

## La Conferencia Europea sobre SIDA (EACS) genera ilusión sobre la terapia contra el VIH

Por Kristen Kresge

Por su localización única, la 9ª Conferencia Europea sobre SIDA celebrada en Varsovia, Polonia, se ha distinguido de cualquier otra Conferencia sobre VIH/SIDA celebrada este año. El Dr. Andrzej Horban — copresidente de la Conferencia y director del Hospital de Enfermedades Infecciosas de Varsovia — emitió sus comentarios de apertura y dio la bienvenida a los delegados de todo el mundo a la primera Conferencia sobre SIDA celebrada en Europa del Este.

Esta región europea ha experimentado una extensión de la epidemia del VIH/SIDA en los últimos años. En países como Rusia y Ucrania, el VIH se ha cebado con rapidez entre los jóvenes usuarios de drogas intravenosas. Ucrania, vecina oriental de Polonia, tiene la prevalencia más alta de VIH entre adultos de toda Europa, un sorprendente 1% comparado con países más grandes como Francia, que tiene una prevalencia de sólo 0,4%. Los países de Europa del Este, junto con Asia Central, están experimentando el crecimiento más rápido de la epidemia en todo el mundo, haciendo de Varsovia un lugar apropiado para que los investigadores se reúnan y debatan sobre las últimas investigaciones sobre VIH.

Incluso más significativo es el hecho de que Polonia albergó el encuentro en vísperas de su entrada en la

Unión Europea. Mucho antes de la Conferencia de Tailandia, la EACS fomentó el encuentro entre este y oeste en suelo europeo. Las ideas y tendencias en tratamiento y control de la infección por VIH se convirtieron en el foco, y la conferencia tuvo éxito en ocasiones al cuestionar algunos de los dogmas básicos de la terapia y atrajo algunas ideas curiosas a la vanguardia del debate.

### Más no siempre es mejor

Podríamos decir que ha sido un año duro para Trizivir. La combinación de tres análogos de nucleósido (zidovudina [AZT], lamivudina [3TC], y abacavir) en una única

1

La Conferencia Europea sobre SIDA (EACS) genera ilusión sobre la terapia contra el VIH

Los nuevos fármacos no fueron precisamente la principal atracción de la última EACS de octubre. Descubre cómo esta conferencia arrojó luz a nuevas formas de tratar el VIH con fármacos ya aprobados.

4

Panorama incierto en el tratamiento de la hepatitis C

La coinfección con hepatitis C y VIH se ha generalizado, pero ¿cuáles son las opciones eficaces para su tratamiento?

6

La hepatitis, centro de atención en Varsovia

Nuevos datos de la cohorte EuroSIDA revelan que las hepatitis B y C están afectando a las personas VIH positivas a un ritmo alarmante. Conoce los detalles sobre la investigación presentados en la EACS.

tableta es una opción sencilla y atractiva para aquellos médicos que pretenden evitar los efectos secundarios debidos a la combinación de fármacos de diferentes clases y es la única manera de que algunos pacientes accedan a tomar medicación. Pero el papel de Trizivir como tratamiento único contra el VIH ha sido seriamente cuestionado. A principios de este año, el estudio ACTG 5095, que comparaba Trizivir solo frente a Trizivir en combinación con el potente no nucleósido efavirenz (Sustiva), mostró que la adición de efavirenz era mucho más eficaz que Trizivir solo. Pocas personas que tomaban Trizivir solo fueron capaces de suprimir el virus y en este grupo fracasó la terapia más pronto que en los participantes que también tomaron efavirenz. El doble de personas que tomaban Trizivir solo tuvieron carga viral detectable en los ocho meses siguientes al inicio de la terapia.

Estos resultados llevaron a los Institutos Nacionales de Salud (NIH, en sus siglas en inglés), patrocinadores del estudio, a interrumpir el brazo de Trizivir solo. Poco después de que los informes iniciales de este estudio atrajeran la atención, otro estudio que incluía un régimen con triple nucleósido alcanzó un final similar. En octubre, Gilead Sciences (fabricante de tenofovir) anunció altos índices de fracaso de un régimen triple con didanosina (ddI), 3TC, y tenofovir. En un ensayo patrocinado por Gilead de 24 semanas, 24 personas no pretratadas recibieron esta combinación de fármacos y en el 91% de casos hubo fracaso; es decir, no se dieron reducciones significativas en la carga viral en la semana 12. Gilead remitió una carta a los médicos recomendando que tenofovir, en combinación con ddI y 3TC solo, no se utilizara en pacientes con VIH.

Un informe adicional aparecido en EACS sólo hizo que añadir preguntas sobre el papel de Trizivir en el tratamiento contra el VIH. El Dr. Schlomo Staszewski, de la Universidad Goethe de Frankfurt, presentó los resultados preliminares del estudio QUAD (*abstract F1/1*), que comparaba Trizivir con Combivir cuando se tomaban ambos con un inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir. El objetivo de este estudio consistía en comparar un régimen de tres fármacos con Combivir (AZT y 3TC) y saquinavir potenciado frente a un régimen de cuatro fármacos con Trizivir y saquinavir potenciado. Al potenciar saquinavir con pequeñas cantidades de ritonavir, el nivel de saquinavir en el organismo aumenta y el fármaco se vuelve más potente.


El estudio QUAD incluye a 59 personas que no habían estado expuestas con anterioridad a tratamiento antirretroviral, pero que tenían carga viral alta (una media de 300.000 copias/mL) y bajo recuento de CD4 (entre 22 y 31 células/mm<sup>3</sup>) al inicio del estudio.

Después de 24 semanas, ambos grupos habían tenido un progreso similar, experimentando descensos de la carga viral y ascenso del recuento de CD4. En cada grupo, el 60% de voluntarios tenía carga viral indetectable. No se produjeron diferencias significativas de ningún tipo entre los brazos de Trizivir y Combivir. Staszewski llegó a la conclusión de que no había ningún beneficio en el uso de cuatro fármacos en lugar de tres, lo cual le llevó a preguntarse la validez de Trizivir, ya que no puede ser utilizado solo y no es mejor que Combivir cuando éste último se utiliza en combinación con otro fármaco.

El Dr. Myrto Astriti, Hospital Pitié-Salpêtrière de París, cuyo *abstract* oral siguió al de Staszewski, intentó responder a esta pregunta. Hablando en defensa de Trizivir, Astriti presentó un estudio retrospectivo de 120 pacientes que tomaron Trizivir como tratamiento inicial (*abstract F1/2*). Al inicio del tratamiento, los voluntarios tenían una carga viral media aproximada de 83.000 copias/mL. Al cabo de dos años tomando sólo Trizivir, el 58% de los participantes tenía carga viral por debajo de 200 copias/mL. Sólo un 15% de las personas evaluadas se consideraron en fracaso y según los informes, la mayoría de estas personas no había tomado su tratamiento según prescripción. Los datos de Astriti advirtieron contra la prisa en juzgar la eficacia de Trizivir. “El 50% de los pacientes seguía teniendo buenos resultados tras dos años de tratamiento”, aseguró Astriti. “Esto es algo que no deberíamos olvidar nunca”.

## Pero, ¿con un fármaco basta?

Mientras que continúan existiendo dudas sobre Trizivir, los resultados de las investigaciones siguen apoyando el valor de Kaletra, un inhibidor de la proteasa que poten-



“La mejor  
terapia  
es la ausencia  
de terapia”.

cia lopinavir con ritonavir. En un estudio que comparaba Kaletra una vez al día con tenofovir y emtricitabina (FTC), el Dr. Daniel Podzamczar del Hospital de Bellvitge de Barcelona informó de la inexistencia de diferencias entre dosis a las 24 semanas (*abstract* F1/3). De los 190 voluntarios, 115 recibieron 800 mg de lopinavir con 200 mg de ritonavir, u ocho píldoras una vez al día. El resto recibieron 400 mg y 100 mg respectivamente, o cuatro píldoras dos veces al día. A los seis meses, el 57% mostró carga viral indetectable en ambos grupos. El índice de episodios adversos fue superior en el grupo con dosis única, debido a los altos índices de concentración del fármaco en sangre. Pero el nivel de adhesión fue menor en el grupo con dos dosis diarias.

El significado de este estudio va más allá de Kaletra. Estos fueron los primeros resultados clínicos para la combinación de tenofovir y FTC a dosis fija de Gilead. Además de Kaletra, los voluntarios de este estudio recibieron la doble combinación de ITIN que Gilead está desarrollando en estos momentos en forma de píldora única. Se espera que esta combinación constituya una buena competencia para Combivir y otra mucho más esperada combinación de abacavir y 3TC. Aunque el duo tenofovir/FTC será el último en salir al mercado, también será el único disponible en una píldora única al día.

Algunos investigadores continúan centrándose en regímenes más sencillos, como combinaciones de dosis fija. Continúa aumentando el interés por Kaletra como posible terapia única para personas reacias a tomar regímenes más complejos pero deseosas de aceptar una medicación. El Dr. Joe Gathe presentó una sesión de póster en la ICCAC (Conferencia Interciencias sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia) a principios de este otoño en el que aportaba resultados de un pequeño grupo de pacientes atendidos en su clínica privada que sólo tomaban Kaletra con buenos resultados (véase el número de diciembre 2003 de *Treatment Insider*: "Miscelánea de datos sobre la ICAAC"). La EACS ofreció nuevos datos sobre monoterapia con Kaletra en forma de una presentación oral titulada "Lopinavir/r como única terapia contra la infección por VIH".

La presentación del Dr. Gerald Pierone, del Centro de Investigación y Tratamiento del SIDA, de la Treasure Coast de Florida, se centró en un análisis retrospectivo de 15 personas que habían recibido Kaletra en monoterapia durante al menos ocho semanas en su clínica (*abstract* F1/5). En esta pequeña cohorte, 13 personas siguieron recibiendo Kaletra como su única terapia durante un periodo medio de 68 semanas (el rango fue de 39 a 104 semanas). De hecho, 12 de las 15 personas, el 80%, tuvo carga viral inferior a 400

copias/mL. La mayoría de este grupo (10 de 12) tenía menos de 75 copias/mL.

Disponemos de datos sobre resistencia de los tres pacientes cuyas cargas virales no cayeron por debajo de las 400 copias/mL. Una persona tenía la mutación L63C, mientras que las otras dos tenían las mutaciones L63A y V771. Se supo que una persona que había desarrollado dos mutaciones tuvo problemas de adhesión a la medicación, aunque todavía no hay evidencia de resistencias en el grupo que tuvo éxito tomando sólo Kaletra durante un periodo de dos años.

Aunque el Dr. Pierone se muestra entusiasta respecto a estos datos, alerta contra la posibilidad de hacer presunciones sobre el uso de Kaletra en monoterapia. "Debemos tener cuidado a la hora de extraer conclusiones a partir de pequeños estudios retrospectivos con sólo 15 participantes. Necesitamos estudios amplios, prospectivos con 100 o 200 personas", aseguró Pierone.

Y consigue lo que quiere. Abbott, la compañía fabricante del fármaco está poniendo en marcha un amplio estudio sobre la monoterapia con Kaletra. Este estudio intentará explorar el enfoque denominado inducción/mantenimiento para el uso de Kaletra. Los voluntarios empezarán tomando Combivir y Kaletra, y una vez hayan conseguido una supresión viral suficiente (menos de 50 copias/mL durante tres meses consecutivos), se les retirará Combivir y quedarán sólo con Kaletra. Si en algún momento presentan fracaso con la monoterapia con Kaletra, se añadirá otro fármaco para mantener la supresión de la carga viral.

Este estudio está diseñado para hacer el seguimiento de los voluntarios durante 96 semanas e incluirá a 150 personas de diversos centros de todo el mundo. El grupo de monoterapia con Kaletra será comparado con un grupo control diferente que tomará Combivir y efavirenz, una terapia de combinación que excluye inhibidores de la proteasa durante la duración del estudio. Abbott está muy animada por los recientes resultados y espera que este amplio ensayo obtenga las mismas conclusiones, pero se muestran cautos con sus recomendaciones.

"Los resultados sobre monoterapia de Gathe y Pierone son muy prometedores. Tenemos ahora un protocolo y estamos intentando incluir centros a escala mundial. Nos sentimos animados respecto a las oportunidades de éxito, pero por ningún motivo estaría de acuerdo con un método clínico de rebajas", aseguró Scott Brun, jefe del proyecto global de desarrollo antirretroviral de Abbott Laboratories.

El riesgo de usar sólo Kaletra es el posible desarrollo de resistencia. Según Mike Youle, clínico del

Hospital Royal Free de Londres, sería “muy poco sabio” tomar en consideración esta estrategia, con los datos limitados de los que disponemos. Advierte sobre la posibilidad de que el VIH desarrolle resistencias a Kaletra mucho más despacio que a otros fármacos, pero que a pesar de todo es posible que se produzcan. Los voluntarios que toman Kaletra en monoterapia necesitan, por tanto, ser controlados con atención por si aparecieran signos de fracaso virológico, para que no desarrollen resistencias a toda la clase de inhibidores de la proteasa.

Pero si hay un fármaco que pudiera ser utilizado en monoterapia, ese sería Kaletra, según Youle. Para desarrollar resistencias a Kaletra, el VIH debe sufrir varias mutaciones ya que opone una barrera muy alta para que el virus la atraviese, lo cual no ocurre con todos los antirretrovirales. Una única mutación puede conferir resistencia a efavirenz, con lo que el virus se vuelve resistente a toda la familia de nucleósidos.

“En nuestros ensayos clínicos no hemos observado resistencia a Kaletra. Esto no quiere decir que no la haya”, aseguró Brun de Abbott. “No es algo que uno

desea hacer sin más, a menos que se tenga un buen conocimiento del fármaco”, añadió, refiriéndose al ensayo con monoterapia.

Abbott confía en su conocimiento de Kaletra tras la presentación de los resultados a largo plazo del fármaco en 100 voluntarios no pretratados. En un póster de EACS (*abstract* 7.3/16), Abbott informó de que tras cinco años, el 64% de las personas que tomaron Kaletra junto con estavudina (d4T) y 3TC tuvieron carga viral indetectable. Tras 252 semanas de seguimiento en personas cuya carga viral rebotó con Kaletra, no se observó ninguna resistencia a los inhibidores de la proteasa.

Continuando en el camino de simplificación del tratamiento contra la infección por VIH, la 9ª EACS destacó no sólo las nuevas combinaciones de fármacos sino también la inversión de una ideología que ha existido desde la introducción de TARGA. Los médicos están intentando ahora utilizar menos fármacos en lugar de añadir más a los regímenes existentes. “La mejor terapia es una terapia reducida o la ausencia de terapia”, dijo el Dr. José Gatell, del Hospital Clínico de Barcelona.

---

## Panorama incierto en el tratamiento de la hepatitis C

Por Daniel Raymond

El campo de la terapia de la hepatitis C ha recibido un bienvenido empujón con la llegada de dos nuevas variedades del fármaco interferón alfa (el Peg-Intron de Schering-Plough y el Pegasys de Roche). Un proceso llamado pegilación ha permitido que los fármacos inyectables pudieran ser usados una vez a la semana, en lugar de las tres inyecciones semanales que requiere el interferón estándar. Además, cuando se combina con ribavirina, los fabricantes de los interferones pegilados consiguieron tasas de éxito superiores al 50% en el mantenimiento sostenido de niveles indetectables de la carga viral del VHC (virus de la hepatitis C), lo que equivale a una probable cura. Los materiales promocionales anunciaban “el poder de la pegilación”.

Pero la experiencia clínica acumulada y los informes recientes de la reunión anual de la Asociación Médica para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD, en sus siglas en inglés) han hecho que se pase del optimismo a una valoración más serena de los límites y realidades de la terapia. Especialmente molestas han resultado las cuestiones relacionadas con la eficacia del tratamiento en personas con VIH y en

afroamericanos; con la aparición de efectos secundarios tales como anemia y depresión; y el manejo de casos de personas con historiales de abuso de sustancias.

La coinfección con VHC se ha convertido en un tema cada vez más preocupante para las personas que viven con VIH. David Nunes, de la Universidad de Boston, ha presentado resultados de un estudio actualmente en curso acerca del impacto de la coinfección con VIH sobre la hepatitis C (*abstract* 602). Los datos mostraron un mayor avance en la enfermedad hepática y más muertes relacionadas con problemas hepáticos en personas con VIH al compararlas con aquellas infectadas únicamente con el VHC. Entre 167 individuos coinfectados a los que se les hizo un seguimiento durante un año como mínimo, ocho de catorce muertes se debieron a la enfermedad hepática. Sólo se produjo una muerte por enfermedad hepática entre las 111 personas infectadas únicamente con el VHC.

Estos descubrimientos concuerdan con los aparecidos en otros estudios en los últimos años, que documentan una aceleración de la enfermedad hepática en aquellas personas coinfectadas. Dado que en la era de la

terapia antirretroviral están muriendo más personas por enfermedad hepática, se ha convertido en algo prioritario encontrar un tratamiento eficaz para las personas coinfectadas. Pero los análisis preliminares de tres grandes estudios sobre el tratamiento con interferón pegilado/ribavirina en personas con VIH no han sido alentadores. La medida clave del éxito del tratamiento es una respuesta virológica sostenida, definida como una carga viral de VHC indetectable seis meses después de terminar la terapia. Dado que muchos pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento experimentaron más adelante un rebote viral, las tasas de respuesta virológica sostenida son invariablemente más bajas que las tasas de respuesta registradas a la mitad y al final de la terapia. Los resultados a la semana 24 del estudio 5071 del Grupo de Ensayo Clínico de Adultos con VIH, presentado en 2002, indicaron que los 66 participantes tratados con Peg-Intron/ribavirina mostraban una tasa de respuesta del 44% a mitad del curso del tratamiento. Pero los expertos predicen que esto se traducirá en una respuesta sostenida en torno al 30%. Incluso a falta de los resultados finales, resulta cada vez más claro que las personas coinfectadas presentarán respuestas sostenidas menores que las personas infectadas únicamente con VHC.

Los datos a la semana 48 del ensayo francés RIBAVIC mostraron una tasa de respuesta al final del tratamiento tan sólo del 37% en los voluntarios tratados con Peg-Intron y ribavirina. El RIBAVIC tuvo una alta tasa de abandonos, sólo 89 de los 206 participantes completaron el curso de este tratamiento, y un 23% experimentó efectos adversos significativos. Al igual que el A5071, es muy probable que una proporción incluso más baja de pacientes coinfectados en el RIBAVIC presentará respuestas sostenidas, debido en parte a las mayores tasas de abandono y a que la terapia es más difícil de tolerar.

En los análisis finales de estos estudios constarán los datos del seguimiento de los participantes durante 24 semanas adicionales, tras la finalización de las 48 semanas de tratamiento. Los resultados de estos estudios y del APRICOT (un ensayo multicéntrico que evalúa Pegasys y ribavirina en participantes coinfectados) se esperan para la primavera de 2004. “La 11ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas tendrá mucha audiencia”, predice Mark Sulkowski del Centro de Hepatitis Viral Johns Hopkins.

## Las cifras de los tratamientos

Mientras tanto, la reunión de octubre de AASLD ofre-

ció una gran cantidad de datos sobre monoinfección con el VHC que templó el optimismo previo sobre el tratamiento. Un gran estudio multicéntrico, conducido por la Administración de Veteranos (VA, en sus siglas en inglés) ilustra algunos de los actuales dilemas que se les presentan a las personas con infección crónica por VHC. Edmund Bini del Centro Médico VA en Nueva York evaluó a 4.364 veteranos con VHC, el 7% de los cuales también tenía infección por VIH (*abstract* 603). Usando las directrices de tratamiento para el VHC de la VA, sólo el 25% fueron admitidos para el tratamiento, basándose en criterios clínicos y excluyendo los casos de abuso de sustancias, enfermedades psiquiátricas, y otras condiciones médicas. Aproximadamente la mitad de aquellos a los que se les ofreció el tratamiento declinaron el ofrecimiento, amparándose en los efectos secundarios y el deseo de esperar la aparición de opciones de tratamiento más eficaces.

Norbert Bräu del Centro Médico VA del Bronx presentó los resultados de otro estudio en el que 813 veteranos mostraron peores respuestas al interferón estándar y ribavirina que las personas de anteriores ensayos en fase III (*abstract* 1009). Más de la mitad de los pacientes detuvieron su tratamiento prematuramente, y la tasa de respuesta virológica sostenida fue sólo del 17%. Los afroamericanos presentaron las tasas de respuesta más bajas, un decepcionante 7%.

Por lo general, los afroamericanos muestran respuestas más pobres del tratamiento del VHC. Lennox Jeffers del Centro Médico VA de Miami presentó datos sobre 78 afroamericanos y 26 caucasianos que tomaron Pegasys y ribavirina durante 48 semanas (*abstract* 71). Todos tenían el genotipo 1, la cepa de VHC considerada más difícil de tratar (las personas con VHC de genotipo 2 o 3 requieren únicamente 24 semanas de tratamiento). Sólo el 26% de los afroamericanos presentó respuestas sostenidas, frente al 39% de los caucasianos.

Los participantes afroamericanos fueron más propensos a tener cargas virales de VHC pretratamiento más altas (lo que está asociado a una respuesta más pobre de la terapia). De los participantes con cargas virales basales de VHC altas, sólo el 20% de los afroamericanos y el 25% de los caucasianos presentaron respuestas sostenidas. Sin embargo, William Cassidy, de la Universidad del Estado de Louisiana, informó de que una proporción de afroamericanos mayor que en el caso del estudio de Jeffers experimentó una mejora en la fibrosis hepática tras la terapia (25% frente al 6% de caucasianos) según un análisis de 69 personas que incluyó biopsias antes y 24 semanas después del tratamiento (*abstract* 307).

# La hepatitis, centro de atención en Varsovia

Por Kristen Kresge

La preocupación por la creciente prevalencia de la coinfección con VIH y hepatitis C fue evidente en la 9ª Conferencia Europea sobre el SIDA de Varsovia, Polonia. Investigadores del grupo EuroSIDA informaron de una alta tasa de coinfección con virus de la hepatitis C (VHC) tras un análisis de su cohorte, un gran grupo europeo de personas VIH positivas. La cohorte EuroSIDA realiza un seguimiento de 10.000 voluntarios en 26 países europeos y Argentina. Los datos de este grupo se presentaron durante varias sesiones plenarias de la Conferencia.

El doctor Jürgen Rockstroth, de la Universidad de Bonn en Alemania, habló sobre las cada vez mayores tasas de coinfección con el VHC (*abstract* F12/4). En un subgrupo de la cohorte EuroSIDA formado aproximadamente por 2.500 personas con datos disponibles sobre la serología del VHC, la tasa global de VHC positivos fue del 34%. Este dato es particularmente alarmante dado que la infección con el VHC aún está en aumento. Las cifras fueron incluso mayores en ciertos subgrupos geográficos del grupo de EuroSIDA, que está dividido en Europa Central, del Este, del Norte y del Sur. La coinfección con el VHC fue mayor en los países de la Europa del Este, donde la tasa llegó al 48%, debido con mucha

probabilidad al alto número de usuarios de drogas intravenosas (IV) en esta región. La forma más común de transmisión del VHC es a través de productos relacionados con la sangre y se transmite fácilmente al compartir jeringuillas. En el conjunto de esta cohorte, el 76% de los participantes que dieron positivo en la prueba del VHC eran usuarios de drogas intravenosas.

A pesar de que las personas coinfectadas tienen más probabilidad de desarrollar SIDA, o incluso morir, la coinfección no parece tener ningún impacto en la respuesta de los voluntarios al tratamiento del VIH con fármacos antirretrovirales de gran actividad. Los datos del EuroSIDA indicaron que las personas con VIH/VHC tenían la misma probabilidad de presentar niveles virales indetectables que las personas que sólo tenían VIH. Del mismo modo, la coinfección con el VHC no influyó en la ganancia de células CD4. Este punto arroja más luz a la controversia sobre el impacto del VHC en la terapia del VIH, ya que diversos estudios previos habían llegado a resultados contradictorios. Los autores de un estudio publicado sobre el VHC entre la cohorte Suiza VIH positiva informó que la coinfección estaba asociada a menores ganancias en los recuentos de células CD4 tras

Otros análisis del mismo estudio intentaron desenmarañar el origen de las diferencias. Charles Howell, de la Universidad de Maryland, observó las diferencias en las respuestas midiendo los cambios en los niveles de los genes estimulados por el interferón en los afroamericanos. No encontró una correlación general entre los niveles de expresión de los genes y la respuesta al tratamiento (*abstract* 190). Los Institutos Nacionales de Salud (NIH en sus siglas en inglés) están realizando un estudio con 400 personas, denominado VIRAHEP-C, para investigar por qué en los afroamericanos el tratamiento reponde de distinta manera que en los caucásianos, pero los resultados finales no estarán disponibles hasta 2006. Mientras tanto, Jeffers recomienda estudiar los efectos de tratar a los afroamericanos con dosis más altas de interferón.

Howell tampoco descubrió diferencias significativas en la adhesión a los regímenes entre los grupos, definida como la toma de al menos el 80% de la dosis original prescrita durante la duración del tratamiento (*abstract* 332). El ochenta y seis por ciento de los afroamericanos y el 89% de los caucásianos mantuvieron la adhesión al tratamiento, y un porcentaje de

aproximadamente el 80% en ambos grupos finalizó el curso completo de la terapia. Sin embargo, un mayor porcentaje de afroamericanos rebajó sus dosis de Pegasys (46% frente al 29% de los caucásianos), principalmente debido al desarrollo de neutropenia. Esto puede reflejar la media más baja de recuentos de neutrófilos en los afroamericanos. En este estudio, los afroamericanos tenían unos niveles iniciales de neutrófilos más bajos que disminuyeron más rápidamente durante el tratamiento en comparación con los de los caucásianos. En ambos grupos, una proporción similar (40%–46%) tuvo que ajustar la dosis de ribavirina, principalmente debido a anemia.

El manejo de la anemia también plantea importantes retos en el tratamiento del VHC. La anemia inducida por ribavirina, diagnosticada como una caída de los niveles de hemoglobina, es tratada normalmente mediante la reducción de la dosis, lo que potencialmente debilita la eficacia de la terapia. Algunos médicos usan eritropoyetina para tratar la anemia durante la terapia con ribavirina y mantienen la dosis completa de ribavirina, pero el impacto de este medicamento en el resultado del tratamiento no está

el inicio de la terapia antirretroviral. Pero el análisis de la cohorte EuroSIDA, que incluía un mayor número de voluntarios y era mayor el periodo de seguimiento, no encontró ningún efecto en el recuento de CD4 y quizá ponga fin al debate.

Aparte de la cohorte EuroSIDA, hubo también diversos informes en la EACS con respecto a un reciente aumento de la transmisión sexual del VHC por toda Europa. La escuela de pensamiento tradicional dice que el virus tiene más posibilidades de transmitirse a través de la sangre que del semen o los fluidos vaginales, pero según un *abstract* oral del Hospital de Chelsea y Westminster de Londres, la transmisión sexual está aumentando.

El doctor Brian Gazzard presentó los resultados de un estudio en un grupo de hombres VIH positivos de dicho centro londinense, que concluyó que en los últimos meses se ha producido un aumento del VHC, según los informes de sexo anal sin protección (*abstract* F12/3). En los 18 últimos meses, de 38 hombres que presentaron infección aguda por VHC, 15 fueron diagnosticados también con sífilis a lo largo del año previo. Muchos de esos voluntarios experimentaron una regresión espontánea del VHC y no requirieron fármacos antivirales para eliminar el virus. Dado que la transmisión del VHC entre hombres que tienen sexo con hombres ha aumentado de forma espectacular en 2002 y 2003 en toda Europa, los investi-

gadores se han mostrado preocupados por el hecho de que los hombres VIH positivos sigan teniendo más conductas de alto riesgo.

El doctor Stephane De Wit, del Hospital Universitario Saint-Pierre de Bruselas, centró la atención en el virus de la hepatitis B (VHB) y presentó datos sobre la prevalencia del VHB entre individuos VIH positivos de la cohorte EuroSIDA (*abstract* F9/3). Existe en Europa una epidemia mucho menor de coinfección VIH/VHB (sólo un 9% de los casi 6.000 pacientes en este subgrupo están coinfectados). Aun así, se ha descubierto que la coinfección con VHB produce una mayor tasa de mortalidad por problemas hepáticos en las personas con VIH. Al igual que con el VHC, este análisis ha mostrado que el VHB no tiene impacto en la respuesta individual a TARGA. Los voluntarios con VHB experimentaron las mismas disminuciones en la carga viral y ganancia en las células CD4 que aquellos que sólo tenían el VIH.

A los miembros de la cohorte EuroSIDA coinfectados tanto con VHB como con VHC se les seguirá practicando un seguimiento para evaluar el impacto de la hepatitis viral sobre el VIH. Desde la inclusión de los países de Europa del Este en la cohorte EuroSIDA, esta investigación se ha vuelto de extraordinaria importancia en el esfuerzo por monitorizar el rápido crecimiento de la epidemia en esta región del mundo.

claro. Lauren Senkbeil del Centro Médico Presbiteriano de Nueva York estudió a 50 personas tratadas con Peg-Intron y ribavirina; 16 de ellas necesitaron rebajar la dosis de ribavirina durante una media de 10 semanas (*abstract* 1213). A 14 de estos participantes se les suministró eritropoyetina, y todos excepto uno volvieron a la dosis original de ribavirina. Las tasas de respuesta sostenida fueron similares a las de aquellos que mantuvieron la dosis completa de ribavirina a lo largo de todo el curso de la terapia, lo que sugiere un beneficio de la eritropoyetina a la hora de tratar la anemia. Pero un número menor de personas que requirieron una dosis reducida de Peg-Intron presentó respuestas sostenidas, incluso cuando se les recetó un factor estimulante de la colonia de granulocitos a fin de volver a la dosis original de Peg-Intron.

## Noticias de depresión

Junto con la anemia, la depresión es un efecto secundario habitual en la terapia del VHC, y puede manifestarse por sí mismo como un síntoma de infección crónica con el VHC. La depresión es atribuida típicamente al

tratamiento con interferón, aunque algunas evidencias sugieren que la ribavirina quizás también tenga algo que ver. En diversos informes se documentan altas tasas de depresión antes y durante el tratamiento contra el VHC. Un estudio realizado por Jeffrey Markowitz y Elane Gutterman de Health Data Analytics (Análisis de datos sanitarios) con la participación de 1.500 pacientes de Medicaid en California mostró que en torno a la mitad de los diagnosticados con el VHC se les había prescrito antidepresivos (*abstract* 981). Es importante señalar que aproximadamente el 85% de estos pacientes fueron tratados por depresión antes de recibir el diagnóstico de hepatitis C. Este grupo también fue el que con más probabilidad recibió tratamiento con interferón a continuación del diagnóstico. Los autores plantean dos posibles escenarios: las personas proclives a la depresión quizás sean también proclives a la infección con el VHC, o el propio VHC contribuye a la depresión.

Aunque no un miembro del estudio del California Medicaid, otros sí han prestado atención a la probabilidad de tratar la depresión en las personas con el VHC. Paul Kwo, de la Escuela Universitaria de Medicina de

Indiana, examinó las potenciales diferencias o predisposiciones de los médicos como individuos a la hora de hacer las prescripciones, y ha relacionado el uso de antidepresivos y la experiencia clínica con el tratamiento del VHC (*abstract* 1225). Analizó datos de 792 personas que tomaron interferón estándar y ribavirina. Antes de iniciar el tratamiento, el 24% de los pacientes ya estaban tomando antidepresivos y una parte significativa de los restantes recibieron antidepresivos a lo largo del curso de la terapia. De los 84 investigadores incluidos en el estudio, aquellos que habían tratado previamente por VHC a 100 o más pacientes fueron los más predispuestos a prescribir antidepresivos durante la terapia.

La depresión puede ser un factor debilitante e incluso poner en riesgo la vida; en los estudios sobre tratamientos del VHC, se ha informado de un reducido, pero preocupante número de suicidios. La depresión puede también afectar a la adhesión al tratamiento, pero su impacto en la eficacia del tratamiento aún no es conocido. Charles Raison de la Universidad de Emory en Atlanta hizo un seguimiento a 102 personas que estaban en tratamiento contra el VHC y observó que los pacientes que experimentan más síntomas de depresión durante la terapia fueron los que tendieron a mostrar una menor respuesta sostenida al tratamiento (*abstract* 344). En contraste, otro estudio realizado por Jennifer Moos en el Presbiteriano de Nueva York con 55 voluntarios que recibieron una terapia de Peg-Intron/ribavirina descubrió una relación entre la respuesta al tratamiento y un aumento de la depresión (*abstract* 1206). Los autores especulan con la posibilidad de que la depresión relacionada con el tratamiento y la respuesta virológica puedan estar biológicamente interconectadas.

La depresión puede ser un problema especial en las personas coinfectadas con VIH, según sugiere Kenneth Sherman de la Universidad de Cincinnati. “Tenemos un estudio financiado por los NIH que investiga este tema. Intuyo que la depresión es más común cuando hay coinfección, pero los datos aún no han sido completamente analizados”, dijo Sherman.

El manejo de la depresión es un tema importante en el tratamiento del VHC en las personas que presentan un historial de uso de drogas inyectables, la mayoría de las cuales tienen infección con VHC. Las tasas de depresión y otros tipos de enfermedades mentales en este grupo pueden llegar hasta al 50%. Marcus Schaefer de la Universidad Humboldt de Berlín trató con interferón y ribavirina a 11 personas control sin historial previo de enfermedades psiquiátricas y a 25 pacientes en tratamiento con metadona (*abstract* 333). Dos semanas antes de iniciar el tratamiento, 14 participantes usuarios

de metadona empezaron a tomar el antidepresivo citalopram (Celexa). Mientras que la incidencia de los episodios depresivos más serios fue relativamente alta, y similar entre el grupo de control y el de los pacientes usuarios de metadona que no recibieron citalopram (55% y 64% respectivamente), sólo el 14% de los pacientes usuarios de metadona que tomaban citalopram experimentaron un episodio depresivo serio.

En otro estudio sobre metadona descrito por Stefan Mauss, del Centro para el VIH y Hepatogastroenterología en Dusseldorf, se compararon los resultados del tratamiento del VHC en 50 personas que estaban en mantenimiento con metadona y un grupo control de 50 personas sin historial de uso de drogas inyectables o metadona en los últimos cinco años o más (*abstract* 1218). Las tasas de respuesta sostenida de ambos grupos no difirieron significativamente (39% metadona frente a 54% control). Un número mayor de pacientes con metadona abandonó en los primeros dos meses de tratamiento (11 frente a 2 en el grupo control), pero el 50% de los que continuaron con la terapia más allá de ese tiempo presentaron respuestas sostenidas, comparadas con el 56% de los controles.

A pesar de las tasas de respuesta favorables y la tolerabilidad en los estudios piloto de la terapia contra el VHC para pacientes usuarios de metadona, muchas personas con historial de abuso de sustancias (especialmente usuarios de drogas en la actualidad) no reciben tratamiento para el VHC. Este tema constituyó el foco de atención de la reunión de noviembre, patrocinada por el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas y otras agencias federales. Los investigadores y profesionales de la salud presentaron datos y estrategias sobre el manejo del VHC en usuarios de drogas en la actualidad y en el pasado, poniendo énfasis en la baja incidencia de reinfección con el VHC tras un tratamiento exitoso, la relativamente buena adhesión al tratamiento, y el uso de antidepresivos para controlar los efectos secundarios psiquiátricos.

La reunión fue en parte una respuesta al historial de exclusión de usuarios de drogas de los tratamientos contra el VHC. Un consenso de 1997 auspiciado por los NIH recomendó que el tratamiento fuera suspendido hasta que las personas mantuvieran la abstinencia, respecto a las drogas y alcohol, durante al menos un año, fundamentalmente debido a consideraciones referentes a la adhesión y la reinfección debida al uso continuo de drogas inyectables. En 2002, esta recomendación fue revocada por un nuevo consenso, que recomendaba que los usuarios de drogas fueran evaluados caso por caso, pero los participantes en la reunión hicieron hincapié en

que la práctica clínica no se había adaptado a este cambio. “¿En qué otra enfermedad el grupo más sensible a la infección es el que menos probabilidad tiene de ser tratado?”, cuestionó Sharon Stancliff del Departamento de Salud y VIH del Estado de Nueva York.

Mientras tanto, el número de personas que siguen un tratamiento para el VHC permanece en cifras relativamente bajas, unas 100.000 personas al año, según los datos de las empresas farmacéuticas. Schering-Plough, el fabricante de Peg-Intron, ha visto mermada su cuota de mercado por la competencia de Pegasys de Roche, y probablemente verá aún más reducidos los beneficios tras el lanzamiento de un genérico de la ribavirina en los próximos meses. En respuesta, Schering anunció planes para un ensayo clínico con 2.880 personas, el estudio IDEAL, en el que se comparará el Peg-Intron con Pegasys cuando ambos son combinados con ribavirina en personas con VHC del genotipo 1. El estudio comparará también dosis altas y bajas de Peg-Intron, cumpliendo así un compromiso postcomercialización realizado tras la aprobación del fármaco por parte de la FDA.

## En búsqueda de los inhibidores de la proteasa

Independientemente del resultado del ensayo IDEAL, muchas personas con VHC pospondrán el tratamiento hasta que estén disponibles fármacos más eficaces y con menos problemas de tolerancia. Tales tratamientos pueden incluir los esperados inhibidores de la proteasa del VHC. A diferencia del interferón y la ribavirina, que actúan a través de la respuesta antiviral general y la inmunomodulación, este nuevo tipo de fármacos tiene como objetivo específico el VHC. Al igual que los inhibidores de la proteasa del VIH, éstos intentan bloquear la actuación de la enzima proteasa serina, que juega un papel crucial en la replicación del virus de la hepatitis C. “El concepto de inhibidores de la enzima proteasa serina del VHC es apasionante”, según Sulkowski, del Johns Hopkins.

Boehringer Ingelheim desarrolló el primer inhibidor de la proteasa del VHC que pasó a estudio en humanos, BILN 2061, e informó de que un curso de tratamiento de dos días podría reducir la carga viral del VHC entre 100 y 1.000 veces. La compañía ha hecho público la paralización de este estudio debido a las toxicidades observadas a altas dosis en animales, pero hay otros compuestos que están entrando en la fase de ensayos clínicos. Schering-Plough tiene un inhibidor de la proteasa del VHC que está entrando en la fase de estudios en humanos y Vertex Pharmaceutical iniciará los estudios de fase I de su

inhibidor de la proteasa, VX-950, a principios de 2004. Otros compuestos sobre los que se habló en la reunión de la AASLD están dirigidos a otros aspectos de la replicación del VHC.

Al menos inicialmente, es muy probable que los nuevos fármacos se añadan al interferón y a la ribavirina, dado que los investigadores consideran que el VHC podría volverse resistente con rapidez a los inhibidores de la proteasa usados de forma aislada. Incluso en el escenario más optimista, estos nuevos tratamientos no estarán disponibles en los hospitales hasta 2007 como muy pronto. De momento, los investigadores continúan trabajando en la optimización de los resultados de los tratamientos y el manejo de las toxicidades, mientras que las personas con hepatitis C crónica se enfrentan a difíciles decisiones sobre el tratamiento.

### Servicios de Información sobre Tratamiento

Gretchen Schmelz  
**Director y Editor del Programa**

Daniel Raymond  
**Editor Invitado**

Elizabeth Paukstis  
**Editora Ejecutiva**

Kristen Kresge  
**Redactora**

Olivia Weisser  
**Asistente Editorial**

Bernard Boey  
**Webmaster / Director de Arte**

Greg Dore  
Howard Grossman  
**Asesores Médicos**

**Grafismo / Diseño**  
Raoul Norman-Tenazas  
Yolande Hunter

**Traducción al español**  
Grupo de Trabajo sobre  
Tratamientos de VIH (gTt)  
Barcelona, Spain

**Traducción al francés**  
Haiti Medical, Rochester, NY

**Traducción al chino**  
President Translation  
Service Group International

©2004. Todos los derechos reservados.  
120 Wall Street, 13th Floor  
New York, NY 10005-3908  
Tel: 212-806-1600 • Fax 212-806-1601  
reporters@amfar.org