Aunque llevaron a observaciones generales, no se ha encontrado la(s) causa(s) exacta(s) de la mayor tasa de pérdida de hueso en las personas con VIH.

Un estudio observó dos regímenes diferentes: Kaletra (lopinavir + ritonavir) o Sustiva (efavirenz) tomados con Combivir (Retrovir/zidovudina + Epivir/lamivudina) por 24 a 48 semanas. Las personas luego fueron cambiadas a una monoterapia con Kaletra hasta completar 96 semanas. Los resultados mostraron que la pérdida de densidad ósea ocurrió a una tasa aproximadamente igual, sugiriendo que la pérdida de hueso ocurre independientemente de los medicamentos utilizados contra el VIH.

Un segundo estudio confirmó estos resultados. Un subestudio del Hippocampe-ANRS 121 le hizo el seguimiento a 71 personas durante un período de 48 semanas, haciendo chequeos de la densidad ósea de la cadera y la columna vertebral. Se utilizaron tres regímenes que incluían tres clases diferentes de medicamentos contra el VIH. Los resultados mostraron que en todos los tres grupos la densidad ósea se presentó a más o menos la misma tasa, lo que sugiere una vez más que el VIH, o los medicamentos contra el VIH, contribuyen a la pérdida de densidad ósea en las personas bajo terapia.

Otros estudios mostraron los mismos tipos de riesgos de pérdida de hueso que las personas VIH negativas tales como, la edad avanzada, la baja masa corporal, un bajo nivel de actividad y una mala nutrición. Los factores de riesgo exclusivos para las personas con VIH incluyen los recuentos bajos de células CD4+, una edad más joven que las personas VIH negativas, y los niveles bajos de testosterona que suelen encontrarse en los hombres VIH positivos.

Casi 2 de cada 3 personas con VIH mostraron signos de osteopenia. Cerca de 1 en 5 tuvo osteoporosis. No se han establecido normas de cuidado, tales como la frecuencia con la que se debe medir la densidad ósea. Así que se necesitan más estudios para encontrar las razones de la pérdida de hueso en las personas con VIH, y si éstas constituyen o no una inquietud de salud.

Los cambios en el estilo de vida y otras estrategias que han demostrado prevenir la pérdida de hueso en las mujeres en la posmenopausia también pueden ser utilizados en las personas con VIH. Esto incluye mantener la actividad y obtener suficiente calcio y vitamina D de la alimentación o por medio de suplementos. Otros cambios en el estilo de vida incluyen dejar de fumar, beber menos alcohol y cafeína, y hablar con el médico acerca de los medicamentos que afectan la pérdida de hueso.

Instructiva información acerca del herpes genital y el VIH

Varios estudios muestran que tener herpes genital (virus del herpes simple-2 o VHS-2) aumenta la posibilidad de adquirir el VIH por 2 ó 3 veces. El VIH tiene una mayor posibilidad de ser transmitido si hay presente una úlcera genital, y el VHS-2 es la infección sexual más común que causa úlceras genitales. Una buena cantidad de investigaciones han evaluado la relación entre el VIH y el VHS-2. Varios estudios reportaron información instructiva en la CROI.

El estudio HTPN 039 hizo seguimiento a más de 3,000 personas y observó si el uso del aciclovir oral para controlar el herpes genital reduciría la transmisión sexual del VIH. Al comienzo del estudio, todos tuvieron resultados negativos al VIH y 26% de las mujeres y 12% de los hombres tuvieron resultados positivos al herpes genital. Los participantes tomaron dos veces al día o bien 400mg de aciclovir o un placebo. Desafortunadamente, los resultados mostraron que tomar aciclovir para controlar el herpes genital no redujo el riesgo de infección con el VIH. Un estudio más pequeño reportó resultados similares el año pasado.

Un segundo estudio observó cómo interactúan el VIH y el VHS-2. Los investigadores infectaron tejidos humanos con ambos virus en el laboratorio y examinaron sus efectos. El VHS-2 fácilmente se replicó en el tejido mientras que el VIH ayudó en el proceso. El VHS-2 también obstaculizó la producción de la proteína celular CCR5, la cual utiliza el VIH para ingresar a las células. Algunos piensan que el VIH R5 es menos agresivo que el VIH que utiliza otra proteína, llamada CXCR4 (X4). Estas interacciones pueden afectar el curso de la enfermedad del VIH en una persona.

Puesto que vivir con ambos virus es común en muchas personas con VIH, la manera como interactúan y hasta qué punto, constituyen una gran inquietud. Estos estudios no solo muestran cómo el tener el VHS-2 puede afectar la prevención del VIH, sino que muestran que tener ambos virus podría afectar el curso de la enfermedad del VIH. Estos resultados resaltan la importancia de que las personas con VIH discutan todos los asuntos relacionados con su salud con sus proveedores de atención médica.

Cuando menos, estos instructivos resultados pueden llevar a otras investigaciones, incluyendo medicamentos con un aumento en la dosis de aciclovir o una combinación de ellos. Cuando más, pueden llevar al desarrollo de una vacuna eficaz contra el herpes.

EL VPH y el cáncer de cuello uterino

En la CROI, dos estudios reportaron acerca del tipo de VPH (virus del papiloma humano) que se encuentra en las mujeres VIH positivas y negativas en el África. El primer estudio hizo el seguimiento a 119 mujeres embarazadas VIH positivas e identificó 27 tipos de VPH distintos entre 72 de las mujeres. Más de la mitad de las mujeres tenían varios tipos de alto riesgo de cáncer: VPH 58 y 66. Menos de 1 en 5 mujeres tenían los tipos más comunes de riesgo de cáncer, el 16 o el 18.

En el segundo estudio, a 200 mujeres se les hizo las pruebas del VPH y el VIH. Casi 2 en 3 mujeres tenían el VPH y 1 en 5 mujeres tenía el VIH. Los tipos más comunes de VPH de alto riesgo encontrados fueron el 16, el 53, el 70 y el 81. Las mujeres con VIH tenían más probabilidades de tener otros tipos de VPH, incluyendo tanto los tipos de alto riesgo como los de bajo riesgo, que las mujeres VIH negativas. También tenían un mayor número y una gama más amplia de tipos. No causó sorpresa que las mujeres VIH positivas tenían mayores probabilidades de obtener un resultado anormal en la prueba de Papanicolaou.

Lo que los resultados de estos estudios muestran es que las mujeres que viven con el VIH pueden ser propensas a una gama más amplia de tipos de VPH que las mujeres VIH negativas. Aunque las vacunas actuales ofrecen protección contra algunos tipos de VPH, quizás se necesiten nuevas vacunas para proteger mejor a las mujeres con VIH.

¿Qué es el VPH?

Existen más de 100 tipos del virus del papiloma humano (VPH), y más de 40 pueden ser fácilmente transmitidos a través del contacto genital en hombres y mujeres. La mayoría no produce síntomas o problemas de salud, mientras que otros pueden causar cáncer de cuello uterino. Aunque las verrugas genitales pueden cambiar de forma y tamaño, éstas no suelen convertirse en cáncer.

Solo una vacuna contra el VPH, llamada Gardasil, se encuentra aprobada actualmente. Ésta protege contra dos de los tipos más comunes que causan hasta un 70% del cáncer de cuello uterino: el VPH 16 y el 18. También protege contra dos tipos que causan hasta el 90% de las verrugas genitales: el VPH 6 y el 11. La vacuna Gardasil se recomienda para niñas entre los 11 y los 12 años ya que casi 3 de cada 4 nuevas infecciones en los Estados Unidos ocurren en mujeres entre los 15 y los 24 años. Sin embargo, cualquier mujer está en riesgo a través de una vida sexual activa.

Otra vacuna, Cervarix, está siendo estudiada actualmente en casi 30,000 mujeres alrededor del mundo. Esta vacuna protege contra el VPH 16, 18, 31 y 45, que son las cuatro causas más comunes de cáncer de cuello uterino.

El VPH afecta a cerca de 20 millones de hombres y mujeres en los Estados Unidos. Fuera de abstenerse de las relaciones sexuales, la mejor manera de prevenir la infección del VPH en una mujer es poniéndose la vacuna, aunque ésta no protegerá a todas las mujeres que se la pongan. Actualmente hay en estudio una vacuna contra el VPH para hombres.

Los medicamentos contra el VIH que penetran el sistema nervioso central ayudan a controlar la LMP

La LMP, o *leucoencefalopatía multifocal progresiva*, es una afección rara del cerebro causada por el virus JC. Antes de la llegada de la terapia potente contra el VIH, un diagnóstico de la enfermedad LMP por lo general terminaba en la muerte a los pocos meses. La única terapia para tratarla, que es un medicamento tóxico llamado citosina arabinosida el cual se administra directamente en el cerebro por medio de una derivación (shunt), ha mostrado, si acaso, beneficios marginales. Ya no se utiliza rutinariamente, aunque algunos opinan que deberían investigarse maneras distintas de administrarse.

A medida que más medicamentos contra el VIH se han ido desarrollando durante la era de las HAART (medicamentos antiretrovirales de alta potencia), la LMP se diagnostica con menos frecuencia, y cuando ha sido diagnosticada, la tasa de supervivencia ha sido mejor. Esto es debido a la terapia potente contra el VIH que refuerza al sistema inmunológico, el cual a su vez mantiene bajo control la LMP.

Se cree que una proteína del VIH llamada “Tat” ayuda a crear más virus JC en el sistema nervioso central. En la CROI, un estudio observó cuáles medicamentos contra el VIH penetran al sistema nervioso central. Los resultados mostraron que algunos de los medicamentos contra el VIH controlan la enfermedad LMP mejor que otros debido a su capacidad de penetrar al sistema nervioso central.

Los medicamentos con alta penetración del sistema nervioso central son:

- Crixivan (indinavir) con o sin Norvir
- Emtriva (emtricitabina, FTC)
- Kaletra (lopinavir + ritonavir)
- Rescriptor (delavirdina)
- Viramune (nevirapina)
- Retrovir (zidovudina, AZT)
- Ziagen (abacavir)

Los medicamentos contra el VIH con moderada penetración son:

- Agenerase (amprenavir) + Norvir
- Epivir (lamivudina, 3TC)
- Lexiva (fosamprenavir) + Norvir
- Prezista (darunavir) + Norvir
- Reyataz (atazanavir) + Norvir
- Sustiva (efavirenz)
- Zerit (stavudina, d4T)

Los medicamentos con poca penetración son:

- Agenerase (amprenavir)
- Aptivus (tipranavir) + Norvir
- Fuzeon (enfuvirtide, T20)
- Hivid (zalcitabine, ddC)
- Invirase (saquinavir) con o sin Norvir
- Norvir (ritonavir)
- Videx (didanosine, dDI)
- Viracept (nelfinavir)
- Viread (tenofovir)

Lo que esto significa es que cuando se afronta un diagnóstico de LMP, usar los medicamentos contra el VIH que mejor penetran el sistema nervioso central lleva a una mejor supervivencia para el individuo. Constituir o cambiarse a un régimen que incluya estos medicamentos contra el VIH puede ser muy útil en mejorar la salud y la vida de las personas que afrontan la LMP.

Actualización sobre la tuberculosis

Algunas personas que viven con el VIH se encuentran después de iniciar la terapia por primera vez con una afección indeseable llamada *síndrome de inmunorreconstitución inflamatoria* (IRIS, por sus siglas en inglés). Una reacción similar también puede resultar después de iniciar los medicamentos contra el VIH

a medida que el sistema inmunológico reacciona a una infección ya presente — como la tuberculosis (TB) — como si ésta fuera nueva. Cuando la terapia contra el VIH responde a la TB de esta manera, la afección se denomina TB-IRIS. Cerca de uno de cada tres casos de IRIS se debe posiblemente a la TB.

Ni el IRIS ni el TB-IRIS son bien entendidos, y los proveedores de atención médica carecen de una definición clara de los mismos. Esta área de la investigación está solo ahora comenzando a clarificar lo que significa TB-IRIS para las personas con VIH y sus proveedores de atención médica. Lo que no se entiende bien es quién está más propenso a experimentar la TB-IRIS y qué pruebas de laboratorio podrían usarse para predecir esta afección, entre otras. Obtener estas respuestas ayudará a diagnosticar, prevenir y tratar mejor la TB-IRIS en las personas con VIH.

Un estudio presentado en la CROI examinó varios marcadores con respecto a su habilidad de predecir quién iría a desarrollar, o no, la TB-IRIS: el IL-12 y suero del IL-2, entre otros. Los resultados reportados sobre 51 adultos con TB en Tailandia con recuento promedio de células CD4 de 37 antes de iniciar la terapia del VIH. Todos tenían un diagnóstico de distintos tipos de tuberculosis en los pulmones (*pulmonar*), o fuera de los pulmones (*extrapulmonar*), y en todo el organismo (*diseminada*). Después de iniciar la terapia del VIH, 11 desarrollaron TB-IRIS dentro de los 14 días siguientes en promedio.

Desafortunadamente, estos marcadores del estudio no mostraron diferencias entre los dos grupos que pudieran ser usadas para manejar mejor la enfermedad de la tuberculosis. Aunque esto pareciera una falla, los resultados ayudarán a dirigir a los investigadores a considerar otros marcados para sus estudios. Uno de tales estudios está observando ahora otros marcadores, tales como las células T regulatorias, las células T efectoras y los monocitos/macrófagos. Lo que se espera de estos resultados es lo mismo: encontrar manera de diagnosticar, predecir y tratar posibles casos de TB-IRIS.

La CROI también suministró algunas actualizaciones sobre nuevos medicamentos en estudio para tratar la TB. Para una cobertura más completa sobre los medicamentos en desarrollo para la TB, lea el artículo *El creciente renacimiento en los estudios de medicamentos contra la TB*.

Actualización sobre la hepatitis B

Un estudio en la CROI reportó los resultados sobre cómo la hepatitis B (VHB) afecta con el tiempo la terapia contra el VIH. Estas áreas incluyeron niveles del VIH, recuentos de CD4, y mortandad relacionada o no con el SIDA. Los investigadores utilizaron un estudio MAC cohort e hicieron seguimiento a 822 hombres con VHB que tomaban terapia contra el VIH a largo plazo. Los resultados mostraron que con el tiempo el VHB no altera dos de los marcadores de la terapia del VIH: los recuentos de CD4 y los niveles del VIH. Sin embargo, hubo un mayor número de muertes relacionadas con problemas del hígado en quienes tenían VHB crónica, así como de las no relacionadas con el SIDA en los que tuvieron resultados positivos al HBcAb, un marcador de la enfermedad del VHB. Estos resultados son similares a los que se reportaron en un estudio sudafricano. Después de 72 semanas de terapia contra el VIH en 539 personas, no se encontraron evidencias de que el VHB afectara la respuesta al tratamiento contra el VIH.

Dos genotipos del VHB — A y D — son los que más comúnmente se encuentran en las personas con VHB sola y VHB/VIH juntas. Un estudio observó cómo ambos afectan el uso del Eпивir (lamivudina, 3TC), un medicamento que se utiliza tanto para tratar la enfermedad del VIH como la del VHB. El estudio hizo seguimiento a 68 personas con VHB que tomaban Eпивir durante un promedio de 41 meses. Los resultados mostraron que el tipo de VHB influía notablemente en las distintas mutaciones asociadas con la resistencia al Eпивir. No se sabe cómo vaya esto a afectar la resistencia a otros medicamentos contra el VHB.

Actualización sobre la hepatitis C

Tratar la enfermedad de la hepatitis C (VHC) en las personas con VIH puede ser difícil. Actualmente, no existen normas de cuidado sobre cuándo iniciar la terapia contra el VHC en dichos individuos. Es la creencia general que el tratamiento del VHC debe iniciarse cuando las funciones hepáticas comiencen a mostrarse anormales de manera consistente. Sin embargo, información más reciente muestra que tratar tempranamente la infección aguda de la infección del VHC produce mejores resultados. Cerca de 2 de cada 3 personas que toman una terapia eficaz contra el VHC mantienen bajo control su VHC aguda, mientras que solo 1 de cada 3 con VHC crónica son capaces de controlar su enfermedad. Varios estudios en la CROI refuerzan este concepto, además de ofrecer otra información sobre el manejo de las enfermedades del VHC y el VIH.

En un estudio muy pequeño, los investigadores examinaron los efectos de las células CD4 específicas al VHC en la co-infección con el VIH. Tres personas que estaban infectadas simultáneamente con ambos virus fueron tratadas contra ambos a comienzos de la co-infección y luego se les hizo seguimiento y comparaciones con un grupo de control. Los resultados mostraron que tratar ambas infecciones tempranamente en la etapa aguda ayudó a producir y mantener células CD4 específicas a la infección del VHC, las que a su vez ayudaron a controlar la enfermedad del VHC.

Un estudio más grande de 150 hombres VIH positivos con infección aguda del VHC mostró los mismos resultados. Un total de 111 iniciaron la terapia del VHC: 14 con interferón pegilado y 97 con interferón pegilado + ribavirin. El tratamiento se inició dentro de los seis primeros meses de la infección de VHC y duró de 23 a 46 semanas. Dos de tres mantuvieron control de su infección de VHC y no se notó ninguna diferencia entre los distintos tipos de VHC encontrados en el estudio.

Las personas que viven con enfermedades crónicas como el VHC y el VIH tienen un mayor riesgo de enfermedades del corazón. El estudio FRAM observó el uso de un marcador llamado proteína C-reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) para predecir el riesgo de enfermedades del corazón en las personas infectadas tanto con el VHC como con el VIH. Después de analizar a 1,135 voluntarios VIH positivos, la infección del VIH sola mostró mayores niveles de CRP en los hombres pero no en las mujeres. Para las personas co-infectadas, los niveles más bajos de CRP aparecieron tanto en los hombres como en las mujeres. Esta información plantea el interrogante de si el CRP podrá predecir de manera diferente las enfermedades del corazón en las personas con VIH y VIH/VHC. Con más estudios, este marcador puede desarrollarse para diagnosticar y ayudar a prevenir las enfermedades del corazón. Un resultado similar fue encontrado en un estudio de 19,424 veteranos co-infectados quienes tenían estadísticamente un considerablemente mayor número de ataques al corazón debidos a la enfermedad del VHC.

Los beneficios a largo plazo del uso de la terapia contra el VHC en las personas con hepatitis C crónica han sido bien establecidos, incluyendo un menor riesgo de progreso de la insuficiencia hepática y consecuentemente la muerte. Sin embargo, estos beneficios en las personas con VHC y VIH simultáneamente no han sido estudiados. El grupo de estudio GESIDA 3603 examinó los efectos a largo plazo del uso de interferón + ribavirin para tratar la enfermedad del VHC crónica. Los voluntarios por lo general tenían un buen control de su VIH y todos fueron tratados con alguna forma de interferón + ribavirin. En general, 1 de cada 3 personas mantuvieron un buen control de su VHC, aunque esto dependía del tipo de VHC. Quienes tenían los tipos 1 y 4 (14%) tenían menor control de su VHC mientras que los que tenían los tipos 2 y 3 (46%) tenían mejor control. Varios estudios han mostrado que los tipos 1 y 4 son más difíciles de tratar.

Varios estudios de observación han sugerido que las madres que tienen tanto el VHC como el VIH tienen un mayor riesgo de transmitir el VHC a sus bebés. En un estudio español, se hizo seguimiento a 631 mujeres embarazadas, de las cuales cerca de 2 de cada 5 tenían ambas infecciones. Los resultados mostraron que no se transmitió ningún caso de VHC/VIH, mientras que hubo siete casos de transmisión del VHC. Esta tasa es inferior a lo que había sido reportado anteriormente.

Un estudio italiano examinó la tasa de “enfermedades que determinan el SIDA” en 6,285 personas VIH positivas con la infección de VHB o VHC. Las enfermedades estudiadas fueron linfomas no hodkinianos y cánceres de cuello uterino. Del total de voluntarios, el 38% tenía VHC y el 5% VHB. Los resultados mostraron que quienes vivían con el VIH y el VHB o VHC tenían un riesgo más alto de una de las enfermedades que determinan el SIDA, especialmente si se había diagnosticado cirrosis. Sin embargo, estos mismos individuos no tuvieron un riesgo más alto de otras enfermedades que determinan el SIDA como el herpes o la TB.

Hepatitis D

En general, la hepatitis constituye una gran preocupación para las personas que viven con el VIH. Muchos viven con infecciones de VHB y/o VHC crónicas, lo que puede empeorar la salud del hígado y desafiar los regímenes de tratamiento. Otro virus de la hepatitis, la hepatitis D (VHD), puede complicar aún más las cosas cuando está presente con el VHB o VHB/VHC.

El VHD debe utilizar partes del VHB para vivir y reproducirse, específicamente el antígeno superficial de la hepatitis B, HBsAg. Un estudio reportó que el uso del HBsAg es una mejor manera de manejar la enfermedad del VHD. Un pequeño estudio hizo seguimiento a 16 personas con VHD crónica después de iniciar la terapia contra el VIH con, o bien Eпивir (lamivudina, 3TC), Viread (tenofovir) o Emtriba (emtricitabina). Se encontró una relación significativa entre los niveles de VHD y HBsAg. Diez de los voluntarios mostraron una disminución de los dos niveles simultáneamente. Para los otros seis, no se encontró ningún cambio significativo a pesar de un tratamiento eficaz del VHB. El estudio concluyó que revisar los niveles de HBsAg puede ser útil para el manejo de la enfermedad del VHD en algunas personas.

La creciente renacimiento de los medicamentos contra la tuberculosis

por Alan McCord, Manager of Treatment Information

Cerca de un tercio de la población mundial está infectada con la micobacteria de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis* o TB). Cada año, cerca de 9 millones desarrollan la enfermedad activa y cerca de 2 millones mueren a causa de ella. Globalmente, también es la principal causa de muerte en las personas con VIH. Con el paso de los años, la TB ha desarrollado resistencia a varios de los medicamentos antibacterianos utilizados para curarla. Mundialmente, el personal a cargo de la salud está buscando desesperadamente respuestas al tener que afrontar ahora cepas de la TB con resistencia a múltiples medicamentos (MDR, por sus siglas en inglés) o con resistencia extensiva a los medicamentos (XDR, por sus siglas en inglés).

El tratamiento de la TB estándar en las personas que viven con el VIH es difícil, sin mencionar el tratamiento de la MDR-TB. Quienes tienen una tuberculosis activa deben tomar hasta 4 medicamentos (rifampin, isoniazid, etambutol y pirazinamida) y el tratamiento dura 6 meses, a menudo con efectos secundarios que interfieren con el tratamiento de la enfermedad del VIH. Muchos no terminan el curso del tratamiento. En ciertos casos, a las personas se les da medicamentos bajo la supervisión de un proveedor de atención médica, lo que se llama terapia de observación directa, la cual puede afectar el estilo de vida de una persona y puede no ser posible en algunas comunidades.

En los países de escasos recursos, el tratamiento adecuado de la TB constituye un reto, puesto que las infraestructuras de atención médica no existen o no son suficientes. Varias localidades no tienen el personal médico para tratar y observar a cada persona; algunos afrontan una mala adherencia (cumplimiento del tratamiento) lo que resulta en una mayor resistencia a la TB; y otros más, simplemente no tienen los suficientes medicamentos.

Estas, entre otras razones, han despertado el interés mundial por desarrollar nuevos medicamentos para la TB, así como el uso de los antibióticos de manera más eficaz. Los medicamentos contra la TB actuales datan desde los años 60. A continuación presentamos información esperanzadora acerca de los medicamentos contra la TB en estudio. El objetivo principal de desarrollar estos medicamentos — y los horarios para tomarlos — es poder ofrecer un curso de tratamiento que sea más corto, mejorar la adherencia, lograr menos interacciones con los medicamentos contra el VIH, y si es posible, reducir las dosis o el número de pastillas.

Rifapentina

Este medicamento fue aprobado originalmente en 1998 para tratar la TB, pero se encontró que era menos eficaz que el rifampin a la dosis que se estudió en ese entonces. Se abandonó su uso para la TB, aunque es ampliamente utilizado como antibiótico. Actualmente, la rifapentina está siendo estudiada en ratones a una dosis más alta y más frecuente. Hasta ahora, los resultados han sido muy alentadores.

Un estudio comparó el régimen de tres medicamentos contra la TB aprobados (rifampin, isoniazid y pirazinamida) con un régimen con rifapentina (en lugar de rifampin) y moxifloxacina (en lugar de isoniazid). Después de dos meses, el régimen con rifapentina mostró tejido pulmonar sin TB mientras que el régimen estándar seguía mostrando TB. Después de tres meses de tratamiento, los ratones en rifapentina no mostraron señales de una recaída de la TB. Los ratones en el régimen estándar necesitaron seis meses de tratamiento para prevenir una recaída. La rifapentina pareció bien tolerada.

Tomará un mayor número de estudios en humanos para ver si se presentan resultados similares. Según estos resultados, la rifapentina todavía puede ser potente administrada tres veces a la semana en lugar de diariamente, o administrada con otros medicamentos como isoniazid en vez de moxifloxacina. Hasta ahora, el uso de la rifapentina muestra gran promesa al potencialmente reducir a la mitad el tiempo que la persona estaría en terapia. Los estudios de fase II para evaluar su seguridad y eficacia deberán empezar a mediados del 2008.

Moxifloxacina

Este antibiótico se encuentra en un estudio de fase III a gran escala. Ya está aprobado para tratar otros trastornos pulmonares. Las investigaciones esperan mostrar que como parte de un régimen de cuatro medicamentos, el moxifloxacina reducirá el tiempo de tratamiento de seis meses a cuatro meses o menos.

El moxifloxacina afecta a la TB de diferente manera que otros medicamentos similares de primera línea. Tampoco interactúa con la proteína hepática P450, la cual se utiliza para descomponer muchos de los medicamentos del VIH, lo que resulta en una menor interacción entre los medicamentos y menos efectos secundarios.

Un estudio en curso, llamado REMoxTB utilizará el tratamiento estándar con cuatro medicamentos durante seis meses en comparación con un régimen también de cuatro medicamentos con moxifloxacina en vez de etambutol o isoniazid. Los resultados serán interesantes.

Gatifloxacina

Este antibiótico se utiliza para tratar varias infecciones bacterianas y ha mostrado tener una actividad bastante buena contra la TB, tanto en el laboratorio como en ratones. Se cree que el gatifloxacina no funciona bien con los medicamentos del VIH. Los estudios actuales en ratones están comparando varios regímenes de gatifloxacina con el régimen actual contra la TB. La esperanza es que el gatifloxacina pueda reducir el régimen estándar de seis meses a cuatro meses o menos.

Un estudio comparó los dos regímenes de gatifloxacina con isoniazid. El segundo régimen (100mg/kg de gatifloxacina + 10mg/kg de rifampin) fue más eficaz que el rifampin + isoniazid después de 12 semanas. Aunque no se encontró TB en el tejido pulmonar, el régimen no logró una cura duradera, lo que quiere decir que era probable una recaída. Otro estudio comparó gatifloxacina + etionamida con o sin pirazin-

amida. Después de 12 semanas de terapia, el régimen con los tres medicamentos produjo una cura duradera, sin recaídas durante las siguientes 8 semanas.

El rol que desempeña el gatifloxacina en el tratamiento de la TB no está bien definido en estos estudios. Parece que el medicamento funciona contra la TB activa pero no contra la latente. Esto puede limitar su utilidad en el mejoramiento de los regímenes de tratamiento contra la TB, aunque podría ofrecer una alternativa a la TB resistente a los medicamentos como el isoniazid o el rifampin. Se requieren más estudios para ver qué puesto puede ocupar el gatifloxacina en la terapia contra la TB.

TMC-207

Los estudios sobre este nuevo medicamento han mostrado que posee muchas cualidades deseables para tratar la TB. Estas incluyen potencia contra cepas de la TB sensibles al medicamento y resistentes; ninguna resistencia cruzada con otros medicamentos contra la TB; potencia tanto contra la TB activa como la latente; una larga permanencia — lo que hace posible una dosis semanal, recortando el curso del tratamiento quizás a la mitad; y una baja probabilidad de interacciones, lo que es importante para quienes toman medicamentos contra el VIH.

El estudio en ratones ha mostrado que el TMC-207 no es solo potente por sí solo sino particularmente con otros medicamentos contra la TB. En los regímenes combinados, el TMC-207 fue eficaz dentro el primer mes mientras que el tratamiento estándar lo fue durante los primeros dos meses.

Un estudio irlandés reclutó a 60 personas para examinar tres dosis diferentes de TMC-207 en comparación con dos otros regímenes, uno con isoniazid y otro con rifampin. La seguridad y eficacia de 25mg, 100mg y 400mg de TMC-207 una vez al día, serán evaluados durante 7 días en personas que nunca antes han tomado medicamentos contra la TB. Los resultados serán muy interesantes.

PA-824

Este nuevo antibiótico se encuentra en estudios de fase II en Sudáfrica. Su novedoso mecanismo se muestra promisorio para tratar tanto la TB sensible a los medicamentos como la resistente, al igual que tanto la TB activa como la latente. Parece ser más potente que el isoniazid y el rifampin. Los investigadores esperan acortar significativamente el régimen estándar de seis meses a 3 meses o menos, aunque todavía no hay la información que dé apoyo a esto.

Los estudios iniciales sobre el PA-824 en voluntarios sanos mostraron que es bien tolerado. No parece afectar a la proteína hepática P450, lo que reduce las posibles interacciones con medicamentos contra el VIH. Un estudio en curso está evaluando su potencia a corto plazo al darles a los voluntarios PA-824 solamente o el régimen estándar de 4 medicamentos durante 14 días. Si el medicamento muestra ser potente, pasará a ser evaluado por su seguridad y eficacia.

OPC-67683

Este nuevo antibiótico está siendo desarrollado por investigadores japoneses, aunque todavía no se sabe mucho de él. Lo que ha sido reportado hasta ahora es que el OPC-67683 previene que la TB se multiplique en el laboratorio o en los ratones. Ha mostrado ser altamente eficaz contra la TB y también ha sido capaz de combatir las cepas de TB resistentes a los medicamentos.

El OPC-67683 se utilizó en conjunto con medicamentos aprobados contra la TB (isoniazid y rifampin) y mostró una respuesta más rápida que el régimen estándar de cuatro medicamentos. Hasta ahora, el compuesto no ha afectado la proteína P450, lo que es una buena noticia para las personas VIH positivas. Si prueba ser eficaz en estudios sobre humanos, es probable que el OPC-67683 sea tomado en conjunto con otros medicamentos para prevenir la resistencia, al igual que todos los otros medicamentos que vienen en proceso.

SQ109

Los estudios iniciales de laboratorio muestran que este prometedor nuevo antibiótico contribuye una buena potencia cuando se combina con los medicamentos de primera línea contra la TB, isoniazid y rifampin. También mostró ser potente contra la TB resistente al rifampin. Sin embargo, no fue eficaz cuando se combinó con los otros medicamentos estándar, etambutol y pirazinamida.

Un estudio en ratones comparó el SQ109 con el isoniazid y el etambutol. Los resultados mostraron que el SQ109 es tan potente como el isoniazid y superior al etambutol. Otro estudio en animales mostró aproximadamente los mismos resultados cuando se usa el isoniazid y el rifampin con SQ109 en lugar de etambutol, con o sin pirazinamida. Después de 8 semanas, el régimen con SQ109 mostró significativamente menores niveles de TB en el tejido pulmonar. Hay más estudios en curso.

Macrólidos y cetólidos

A finales de los 90, las investigaciones sembraron grandes esperanzas en el uso de estos tipos de antibióticos para tratar la TB. Ejemplos comunes de antibióticos macrólidos son el azitromicin, el claritromicin y el eritromicin. Aunque los resultados de laboratorio han mostrado alguna actividad contra la TB, ninguno de los macrólidos candidatos ha probado ser más eficaz que los medicamentos isoniazid y rifampin. Hay otros estudios en curso para crear un macrólido que tenga un mayor control sobre la TB.

Otro tipo de antibióticos llamados cetólidos también se han sugerido para tratar la TB puesto que son similares a los macrólidos. Actualmente son utilizados para tratar las infecciones respiratorias que son resistentes a los macrólidos. Hasta ahora, los estudios iniciales no han sido favorables en encontrar que sean potentes contra la TB.

Pyrrole LL-3858

Una compañía india está investigando este compuesto por su posible actividad contra la TB. Hasta ahora no se ha dado información al público sobre los resultados.

Comentario

El renacimiento de los estudios sobre medicamentos contra la TB muestra un gran potencial para hacer estos regímenes más cortos, más eficaces y con menos efectos secundarios. Por ejemplo, para las personas que viven con el VIH que también tienen TB, se requieren medicamentos que no interactúen con sus regímenes. Muchos de estos medicamentos se muestran promisorios para ellos.

Aunque hoy en día la epidemia mundial de tuberculosis necesita nuevas soluciones de medicamentos, la rapidez con la que es probable que se apruebe alguno de ellos es hasta 2010 ó 2011. El proceso de investigación es difícil para la TB. Los estudios clínicos en humanos deben comparar los nuevos medicamentos a la terapia que existe actualmente. Puesto que el curso actual de tratamiento es de seis meses y el período para revisar si ha habido una recaída es de otros dos años, los estudios de la TB toman tiempo en completarse.

Aunque en los Estados Unidos no existe una gran preocupación acerca del MDR-TB, los regímenes mejorados beneficiarán a todas las personas, especialmente a quienes se encuentran en países sin una infraestructura de atención médica necesaria para combatir de lleno la enfermedad. Aunque estas investigaciones son promisorias, todavía se necesita mucho más estudio, especialmente en personas con VIH y otras co-infecciones tales como hepatitis C.

La nanotecnología llega al VIH

por Martin Delaney, Founder

Uno de los reportes más interesantes de la conferencia CROI 2008 describió la administración de nuevos tipos de medicamentos utilizando la nanotecnología. Aunque los científicos han estado experimentando con esta propuesta durante ya hace varios años, las presentaciones de la CROI mostraron que esta tecnología está mucho más cerca de lo que anteriormente se creía. La nanotecnología ofrece la posibilidad de tratamientos tomados una sola vez cada pocas semanas, o aun una vez cada dos meses. Esto introducirá un paradigma totalmente diferente en el tratamiento del VIH, el cual hará que hasta los regímenes actuales de “una pastilla, una vez al día” parezcan primitivos e imprácticos. Los científicos exploraron esta estrategia utilizando varios de los medicamentos utilizados actualmente. Sin embargo, existen varios obstáculos a superar antes de que cualquiera pueda ordenar un nanomedicamento en su farmacia local.

El término “nano” se ha convertido en parte del lenguaje en muchas áreas de la ciencia, incluyendo la biología y el desarrollo de fármacos. Ingresó a la conciencia colectiva más que todo a través de la ciencia ficción, asociado con hordas de diminutos robots que o bien ayudaban o destruían a la raza humana. En el mundo real, suele utilizarse para las cosas que son diminutas. “Nano” es simplemente un término que expresa una medida, algo así como la partícula “centi” en la palabra “centímetro” (la centésima parte de un metro). En términos más simples, “nano” quiere decir la billonésima parte de alguna medida. Los científicos han demostrado la capacidad de producir mecanismos diminutos pero funcionales y procesos que operan a la escala “nano”, incluyendo la administración de medicamentos.

Tibotec, quien ya ha introducido al mercado dos medicamentos contra el VIH durante el último año, reveló una fascinante propuesta. Ellos poseen un tercer medicamento, rivilpirina (TMC-278), el cual en este momento se mueve rápidamente por los trámites de aprobación de la FDA. Fue este tercer medicamento con el que ellos probaron su nueva tecnología. La rivilpirina es un no nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés), de la misma clase que el Sustiva (efavirenz) y el Intelence (etravirina).

En los experimentos, ellos combinaron el medicamento con nanocristales, creando una “nanosolución” la cual pone en suspensión el medicamento en la sangre y particularmente en los ganglios linfáticos. El medicamento contra el VIH va siendo liberado muy lentamente a medida que la solución se descompone durante un período de muchos meses, a la vez que mantiene los niveles adecuados en sangre. Hasta ahora, el medicamento en esta solución se ha administrado a 48 voluntarios VIH negativos, así que sus propiedades antivirales aún no han sido evaluadas. Actualmente hay proyectados varios estudios.

Es demasiado pronto para imaginar los beneficios potenciales de esta propuesta. En lugar de una dieta de pastillas diarias que son procesadas por medio del sistema digestivo, el paciente simplemente recibiría una inyección, similar a la vacuna contra la gripe, una vez cada varios meses, o con tan poca frecuencia como dos veces al año.

Aunque el experimento de Tibotec utilizó solo un medicamento contra el VIH, no hay motivos por los que dicha tecnología no pueda administrar varios medicamentos simultáneamente. De hecho, los estudios de laboratorio ya lo están haciendo. En otro experimento, los investigadores de la Universidad de Creighton en Omaha, Nebraska, combinaron Kaletra (lopinavir + ritonavir) con efavirenz en nanopartículas que luego ensayaron en estudios de laboratorio. Los resultados mostraron que las nanopartículas podían ofrecer una liberación sostenida en una sola dosis de los tres medicamentos durante por lo menos dos semanas. La liberación en períodos de tiempo más prolongados puede ser completamente posible.

Otros experimentos han sido reportados recientemente utilizando la nanotecnología como mecanismo de liberación de los inhibidores de entrada CCR5. Parece que existe un gran interés en explotar diferentes formas de la nanotecnología durante la siguiente oleada de terapias simplificadas para el VIH y otras enfermedades.

Una inquietud importante con esta propuesta es lo que podría suceder si la persona tiene una seria reacción alérgica al medicamento que es administrado de esta manera. Con la mayoría de los medicamentos, el daño que hacen las reacciones alérgicas comienza a disminuir tan pronto como la persona deja de tomar el medicamento. Pero cuando el medicamento está siendo administrado por medio de la nanotecnología, este permanece en el torrente sanguíneo durante semanas o aun meses. Sin embargo, esto no se cree que sea un mayor obstáculo. Se requiere que el fabricante desarrolle alguna forma de “antídoto de acción rápida” que destruya o bloquee la actividad del nanomedicamento. Tal antídoto ya se está desarrollando para la rilpivarina, y es seguro asumir que a cualquier compañía que utilice esta tecnología se le requerirá que haga esto.

Es asombroso observar qué tan lejos ha llegado la tecnología de los medicamentos contra el VIH durante los últimos 12 años o algo así. Cuando la terapia verdaderamente eficaz estuvo disponible en 1996, solía requerir un gran número de pastillas que eran difíciles de tragar y que debían tomarse hasta tres veces al día, a menudo con una gran cantidad de agua, y con o sin alimentos. Para el año 2005 ya teníamos regímenes de una sola pastilla al día. Ahora, tan solo unos pocos años después, estamos a punto de presenciar la posibilidad de tratamientos que pueden tomarse con tan poca frecuencia como dos veces al año. Los adelantos como la nanotecnología son de por sí alentadores. La velocidad con la que la tecnología está avanzando nos lleva a preguntarnos, ¿estará tan lejos una verdadera cura?

Vea algunos de los más actualizada publicaciones de Project Inform, disponible al www.projectinform.org.

Los análisis de sangre: Dos pruebas comunes

La salud de los huesos y el enfermedad del VIH

La temporada de la gripe cuando se vive con el VIH

Neuropatía periférica

Un hígado sano

Regístrese para recibir notificaciones mensuales de correo electrónico a (en inglés):

www.projectinform.org/signup.shtml

o, e-mail Project Inform a:

web@projectinform.org