

La curación: Obtenemos lo que pedimos

Una gran parte de la historia del activismo sobre los tratamientos para el VIH/SIDA se ha originado en la petición de algo—alguna cosa—que pudiera cambiar el curso de la infección del VIH. En aquellos primeros días de la epidemia, las personas por lo general vivían solamente de seis meses a un año después de haber recibido el diagnóstico. Bajo este panorama tan desolador, la gente se conformaba con el desarrollo de los primeros medicamentos que habrían de prolongar la vida durante otros seis meses.

Aproximadamente una década después, con la llegada de los inhibidores de la proteasa y las terapias combinadas de tres medicamentos, los tratamientos aumentaban años a la duración de la vida. Pero pronto se empezó a rumorar acerca de la dificultad que presentaba tomar estas terapias—éste consta de seis pastillas al día, éste no se puede tomar con comidas, éste debe tomarse con alimentos, y estos nunca pueden tomarse al mismo tiempo. Los activistas del SIDA y las personas que viven con el VIH entonces exigieron terapias más simples y eso fue lo que obtuvimos—muchos regímenes de una sola dosis al día (en proceso), medicamentos con menos efectos secundarios y un menor número de pastillas para tomar. La mayoría de los regímenes ahora son mucho más fáciles de manejar.

Sin embargo, después de todos estos años, seguimos estando en un lugar menos que óptimo con respecto a las opciones de terapias contra el VIH. El desarrollo y la disponibilidad de estas terapias “inadecuadas” probablemente le han quitado presión a la urgencia de encontrar una curación. Aunque las terapias actuales son mucho mejores que las de hace una

década, cualquier cosa que no sea la curación es menos que óptima.

Hace una década existían tres medicamentos contra el VIH aprobados. Hoy en día existen más de 20, así como una serie de herramientas más sofisticadas para controlar la salud. Otros medicamentos vienen en camino, incluyendo una nueva clase denominada “inhibidores de entrada”, los cuales reseñamos en *PI Perspective 35*. También pronto tendremos estrategias contra el VIH completamente nuevas como la RNAi. Varios nuevos medicamentos han recibido aprobación recientemente. Se espera una serie de innovadoras herramientas de evaluación como el monitoreo terapéutico de la salud (ver *PI Perspective 33*). Las nociones que ahora hemos adquirido acerca de la interacción entre el VIH y el sistema inmunológico han dado un nuevo rumbo a las investigaciones. Éstas varían desde maneras de “limpiar” los depósitos de células infectadas con el VIH hasta la restauración inmunológica por medio de hormonas del crecimiento humano.

Sin embargo, a medida que el arsenal de nuevos medicamentos y estrategias aumenta, cabe preguntarse si cada nuevo medicamento promete solamente un ligero

avance o si se trata de un progreso real hacia la curación. Este interrogante cobra un mayor sentido al observar que la palabra curación parece ahora ausente del vocabulario de muchos activistas del SIDA, científicos y líderes comunitarios. Los adelantos menores no deben ser subestimados, puesto que se necesitan y son bienvenidos hasta que se encuentre la curación. Aunque estos avances sean meramente incrementales, son avances, y esto es progreso. Sin embargo, no son suficientes.

Entonces, ¿qué tan cercana o lejana está la curación del SIDA? ¿Cuándo habrá una curación para el SIDA? La respuesta más simple es que estamos tan cerca como lejos. La curación puede estar siendo descubierta en este mismo momento en algún laboratorio del mundo, y posiblemente los científicos que lo hagan no se estén dando cabal cuenta de lo que tienen frente a ellos. Es posible que el logro de la curación para el SIDA sea un proceso laborioso, el cual tome años para ser identificado, investigado y refinado. También, es muy probable que la verdadera curación no sea una simple pastilla o medicamento, sino más bien un complejo proceso que termine por eliminar el VIH del organismo o vuelva inofensivo al virus. Sin importar cuál sea el caso, en este momento hay pocas cosas que puedan ser verdad. Una de ellas es que obtenemos lo que pedimos. La otra, es que en este momento simplemente no poseemos la suficiente información para estar pesimistas.

La petición de una curación necesita volver a ser introducida en el léxico de la comunidad. Debemos reclamarla y hacer responsables a nuestros líderes, activistas, médicos, investigadores, y a los burócratas que establecen las prioridades de investigación, de que se fije esta meta. La

Octubre de 2003

En esta edición

© 2003
Project Inform, Inc.

- 1 *La curación: Obtenemos lo que pedimos*
- 3 *Nuevos medicamentos obtienen aprobación de la FDA*
- 4 *Enfuvirtide (Fuzeon)*
- 5 *FTC (emtricitabine, Emtriva)*
- 7 *Atazanavir (Reyataz)*
- 8 *Tres nuevos medicamentos: Cómo adquirirlos y tener acceso*
- 11 *Pérdida de grasa en la cara y las extremidades: Lipoatrofia*
- 13 *La interferencia con el ARN: Matar al mensajero*
- 14 *Interleuquina-2: El estudio SILCAAT continúa*
- 15 *Sexo, género y el VIH*

historia nos ha demostrado que las personas que viven con el VIH tienen un gran poder, aunque el azar pareciera estar en su contra. Ellos y sus defensores han logrado cambiar el sistema que evalúa y aprueba los nuevos medicamentos, han creado mecanismos para tener acceso temprano a terapias experimentales y continúan teniendo influencia en la conducción de las investigaciones, prácticamente a todos los niveles. Estos cambios son revolucionarios, pero no son suficientes. Son un comienzo—un gran comienzo—pero aún tenemos mucho camino por recorrer.

En este momento hay más asuntos de activismo para trabajar que en cualquier otra época anterior. La administración actual no se ha mostrado muy amistosa hacia el SIDA, bien sea en cuanto a la investigación o a los programas que sirven a las personas que viven con el VIH. Se necesitan más voces en la lucha por una gama completa de servicios que satisfagan las necesidades de estas personas. La utilización de nuevos medicamentos contra el SIDA ha dejado una estela de preguntas sin responder acerca de los efectos secundarios y cómo dar el mejor uso a las estrategias. (El próximo número de *PI Perspective* estará dedicado a examinar estas estrategias.) La interacción entre los medicamentos, su eficacia de acuerdo a las distintas poblaciones, y la manera como los precios de los medicamentos están afectando los costos de la atención médica y los servicios, son asuntos mucho más complicados ahora que hace tan solo diez años. Sin embargo, el número de activistas no ha crecido proporcionalmente a la magnitud de estos asuntos.

Existen retos para todos aquellos involucrados en la consecución de la curación los cuales debemos reconocer, afrontar y superar. A medida que ha transcurrido el tiempo, muchos se han dejado doblegar por el cansancio. Para quienes viven con el VIH, los efectos agotadores de luchar por conservar la salud, el duelo y el sentimiento de pérdida no pueden exagerarse. Para algunos activistas, aun la palabra curación evoca un sentimiento de fracaso o vergüenza de haber siquiera tenido la esperanza de una curación.

Igualmente, muchos investigadores se han concentrado en sus oficios, envolvi-

éndose en la minucia de estudios faltos de creatividad e inspiración, los cuales no conducen a ninguna parte. A los científicos pesimistas empeñados en la creencia de que las personas nunca podrán deshacerse del virus hay que recordarles la necesidad de la palabra nunca. Resulta asombroso reflexionar acerca de cuantos “nunca” han sido desmentidos gracias a la investigación científica inspirada. Muchos científicos escépticos sostenían que el hombre nunca iba a poder caminar sobre la superficie de la luna y la idea de un trasplante de corazón era una pura blasfemia. Estos “nunca” son ahora simplemente parte del legado que nos ha dejado el avance científico.

Ahora que la pandemia comprende varias generaciones, los jóvenes recién diagnosticados no tienen el conocimiento o la experiencia de un mundo sin el SIDA. Ellos no saben de lo que han sido privados. Muchos se encuentran inmovilizados por la creencia de que deberían haber sido más listos o que de alguna manera merecen haber sido infectados con el VIH. Las personas recién infectadas deben encontrar su valor y su voz, y si así lo eligen, marchar hombro a hombro en la lucha por un mundo sin el SIDA. Esto incluye tener el valor de exigir y participar en estudios innovadores que lleven a descubrir la curación para el SIDA.

Es el momento de revigorizar la búsqueda de la curación entre nosotros mismos, e inspirar a otros que no han conocido un mundo sin el SIDA de que la curación es posible. En la década de los 80 y los 90, una gran parte de los movimientos de activistas del SIDA se formaron y galvanizaron entre personas unidas por la rabia que sentían y el deseo de dar fin a la crisis que había provocado el SIDA—personas comunes y corrientes enfurecidas porque sus compañeros, sus amigos o sus hijos estaban siendo aislados, negándoseles la atención médica y su dignidad. Grandes cosas se lograron gracias a esta rabia motivada y focalizada. Hoy en día, todavía existe una poderosa razón para sentir rabia: ahora más personas que nunca están viviendo con el VIH/SIDA. En muchos lugares, las personas aún siguen muriendo aisladas, solas y privadas de atención médica o medicamentos. La rabia todavía puede ser un buen motivador

PROJECT *inform*

Junta directiva

Alonzo Reese, *Presidente*
Steve Lew, *Vicepresidente*
Ken Turner, *Secretaria*
Jude Kaye, *Tesorero*

| | |
|---------------|-----------------|
| Jerry Bezaire | Tom Kelley |
| John Carr | Mihail Lari |
| Diane Cenko | Joseph Martinez |
| Mark Cloutier | Bill Sprick |
| Matt Fust | Steve Suacci |
| Karen Hartwig | Jeff Wiggins |

Junta nacional de gobernadores

| | |
|----------------------|----------------------------|
| Percival Beacroft | Cleve Jones |
| Suzanne Benzer | Barry Krost |
| Thomas Blount | Sharon Lee, MD |
| Ernesto Caldeira | J. Michael McCune, MD, PhD |
| Richard C. Dalley | Jerry Moss |
| Don Davis, MD | Gwyneth Pallrow |
| Lynda Dee, Esq. | Betsy Fels Pottruck |
| Rebecca Denison | Adan Rios, MD |
| John Dwyer, MD | Michael Saag, MD |
| Robert Gallo, MD | Robert Schooley, MD |
| Michael Gottlieb, MD | Erik Sterling |
| David Ho, MD | Paul Volberding, MD |
| Suzanne Ildstad, MD | Irv Weissman, MD |
| John S. James | Jason Winters |

Miembros del personal

DIRECTOR FUNDADOR
Martin Delaney

DIRECTOR EJECTIVO
Ellen LaPointe

CONTABILIDAD
Glen Tanking

ADMINISTRACIÓN
Skip Emerson

SERVICIOS A LOS SUSCRIPTORES
Robby Combs

DESARROLLO
Julie Doherty Jeff Ward

LÍNEA DE AYUDA
Kris Starr

INFORMACIÓN Y DEFENSORIA
Brenda Lein David Evans

PRODUCCIÓN DE MATERIALES
Alan McCord Kirby DeMott

DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN
Judy Leahy Paul Dalton

PÓLITICAS OFICIALES
Anne Donnelly Ryan Clary

PROYECTO WISE
Shalini Eddens

SERVICIOS A LOS VOLUNTARIOS E INTERNOS
Mark Owens

Grupos a los voluntarios

Junta directiva, Línea de ayuda,
Junta institucional de revisores, Equipo de internet,
Ayuda con el correo y asuntos de oficina, Proyecto de
restauración inmunológica, Foro de oradores,
Eventos especiales, Red de acción sobre tratamientos.

PI Perspective® es publicado tres veces al año y distribuido
en forma gratuita. *PI Perspective* es una publicación de:

Project Inform

205 13th Street, Suite 2001

San Francisco, CA 94103-2461

PHONE 415-558-8669 FAX 415-558-0684

EMAIL SUPPORT@projectinform.org

WEBSITE www.projectinform.org

para la acción, pero es probable que no sea el fundamento adecuado para un movimiento a largo plazo. ¿Qué es lo que lo motiva a usted a vivir? Las diversas respuestas a esta pregunta son las que podrían dar un verdadero fundamento a cualquier movimiento. Si hacemos un inventario de lo que nos motiva a vivir y lo utilizamos como base para inspirarnos y motivarnos, podremos crear un movimiento que dé espacio a la compasión, el duelo, la sanación y la visión que tengamos de nuestras vidas, nuestro futuro y nuestras comunidades en un mundo sin el SIDA.

Los avances científicos en cuanto a la comprensión del VIH ocurren prácticamente a diario. Sin embargo, la comprensión debe transformarse en acción y focalizarse en curar el SIDA, y nos solamente en saber todo lo imaginable con respecto al virus. Los mecanismos biológicos del virus del polio, por ejemplo, no fueron comprendidos hasta décadas después de haberse sabido todo sobre la enfermedad excepto cómo eliminarla. Se requiere que la comunidad sea parte del proceso científico con el fin de presionar la urgencia de reunir descubrimientos—algunos de los cuales pueden sonar disparatados—y convertir las ideas en áreas de la exploración científica. Esto está sucediendo ahora mismo al presionar la investigación de nuevas clases de medicamentos, como los inhibidores de entrada. Sin embargo, cientos de cabos de la de la investigación se están dejando sueltos. Uno de estos cabos podría muy bien ser el camino que conduzca a la curación.

Quienes perdieron las esperanzas de una curación y quienes creen que ésta no se va a encontrar mientras que estén vivos, deben saber que simplemente no existe la suficiente información que apoye estas creencias. Lo que es cierto es que hoy por hoy existe la posibilidad de una curación para el SIDA y que nuestro reto consiste en ayudar a encontrarla. Esto no quiere decir que haya que investigarse todo que hay bajo el sol, sino más bien que se debe implementar y seguir un plan estratégico para investigar y eliminar cualquier posibilidad viable.

Para algunos, las terapias actuales pueden no ser suficientes para vivir una duración de vida normal. La mayoría de las terapias fallan con el tiempo. Las personas siguen muriendo de SIDA, y cada vez más se presenta el caso en el que el arsenal de medicamentos simplemente no es suficiente o no puede tolerarse en forma indefinida. Sin importar cuál sea la eficacia de las terapias, éstas pueden dominar la vida de una persona, volviéndola más insegura sobre la visión que tenga de su vida y su futuro. La meta debe ser encontrar la curación.

No existe una razón para creer que el futuro nos depare otra cosa que no sea un progreso continuo. La historia también nos ha demostrado que cuando se involucran personas con VIH/SIDA en este proceso, el progreso se acelera. Si lo que pedimos es la curación para el SIDA, no existe ningún motivo para creer que no la obtendremos.

Project Inform ha decidido afrontar este reto. Este año hemos renovado nuestro

compromiso de no focalizar nuestra atención en nuevas versiones de medicamentos ya existentes, que solamente prometen un avance incremental. Donde trataremos de concentrar nuestra atención será en aquellas reformas que remuevan las barreras a las investigaciones sobre estrategias innovadoras y en revigorizar nuestros esfuerzos para promover aquellos proyectos que impulsen a la ciencia hacia la consecución de la curación.

También, llevaremos el tema de la curación a toda conferencia científica y actividad donde estemos presentes. Lo invitamos a usted a que se una a nosotros en la búsqueda de la curación, y le brindamos nuestro apoyo para que encuentre su propio camino. Si usted desea recibir una lista de las cosas que puede hacer para ayudar en la lucha por la curación, envíe un correo electrónico a TAN@projectinform.org.

Nuestra historia nos ha demostrado que unas pocas personas pueden hacer una gran diferencia. Un número mayor de persona pueden hacer una diferencia aún más grande. Entonces, ¿cómo podemos asegurarnos de que una curación se logre hoy en vez de mañana? ¿Este año en vez del próximo? El primer paso consiste en creer que podemos hacer una diferencia, o al menos eliminar la creencia de que no podemos hacerla, y luego, encontrar nuestra voz e intentarlo. Ensayar no puede hacernos daño—simplemente ganamos o perdemos, pero no nos deja en peor situación de la que estamos. El cambio nunca se dará sin primero encontrar la voluntad y el valor para hacerlo realidad. ■

Nuevos medicamentos obtienen aprobación de la FDA

En este momento existen tres medicamentos recientemente aprobados por la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos), incluyendo una nueva clase llamados inhibidores de fusión o de entrada. Cada uno añade algo único al arsenal de terapias contra la infección del VIH. Estos medicamentos son:

| Nombre | Nombre de marca | Compañía | Clase de medicamento |
|--------------------|-----------------|----------------------------|--|
| T-20, enfuvirtide | Fuzeon | Hoffman La-Roche, Trimeris | inhibidor de entrada |
| FTC, emtricitabine | Emtriva | Gilead | análogo de los nucleósidos inhibidor de la transcriptasa |
| Atazanavir | Reyataz | Bristol Meyers Squibb | inhibidor de proteasa |

Los siguientes artículos en las páginas 4 a 10 destacan la información sobre los medicamentos recientemente aprobados y ofrecen puntos de discusión acerca de cómo estos encajan en el arsenal de los medicamentos actuales.

Enfuvirtide (Fuzeon)

La FDA dio aprobación al enfuvirtide (Fuzeon) en la primavera del 2003 para ser utilizado en conjunto con otros medicamentos contra el VIH en niños de seis años de edad o más, y en adultos que hubieran utilizado antes terapias contra el VIH. El enfuvirtide es una nueva clase de medicamentos denominados inhibidores de entrada. El medicamento actúa en el comienzo del ciclo reproductivo del VIH bloqueando su capacidad de infectar las células inmunológicas. Esto ocurre en el punto en que el VIH se fusiona a la pared externa de la célula buscando entrar en ella. Para más información, lea Nuevas esperanzas con nuevas clases de terapias en PI Perspective 35).

¿Quiénes deben usarlo?

Los estudios hasta el momento han incluido a personas que ya han usado y pueden haber desarrollado resistencia contra muchas otras terapias contra el VIH, y a quienes les quedan pocas opciones para crear una combinación potente de medicamentos. En estas personas, el enfuvirtide pudo reducir los niveles del VIH ofreciendo así los beneficios correspondientes. Aunque el enfuvirtide muestra alguna actividad en personas resistentes a muchos—o a todos—los otros medicamentos contra el VIH, los estudios sugieren que debe ser más eficaz en reducir los niveles del VIH cuando se utiliza con al menos uno o dos medicamentos más que aún tengan alguna potencia para combatir al virus (es decir, aquellos medicamentos a los que la persona no les haya desarrollado resistencia). Debido a su costo y a la dificultad de su uso, el enfuvirtide no se recomienda como terapia de primera línea sino solamente cuando ya se hayan ensayado otros medicamentos.

¿Qué muestran las investigaciones?

Los resultados de dos estudios a gran escala (TORO 1 y TORO 2) fueron de gran ayuda para obtener la aprobación. Ambos estudios incluyeron a personas que habían usado un buen número de terapias contra el VIH y las cuales no habían podido controlar su carga viral. En cada estudio al momento de la entrada el promedio de células CD4+ era inferior a 100 y el de los niveles del VIH era de 100,000 copias/ml. TORO 1 incluyó a 491 personas y TORO 2 a 504. En ambos estudios las personas utilizaron cinco medicamentos contra el VIH con o sin enfuvirtide.

Un mayor número de las personas que usaron enfuvirtide lograron niveles indetectables de carga viral y recuentos superiores de células CD4+. Entre los que usaron enfuvirtide el 37% (TORO 1) y el 28% (TORO 2) lograron una reducción viral por debajo del nivel de detección en comparación con 16% (TORO 1) y 14% (TORO 2) de los que no lo usaron. El promedio de células CD4+ aumentó entre los que usaron enfuvirtide en 76 (TORO 1) y 65 (TORO 2) en comparación con 32 (TORO 1) y 38 (TORO 2) en el grupo que no usó este medicamento.

Otra manera de verificar el éxito del régimen es por su capacidad de disminuir la carga viral en 1 log, sin importar si la persona haya logrado niveles “indetectables” o no. Al combinarse los resultados de los dos estudios, un poco más de la mitad de los que tomaron enfuvirtide tuvieron al menos 1 log de reducción en comparación a cerca del 25% de los que no utilizaron el medicamento.

¿Cómo se usa?

El enfuvirtide no se fabrica en la presentación de pastillas para el uso oral y por consiguiente debe ser inyectado. Se inyecta por debajo de la piel (no en una vena ni en un músculo), dos veces al día con aproximadamente 12 horas de intervalo. Cada dosis es de 90mg, para una dosis total diaria de 180mg. Para los niños que pesen menos de 94 libras, la dosis será según sea el peso corporal (2mg/kg dos veces al día).

El medicamento es un polvo que debe ser mezclado con una solución salina estéril. La receta incluye ambas cosas,

además de jeringas y recipientes para la eliminación adecuada de dichas jeringas. Su médico deberá darle información sobre cómo mezclar los medicamentos e indicaciones sobre como autoinyectarse. La preparación de la mezcla y del punto de inyección toma aproximadamente 45 minutos, incluyendo el tiempo que demora el polvo en disolverse. Desafortunadamente, el medicamento no puede prepararse con antelación para el uso de varios días y no debe dejarse en la jeringa para uso posterior. Puesto que pueden presentarse reacciones en el punto de inyección es importante estar cambiándolo. Volver a usar la misma jeringa varias veces puede provocar serias infecciones y debe evitarse por completo.

¿Cuáles son los efectos secundarios?

El efecto secundario más común que se presentó en casi todos los participantes fue algún tipo de reacción en el punto de inyección (enrojecimiento, escozor, hinchazón e irritación de la piel de la zona circundante). Estas reacciones pueden durar siete o más días. Aunque sin duda estas reacciones son molestas, solamente un 5% de las personas suspendieron el medicamento debido a este efecto secundario. Sin embargo, en cerca del 9% de los participantes las reacciones fueron lo suficientemente severas para limitar su actividad y/o necesitar una intervención orientada a manejar la reacción. Es de gran importancia seguir las instrucciones que dé el médico para este proceso con el fin de minimizar problemas potenciales en el punto de inyección. Si no le dan instrucciones sobre cómo hacer el proceso, vuelva a hablar con su médico e insista en que lo haga. Otros posibles efectos secundarios que ocurren en un pequeño porcentaje de las personas que usan el medicamento incluyen sensación de cansancio (fatiga), problemas para dormir (insomnio), y dolor o cosquilleo en las piernas, brazos, manos y/o pies (neuropatía periférica).

Un pequeño porcentaje de personas tiene una reacción de hipersensibilidad (alergia) al enfuvirtide, la cual podría poner en peligro la vida. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofrío, náuseas, vómito y temblores. Las personas que tengan estos síntomas deberán contactar de inmediato a sus médicos. Podría

requerirse suspender definitivamente el medicamento. Por razones que aún no se tienen claras, se presentó una incidencia de neumonía bacteriana ligeramente más alta entre los que usaron el enfuvirtide.

¿Qué se dice acerca de la resistencia al medicamento?

Igual que con cualquier otro medicamento contra el VIH, se puede desarrollar resistencia contra el enfuvirtide. La resistencia se presenta cuando el virus cambia o hace mutaciones y el medicamento deja de controlar la reproducción del virus. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el enfuvirtide es eficaz contra el tipo de virus que haya desarrollado resistencia a todas las demás terapias contra el VIH.

La resistencia cruzada se presenta cuando la resistencia a un medicamento reduce la eficacia de otro medicamento. Si se crean medicamentos similares al enfuvirtide, habría la posibilidad de una resistencia cruzada. Sin embargo, el medicamento similar en el cual está trabajando ahora el fabricante (llamado T-1249) ha mostrado tener actividad contra el tipo de virus que ha desarrollado resistencia al enfuvirtide. El T-1249 también deberá ser inyectado, pero se espera que se requiera un menor número de inyecciones.

¿Con qué sustancias interactúa este medicamento?

Los estudios se han realizado con otros medicamentos contra el VIH y con rifampin, que es un medicamento común contra la tuberculosis. Las interacciones con los medicamentos fueron mínimas y no fue necesario hacer ajustes a las dosis de ninguno de ellos. Aún no se sabe si el enfuvirtide interactúa con otras sustancias como la metadona, las medicinas psiquiátricas o las drogas callejeras. Se anima a que las personas discutan con sus médicos o farmacéutas cualquier interacción que noten entre otros medicamentos o sustancias que consuman y el enfuvirtide.

Comentarios

Quizás lo más importante para pensar cuando se esté considerando un nuevo medicamento es cómo éste encaja en el arsenal de terapias actuales. Es probable que el enfuvirtide nunca sea considerado parte de una terapia de primera línea—es decir

para una persona que no haya utilizado anteriormente terapias contra el VIH. Esto se debe a que es difícil de preparar y de inyectar, y a que las reacciones en los puntos de inyección pueden ser problemáticas. Este medicamento podría no ser muy apropiado tampoco como terapia de segunda línea—es decir para alguien que ya haya utilizado un régimen y que esté buscando otra alternativa debido a fallas en la terapia o a una complicación de los efectos secundarios. Por último, el papel óptimo de este medicamento es como parte de una terapia de tercera línea (o de salvamento).

La terapia de tercera línea o de salvamento por lo general se refiere al régimen de una persona que haya tenido un amplio uso de las diferentes terapias contra el VIH y que haya desarrollado resistencia a muchas de ellas en la mayoría de las clases disponibles. Sin embargo, una verdadera terapia de salvamento es cuando ocurre una prominente resistencia a todas las clases de medicamento. Es difícil que una persona se encuentre verdaderamente en una situación de salvamento. A menudo, cuando se observan los resultados de las pruebas de resistencia y se evalúa el historial de medicamentos contra el VIH, muchas—sino la mayoría—de las personas puede diseñar con sus médicos una terapia que actúe contra el VIH.

Pero no se tiene claro cómo encaje el enfuvirtide dentro del panorama de las terapias de tercera línea. Si las personas—según sean los resultados de las pruebas de resistencia—pueden diseñar con sus médicos terapias que funcionen sin tener que añadir enfuvirtide, sería conveniente entonces dejar este medicamento para más tarde, cuando las opciones sean aún más

restringidas. Sin embargo, habiendo dicho esto, la información muestra que el enfuvirtide actúa mejor en conjunto con uno (o preferiblemente dos) medicamentos que continúen siendo eficaces contra el VIH. Así pues, usar enfuvirtide como terapia de salvamento cuando ya se haya desarrollado resistencia a todos los demás medicamentos, no es el mejor uso que se le pueda dar.

Para las personas que enfrentan las opciones de una terapia de tercera línea, el enfuvirtide podría no ser la primera opción si existen otras disponibles. Un nuevo inhibidor de la proteasa llamado tipranavir ya asoma en el horizonte. Es probable que este medicamento esté disponible a través de los programas de acceso expandido para más o menos finales del 2003. Este nuevo medicamento parece actuar aún frente a la resistencia a todos los demás inhibidores de la proteasa.

Para algunos que están tomando decisiones sobre una terapia de tercera línea, esperar para usar enfuvirtide hasta que el tipranavir se encuentre disponible podría permitirles usar dos medicamentos nuevos y potentes, con el fin de juntarlos y obtener así mejores resultados. Por último, aunque el enfuvirtide parece tener una mayor potencia para atacar al VIH cuando se junta con otros medicamentos contra el VIH que continúen estando activos en combatir al virus de la persona, éste aún proporciona beneficios en ciertas situaciones de verdadero salvamento, aunque no pueda juntarse con aunque sea otro medicamento completamente nuevo. Sin embargo, es probable que los resultados en esta situación sean de corta duración. Para una información más completa sobre el enfuvirtide llame a nuestra línea gratuita de ayuda al 1-800-822-7422. ■

FTC (emtricitabine, Emtriva)

La FDA dio aprobación al FTC en Julio de 2003 para el uso en adultos, en combinación con otros medicamentos contra el VIH. El FTC es un análogo de los nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa (NRTI por su sigla en inglés). Entre otros medicamentos de esta clase están 3TC, abacavir, AZT, Combivir, d4T, d4T XR, ddC, ddI, ddI EC y Trizivir.

¿Quiénes deben usarlo?

El FTC es muy similar al 3TC. Podría ser útil para personas a través de toda la gama del tratamiento del VIH. Hasta el momento

ha mostrado tener pocos efectos secundarios. La ventaja del FTC es su dosis de una vez al día, la cual resulta muy conveniente para quienes buscan simplificar sus regímenes.

¿Qué muestran las investigaciones?

La aprobación del FTC se apoya en varios estudios. Uno de ellos incluyó a 571 personas que nunca antes habían tomado terapia contra el VIH. Los voluntarios recibieron ddI y efavirenz con, o bien FTC o d4T. Después de 48 semanas (cerca de un año), el 81% de los que recibieron FTC lograron cargas virales indetectables en comparación con el 68% de los que recibieron d4T. Los recuentos de células CD4+ aumentó más o menos lo mismo en ambos grupos, aunque ligeramente más en los que recibieron FTC. Un mayor número de personas con el d4T dejaron el estudio debido a efectos secundarios—22% con el d4T contra 15% con el FTC.

En otro estudio, 440 personas usaron, o bien FTC (una vez al día) o 3TC (dos veces al día) con otro medicamento contra el VIH. Antes de entrar al estudio todos los participantes se encontraban tomando—al menos durante las últimas 12 semanas—terapias eficaces contra el VIH que incluían 3TC junto a otros antirretrovirales. Los participantes permanecieron con sus regímenes, pero se les asignó al azar, o bien continuar con 3TC o cambiar a FTC. Después de 48 semanas, los resultados fueron similares. Aunque no difieren estadísticamente, un número ligeramente mayor de personas tuvieron cargas virales indetectables entre los que permanecieron con el 3TC. Los efectos secundarios fueron similares entre los dos grupos.

En general, los resultados de estos dos estudios a gran escala sugieren que el FTC puede ser ligeramente más potente y tener menos efectos secundarios que el d4T. El FTC parece tener una potencia similar y tal vez un poco menos efectos secundarios que el 3TC.

¿Cómo se usa?

El FTC es una pastilla de 200 mg, que se toma una vez al día, con o sin alimentos. La dosis de una vez al día del FTC hace atractivo su uso. Podrían requerirse cambios en la dosis para personas con complicaciones renales (del riñón), incluyendo a quienes se encuentren en diálisis.

¿Cuáles son los efectos secundarios?

El FTC tiene relativamente pocos efectos secundarios, los cuales ocurren raramente.

Los más comunes son dolor de cabeza, diarrea, náuseas y sarpullidos. Solamente un 1% de los participantes abandonó el estudio debido a los efectos secundarios. En términos generales, los efectos secundarios fueron similares con el FTC que con los otros regímenes que incluían 3TC o d4T. Una excepción notoria fue la decoloración de la piel en las palmas de las manos y/o las plantas de los pies entre los que usaron FTC. No hubo ningún otro síntoma relacionado a esta decoloración, y los investigadores no están seguros acerca de qué es lo que está produciendo este efecto secundario.

Además de actuar contra el VIH, el FTC parece también actuar contra el virus de la hepatitis B (VHB). Las personas infectadas con los dos virus han observado un empeoramiento de las complicaciones relacionadas al VHB después de suspender el FTC. Por esta razón, se recomienda que las personas que tengan tanto VIH como VHB tengan precaución al usar el FTC, ya que este medicamento no ha sido aún probado dentro de este contexto. Más aún, se debería realizar un monitoreo cuidadoso del VHB después de suspenderse el FTC.

Un efecto secundario relativamente raro pero muy serio del uso de los NRTIs es un severo desequilibrio químico en el organismo denominado acidosis láctica. Para más información sobre la acidosis láctica, lea la publicación de Project Inform, *Toxicidad Mitocondrial*, así como la nueva información acerca del ddI y el d4T en *PI Perspective 35*. Además, el uso de medicamentos contra el VIH ha sido vinculado a cambios en la forma corporal y en la distribución de la grasa. Los NRTIs pueden estar particularmente asociados con la pérdida de grasa, como la que se presenta en el desgaste facial o el de las extremidades. Para más información, lea la publicación de Project Inform, *Lipodistrofia*.

¿Qué se dice sobre la resistencia?

La resistencia a los medicamentos ocurre cuando el VIH cambia o hace mutaciones y el medicamento ya no logra controlar su reproducción. La resistencia al FTC puede ser lenta en desarrollarse si se usa con otros medicamentos contra el VIH. Sin embargo, ya se ha observado resistencia del virus al FTC.

La resistencia cruzada ocurre cuando la resistencia a un medicamento hace que los otros sean menos eficaces. Algunos estudios sugieren que una vez que el VIH ha desarrollado una resistencia al FTC, el 3TC y el ddC pueden volverse luego menos eficaces. El FTC y el 3TC comparten modelos similares de resistencia, de tal manera que es muy probable que el virus que sea resistente al 3TC también sea resistente al FTC. Los estudios en tubos de ensayo sugieren que el VIH que muestra ciertos tipos de resistencia al abacavir, al ddI, al tenofovir o al ddC también puede ser menos susceptible al FTC.

¿Con qué sustancias interactúa este medicamento?

No se espera que el FTC vaya a tener muchas interacciones. En los estudios que han sido conducidos con otros pocos medicamentos contra el VIH no se han visto interacciones. Aún no se sabe si el FTC interactúa con otras sustancias como la metadona, las medicinas psiquiátricas y las drogas callejeras. Existen posibilidades de interacciones con otros medicamentos que sean eliminados por medio de los riñones. Se anima a las personas a discutir con sus médicos o farmacéuticos estas interacciones entre TODAS las terapias y sustancias que estén consumiendo.

Comentario

Algunos consideran al FTC como un medicamento de los llamados “yo también” (me too), es decir otro que viene a engrosar la lista sin aportar beneficios especiales. La información que sugiere que el FTC podría ser superior al d4T pudiera haber sido importante hace un año o algo así, cuando el d4T era uno de los medicamentos NRTI más utilizados y aparentemente favorecidos entre pacientes y proveedores de atención médica. Sin embargo, el uso del d4T ha menguado principalmente debido a su rol en la pérdida de grasa y las complicaciones del hígado.

Quizás es más importante la manera como se compara el FTC y el 3TC. Desde hace tiempo el 3TC es considerado como uno de los NRTIs más potentes, cuando se usa correctamente con otros medicamentos. La llegada del Combivir en su dosis de una sola pastilla, tomada dos

veces al día, hizo que la terapia de tres medicamentos fuera inmensamente más fácil de tomar. El Combivir ofrece dos NRTIs como punto de apoyo para una terapia potente de tres medicamentos. Tanto los médicos como los pacientes sintieron un gran alivio de que esta nueva formulación aligerara la carga de pastillas a tomar diariamente, pudiendo mejorar así la adherencia al tratamiento.

Ultimadamente, el interrogante es ¿qué trae de nuevo el FTC para agregar al arsenal de medicamentos contra el VIH? Éste parece ser un NRTI de razonable potencia y similar en muchas formas al 3TC. Igual que el 3TC, provoca relativamente pocos efectos secundarios (aunque un poco más que el 3TC). Sin embargo, una gran ventaja es que el FTC se toma una sola vez al día. Este beneficio cobra especial importancia ahora que más y más medicamentos siguen llegando en la formulación de una sola dosis diaria.

Gilead Sciences, quienes desarrollaron el FTC, también fabrican otro medicamento contra el VIH llamado tenofovir. Este medicamento también se toma una vez al día. El objetivo de Gilead es hacerlos en una sola pastilla que se tome una vez al día, lo que permite una potente combinación en una sola pastilla. Con el nuevo inhibidor de la proteasa atazanavir (cuya dosis también es de una sola vez al día) y otros avances en el horizonte, muy pronto podrá ser posible construir regímenes potentes de tres medicamentos que requieren tan solo tomar una o dos pastillas una vez al día.

Por consiguiente, el FTC representa el amanecer de una nueva e importante fase del refinamiento en el tratamiento del VIH—esto es, la de los medicamentos que son más fáciles de tomar, con menos efectos secundarios y con una buena potencia. El medicamento mismo tiene muy poco para ofrecer en el corto plazo. Sus beneficios reales no se verán hasta que sea recetado en conjunto con el tenofovir. La compañía espera lanzar una pastilla con esta combinación en el 2005. ■

Atazanavir (Reyataz)

El atazanavir es un inhibidor de la proteasa que recibió aprobación de la FDA en junio de 2003. Otros medicamentos aprobados de esta clase son amprenavir, indinavir, Kaletra, nelfinavir, ritonavir y saquinavir.

¿Quiénes deben usarlo?

El atazanavir es una terapia de una dosis al día, aprobada para ser usada en conjunto con otros medicamentos contra el VIH en adultos, sin importar si hayan utilizado antes o no otras terapias contra el VIH. Se recomienda que las personas se hagan primero una prueba de resistencia antes de iniciar el medicamento para aumentar así las posibilidades de un beneficio. Este medicamento no parece provocar grandes aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos (lípidos) asociados con el uso de los inhibidores de la proteasa. Por este motivo, podría ser una buena opción para las personas con inquietudes sobre el colesterol y/o para aquellos en riesgo de una enfermedad cardíaca.

Para que el atazanavir pueda ofrecer beneficios cuando se usa como parte de una terapia de segunda o tercera línea, es probable que deba ser “reforzado” con una pequeña cantidad de ritonavir. Puesto que se sabe que el ritonavir afecta el nivel del colesterol, las ventajas del atazanavir con respecto a este efecto secundario pueden disminuir.

¿Qué muestran las investigaciones?

Tres estudios fueron particularmente importantes para la aprobación del atazanavir. Uno comparó al atazanavir a un medicamento NNRTI de uso común llamado efavirenz. Otro comparó al

atazanavir con el inhibidor de la proteasa nelfinavir (Viracept). Ambos estudios incluyeron a personas que nunca antes habían utilizado terapias contra el VIH. Un tercer estudio comparó el atazanavir al inhibidor de la proteasa Kaletra, e incluyó a personas que ya habían tomado antes (y les había fallado) un régimen que incluía un inhibidor de la proteasa. En todos los estudios, el promedio del recuento de células CD4+ en el momento de la entrada al estudio era cerca de 300 (321 en el primero, 259 en el segundo y 318 en el tercero). En los estudios que observaron a las personas que nunca antes habían tomado un tratamiento contra el VIH, el promedio de carga viral al entrar al estudio era de 60,000. En el estudio en que las personas habían tomado y les había fallado un inhibidor de la proteasa, la carga viral era de cerca de 10,000.

En el primer estudio, 810 voluntarios recibieron Combivir (AZT+3TC, dos veces al día) y, o bien atazanavir (400mg una vez al día) o efavirenz (600mg una vez al día). Ambos grupos tuvieron disminuciones comparables en la carga viral y aumentos en los recuentos de células CD4+. En general, cerca del 65% de los que recibieron las combinaciones lograron cargas virales por debajo del nivel de detección (400) a lo largo de las 48 semanas (cerca de un año) de terapia. Los que recibieron atazanavir tuvieron un aumento promedio de 180 células CD4+,

Atazanavir vs. efavirenz; 810 personas después de 48 semanas

| Régimen | % con carga viral <400 | Aumento en CD4+ |
|----------------|------------------------|-----------------|
| Combivir + ATV | 65% | 180 |
| Combivir + EFV | 65% | 160 |

ATV = atazanavir; EFV = efavirenz

Atazanavir vs. nelfinavir; 467 personas después de 48 semanas

| Régimen | % con carga viral <400 | Aumento en CD4+ |
|------------------------|------------------------|-----------------|
| Atazanavir + d4T + 3TC | 67% | 234 |
| Nelfinavir + d4T + 3TC | 59% | 211 |

y 160 los que tomaron efavirenz. Estas terapias parecen ser comparables en cuanto a su potencia aunque tienen diferentes inquietudes con respecto a sus efectos secundarios.

En el segundo estudio, se les dio a 467 personas d4T y 3TC dos veces al día en combinación con, o bien atazanavir (una vez al día) o nelfinavir (1,250mg dos veces al día). Un porcentaje similar de las personas en los dos grupos logró una disminución en la carga viral por debajo del nivel de detección (400), pero a los que recibieron atazanavir les fue ligeramente mejor (67% en comparación con 59%) a lo largo de las 48 semanas. Sin embargo, cuando se usa una prueba de carga viral de mayor sensibilidad (en la que el límite de detección es 50 o menos) a las personas les fue “mejor” en el grupo del nelfinavir (38% en comparación de 33%). Los promedios de los recuentos de células CD4+ fueron de cerca de 234 entre los que recibieron atazanavir contra 211 de lo que recibieron nelfinavir. En otras palabras, estas terapias parecen comparables en cuanto a su potencia, aunque de nuevo, difieren en cuanto a sus efectos secundarios.

El tercer estudio evaluó el uso del atazanavir una vez al día con el de Kaletra dos veces al día en combinación con otros dos medicamentos NARTI (como AZT, 3TC, d4T, etc.). Un número significativamente mayor de las personas que recibieron Kaletra lograron reducciones de la carga viral por debajo del nivel de detección (75% en comparación a solo el 54% de los que recibieron atazanavir) hasta la semana 24 (6 meses). Al utilizarse la prueba de detección más sensible cuyo límite es 50 o menos, estos resultados quedaron en 50% para los de Kaletra y solamente 34% para los de atazanavir, de los que alcanzaron los niveles indetectables de la carga viral. Más aún, los aumentos en los recuentos de células CD4+ fueron más pronunciados en los que recibieron Kaletra (121 en comparación con 101 de los que recibieron atazanavir). Aunque Kaletra mostró claramente ser una mejor opción, los que recibieron este medicamento también mostraron una mayor incidencia de efectos secundarios.

En un estudio reciente presentado en la reunión de la Sociedad Internacional para el SIDA (International AIDS Society) en

julio de 2003, el atazanavir fue evaluado como parte de un régimen de tercera línea en 358 personas a quienes les habían fallado regímenes contra el VIH anteriores y demostrado resistencia a por lo menos una clase de medicamentos (NTRI, NNRTI y PI). Los voluntarios recibieron tenofovir y un NRTI además de, o bien Kaletra, una combinación de atazanavir (300mg) y ritonavir (100mg) una vez al día, o atazanavir (400mg) y saquinavir (1,200mg) también una vez al día. A la semana 24 (6 meses después) los grupos de Kaletra y atazanavir+ritonavir mostraron resultados comparables, mientras que la combinación de atazanavir+saquinavir mostró ser inferior. Los que recibieron la combinación de atazanavir+ritonavir estuvieron menos propensos a tener aumentos en sus niveles de lípidos y a presentar diarrea, pero más propensos a tener aumentos en la bilirrubina y la ictericia que le es asociada. Sin embargo, puesto que el atazanavir puede aumentar los niveles de tenofovir, no está claro si estos resultados seguirían siendo ciertos si la combinación de atazanavir+ritonavir fuera usada en conjunto con cualesquier dos medicamentos NRTI como base del régimen.

Para los resultados de un estudio inicial en que se compara al atazanavir con el nelfinavir, y luego se cambia de nelfinavir a atazanavir, ver PI Perspective #35.

¿Cómo se usa?

El atazanavir viene en cápsulas de 100, 150 y 200mg. La dosis diaria para adultos es de 400mg, la cual se debe tomar con alimentos.

Se requieren algunos ajustes a la dosis cuando se usa el medicamento en combinación con otras terapias contra el VIH incluyendo efavirenz, ritonavir y tenofovir. Existen recomendaciones para su uso simultáneo con otros medicamentos (e.g. ddI y ddI EC en combinación con atazanavir). Para más información acerca de los ajustes a las dosis u otras dudas, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform al 1-800-822-7422.

Podrían también requerirse otros ajustes a la dosis cuando el atazanavir se toma con otros medicamentos para el VIH así como cuando existen problemas con las funciones hepáticas.

En general, se recomienda el refuerzo con una pequeña dosis de ritonavir para la mayoría de las personas que han desarrollado resistencia a otros inhibidores de la proteasa.

¿Cuáles son los efectos secundarios?

Tal vez la característica más atractiva de este medicamento—además de su fácil uso con una dosis diaria—es que hasta el momento los estudios han mostrado

Tres nuevos medicamentos: Cómo adquirirlos y tener acceso

El atazanavir, el emtricitabine y el enfuvirtide, pueden conseguirse con fórmula médica. Algunos estados podrían cubrir esos medicamentos a través del programa de asistencia para medicamentos para el SIDA (ADAP). Para obtener información sobre su elegibilidad y para verificar si el tenofovir está en la lista de medicamentos cubiertos por el programa ADAP, contacte Project Inform al 1-800-822-7422. También se puede obtener información a través del *AIDS Treatment Data Network* en el 1-800-734-7104 o www.atdn.org. Las personas que no tengan seguro, Medicaid, ADAP u otras formas de cobertura para adquirir el medicamento pueden tener acceso a él por medio del Programa de Asistencia a los Pacientes del fabricante.

**Atazanavir: 1-800-272-4878; Emtricitabine: 1-800-445-3235;
Enfuvirtide: 1-866-694-6670**

En la actualidad, el suministro del enfuvirtide (Fuzeon) es limitado, de manera que los pacientes deberán aplicar a través del programa de distribución progresiva (Progressive Distribution Program). Los médicos deberán hacer la solicitud en nombre de sus pacientes. Una vez que las existencias satisfagan las necesidades de un individuo para el uso continuo del medicamento, la prescripción es “activada” y el medicamento despachado bien sea al paciente o al médico. Las prescripciones son procesadas según el orden de llegada. Para más información, los médicos deberán llamar al 1-866-694-6670 para inscribir a sus pacientes. De ahí en adelante, los pacientes pueden llamar directamente para revisar su estatus o aclarar dudas. Las formas para hacer la solicitud se encuentran disponibles en www.fuzeon.com.

relativamente pocos efectos secundarios. Esto podría cambiar a medida que los médicos y los pacientes tengan una mayor experiencia con el medicamento. Uno de los efectos secundarios más comunes del atazanavir es el aumento en los indicadores de laboratorio conocidos como bilirrubina. Esto ocurrió al 35% y el 47% respectivamente de los participantes en los dos estudios que se mencionaron anteriormente. En casi todos los casos el nivel de bilirrubina volvió a normalizarse al suspenderse el medicamento. En unos pocos casos los síntomas físicos asociados con este elevado indicador, incluyen una coloración amarillenta en la piel y el blanco de los ojos (ictericia).

El atazanavir no parece tener un efecto pronunciado en los niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) observado con otras terapias con inhibidores de la proteasa. Al compararse con Kaletra, el atazanavir parece causar dramáticamente menos problemas con los lípidos. Algunos especulan que esto puede llevar a una menor preocupación por los cambios en la composición corporal asociada al uso de inhibidores de la proteasa (particularmente la acumulación de grasa en el área del tronco, los senos o la base de la nuca) llamada lipodistrofia. Los reportes preliminares de un estudio que observó los cambios en la composición corporal en las personas que recibían regímenes conteniendo efavirenz o atazanavir con AZT+3TC no mostraron síntomas de lipodistrofia a lo largo de las 48 semanas de tratamiento. Aunque algunas de las personas que recibieron efavirenz tuvieron aumentos en el nivel de lípidos, ninguno de los que recibieron atazanavir los tuvo. Puede decirse que el atazanavir no está asociado con la lipodistrofia; por supuesto que se requiere una mayor investigación, pero ese reporte inicial es bastante alentador.

Cuando se compara a los regímenes que contienen nelfinavir o efavirenz, los que contienen atazanavir parecen tener efectos secundarios similares o un poco menores. En general cuando se comparó con el efavirenz, un poco más de las personas que recibieron atazanavir experimentaron náuseas (malestar) y coloración amarillenta en manos y ojos. Una de las principales preocupaciones con el efavirenz son las

perturbaciones del sueño y los cambios en los estados mentales, incluyendo la depresión. Éstas no ocurrieron con la misma frecuencia entre los que recibieron atazanavir. Con respecto al nelfinavir, en el que el efecto secundario más común es la diarrea, un número mucho menor de personas experimentó dicho efecto secundario. Además, cuando las personas que habían utilizado nelfinavir en la primera parte del estudio se cambiaron al atazanavir, hubo descensos significativos en los niveles de colesterol.

Los inhibidores de la proteasa han sido asociados con un aumento en el riesgo de diabetes. En el estudio en el que se comparó el atazanavir con el efavirenz en combinación con AZT+3TC, mencionado anteriormente, a las 48 semanas nadie en ninguno de los dos grupos mostró evidencia de una resistencia a la insulina, la cual constituye una medida para evaluar el riesgo de diabetes. El riesgo de diabetes también puede ser menos preocupante en el atazanavir que en los otros inhibidores de la proteasa.

Igual que con los otros inhibidores de la proteasa, es posible que los síntomas de la hepatitis C o B empeoren después de iniciar el atazanavir. Se anima a que las personas se hagan la prueba de la hepatitis antes de empezar una terapia contra el VIH y que se monitoree cuidadosamente las pruebas de las funciones hepáticas después de haberse iniciado dicha terapia.

¿Qué se dice de la resistencia?

Es probable que la resistencia del VIH al atazanavir se convierta después en una preocupación, y por lo tanto debe usarse en combinación con otros medicamentos contra el VIH. La resistencia a un medicamento ocurre cuando el virus cambia o hace mutaciones de tal manera que dicho medicamento ya no incapacita el ciclo de replicación del virus. La resistencia cruzada es cuando la resistencia a un medicamento también provoca la resistencia a otros medicamentos de la misma clase. Los estudios sugieren que la resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa en particular, podría ser un problema para el atazanavir.

Una vez que una persona ha desarrollado resistencia al atazanavir, es muy probable que no se vaya a beneficiar tanto

de los otros inhibidores de la proteasa aprobados hasta el momento. Sin embargo, es posible que se utilicen dosis reforzadas de otros medicamentos para obviar esta resistencia. Algunos estudios llevados a cabo en tubos de ensayo muestran que aunque se haya desarrollado resistencia a otros inhibidores de la proteasa, el atazanavir podría aún tener alguna actividad contra el VIH. En conclusión, lo que se puede decir sobre la historia de la resistencia al atazanavir es que aún es una historia en desarrollo.

Cuadro de indentificación de medicamentos

| NOMBRE GENÉRICO | NOMBRE DE MARCA |
|---|-----------------|
| Inhibidor de proteasa | |
| amprenavir | Agenerase |
| atazanavir | Reyataz |
| indinavir | Crixivan |
| lopinavir | Kaletra |
| nelfinavir | Viracept |
| ritonavir | Norvir |
| saquinavir solida | Invirase |
| saquinavir blanda | Fortovase |
| NRTI (Nucleósido análogo inhibidor de transcriptasa reversa) | |
| 3TC (lamivudine) | Epivir |
| abacavir | Ziagen |
| AZT (zidovudine) | Retrovir |
| AZT/3TC | Combivir |
| AZT/3TC/abacavir | Trizivir |
| ddC (zalcitabine) | Hivid |
| ddI (didanosine) | Videx |
| ddI-EC (didanosine) | Videx-EC |
| d4T (stavudine) | Zerit |
| FTC (emtricitabine) | Emtriva |
| NNRTI (No nucleósido inhibidor de transcriptasa reversa) | |
| delavirdine | Rescriptor |
| efavirenz | Sustiva |
| nevirapine | Viramune |
| NtRTI (nucleótido análogo inhibidor de transcriptasa inversa) | |
| tenofovir | Viread |
| Inhibidor de fusión | |
| T-20 (enfuvirtide) | Fuzeon |

¿Con qué otras sustancias interactúa?

El atazanavir es procesado por medio del hígado y tiene muchas interacciones con otros medicamentos. Algunas de estas interacciones pueden llegar a poner en peligro la vida; otras requieren solamente un ajuste en la dosis de la terapia. Para una lista de las interacciones que se conocen o se sospechan en este medicamento, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform y solicite el documento llamado Atazanavir.

Comentarios

Todavía no está muy claro cómo encaja el atazanavir dentro del arsenal de medicamentos inhibidores de la proteasa aprobados. Las características más atractivas de este medicamento son su facilidad de uso (solo debe tomarse una vez al día) y sus relativamente pocos efectos secundarios. Estas características pueden hacerlo de particular interés como parte de una terapia de primera línea para tratar el VIH, para aquellos que tengan problemas con la adherencia (cumplimiento) a terapias con horarios más complicados, para quienes estén experimentando un aumento en su nivel de lípidos (aumentos en el colesterol y triglicéridos) con el uso de otras terapias y para las personas con un gran riesgo de colesterol alto y enfermedades cardíacas (e.g. herencia familiar, fumadores, etc.).

Al elegir al atazanavir como parte de un régimen si nunca antes se han usado terapias contra el VIH, hay ciertas cosas que sería conveniente considerar. Primero, en los estudios los regímenes conteniendo atazanavir parecen tener similar potencia a los que contienen efavirenz. El efavirenz está en otra clase de medicamentos llamados NNRTI, y es muy popular en su uso como terapia de primera línea. Las ventajas de comenzar con atazanavir en vez de efavirenz es que el atazanavir no tiene los efectos secundarios sobre el estado mental que se asocian con el efavirenz (como perturbaciones del sueño, alucinaciones, etc.). Igualmente, cuando alguien desarrolla resistencia al efavirenz, prácticamente desarrolla una resistencia cruzada a todos los otros medicamentos NNRTI, es decir que ninguno de estos medicamentos tendrá ninguna eficacia. Aunque existe alguna

evidencia de que la resistencia al atazanavir puede llevar a una resistencia cruzada hacia los otros inhibidores de la proteasa, está menos claro si se constituirá en un obstáculo para obtener beneficios de los mismos en un futuro. Además, puesto que el atazanavir solo requiere ser tomado una vez al día, esto puede ser una ventaja para una persona que está iniciando terapia por primera vez, ya que habrá una menor interferencia con la rutina diaria, mientras la persona se ajusta a tomar sus medicamentos contra el VIH.

Cuando se considera al atazanavir como terapia de segunda línea, el panorama se vuelve un poco más complicado. Una prueba de resistencia es de particular importancia entonces para determinar si es probable que la persona se beneficie del medicamento. La resistencia a otros inhibidores de la proteasa podría disminuir la eficacia del atazanavir. En algunos casos, particularmente cuando la resistencia es una preocupación, se requiere reforzar los niveles del atazanavir en sangre por medio del uso de una pequeña dosis de otro

inhibidor de la proteasa llamado ritonavir. En estos casos, se pierden hasta cierto punto algunas de las características más atractivas del atazanavir. Puesto que se sabe que el ritonavir puede aumentar los niveles de lípidos, usar la combinación de los dos medicamentos es probable que lleve al riesgo de este efecto secundario. Habiéndose dicho esto, es muy probable que los problemas de lípidos sean menos preocupantes con este régimen reforzado que con otros en los que también se utiliza el ritonavir para reforzar los niveles en sangre (e.g. ritonavir+indinavir, Kaletra, etc.).

Cada vez más las informaciones sugieren que el uso del atazanavir como terapia de tercera línea o de salvamento van a requerir un refuerzo con una dosis baja de ritonavir. En esta situación, la combinación de atazanavir y ritonavir puede ser igualmente potente a Kaletra (lopinavir+ritonavir) y tener menos efectos secundarios relacionados con el nivel de lípidos, menos diarrea, pero mayor riesgo de aumento de la bilirrubina y posiblemente ictericia. ■

Resumen de los tres nuevos medicamentos

Enfuvirtide (T-20, Fuzeon)

- El enfuvirtide es un medicamento inyectable contra el VIH aprobado por la FDA para personas con múltiples resistencias a otras terapias contra el VIH.
- Parece ser seguro, siendo el principal efecto secundario reacciones en el punto de inyección.
- El enfuvirtide parece actuar y ser útil en personas a quienes les han fallado otras terapias y representa una esperanzadora nueva opción para dichas personas.
- Siendo una terapia inyectable, puede ser difícil de usar y requiere de un entrenamiento tanto para los pacientes como para los médicos con el fin de administrar el medicamento con un máximo de beneficios y un mínimo de efectos secundarios.

Atazanavir (Reyataz)

- Este nuevo inhibidor de la proteasa está diseñado para tomarse una vez al día; su facilidad de uso constituye una buena opción para utilizarse en una terapia de primera línea. Cuando se refuerza con una pequeña dosis de ritonavir, puede ofrecer una herramienta adicional en el arsenal de terapias de tercera línea.
- Existen muchas interacciones potenciales con este medicamento y por lo tanto se anima a que las personas pongan especial atención cuando lo añaden a sus terapias,

Emtricitabine (FTC, Emtriva)

- Este NRTI parece ser similar al 3TC, pero requiere tomarse solamente una vez al día. La resistencia al FTC parece ser menos probable de desarrollarse.
- Se requieren más estudios para identificar la verdadera utilidad y el rol del FTC.

Pérdida de grasa en la cara y las extremidades: Lipoatrofia

Desde la llegada de la terapia de alta potencia contra el VIH, cada vez se presentan más reportes sobre cambios en la composición corporal entra las personas que viven con el VIH. Estos incluyen aumentos en la grasa en varias partes del cuerpo (el área del estómago y en la base de la nuca y/o agrandamiento de los senos) o disminuciones en la grasa corporal (en la cara, los brazos y/o las piernas) y cambios en la manera como el organismo procesa las grasas (llamadas lípidos). A cualquier combinación de estos problemas se le llama lipodistrofia. Aunque se han agrupado como un solo problema, de hecho se trata de diferentes síndromes que son causados por diferentes motivos.

Los inhibidores de la proteasa y el medicamento NRTI 3TC está más asociado con aumentos en los lípidos y/o acumulación de grasa corporal. Los otros medicamentos NRTI como el AZT y particularmente el d4T, y otros medicamentos similares, están más asociados con la pérdida de grasa (algunas veces llamada desgaste facial y de las extremidades o Lipoatrofia). Este artículo se focaliza en la lipoatrofia, lo que se sabe y lo que se puede hacer al respecto.

¿Qué causa la lipoatrofia?

Se cree que la lipoatrofia es causada por la infección del VIH a largo plazo o como resultado de tomar ciertos medicamentos contra el VIH. Aún no se sabe exactamente cómo el VIH o los medicamentos para tratarlos causan la pérdida de grasa, aunque se sospecha que cierto daño a la fuente de energía de las células (llamada mitocondria) puede jugar un papel importante. El uso de los medicamentos NRTI está más asociado con la lipoatrofia. Ciertos medicamentos específicos pueden ser los culpables, tales como el d4T, el ddI y el ddC (llamados medicamentos “d”). La lipoatrofia parece afectar más a los hombres de raza blanca que a las mujeres o a los afro americanos.

¿Qué puede hacerse acerca de la lipoatrofia?

Todavía quedan muchos interrogantes por resolver acerca del lipoatrofia, cómo evitarla y cómo tratarla si llegara a ocurrir. Entre estos están:

- Puede evitarse al abstenerse de usar los medicamentos contra el VIH que se cree que la provocan?
- Puede reversarse una vez que se ha iniciado?

- Existe algún beneficio al cambiarse de terapia contra el VIH o al tomar una interrupción estructurada del tratamiento?
- Puede la cirugía plástica (implantes o inyecciones) ofrecer una solución inmediata, a corto o a largo plazo?

La respuestas a estos interrogantes están empezando a aparecer y la investigación está dando algunas claves.

¿Puede evitarse la lipodistrofia mediante la elección adecuada de medicamentos?

La evidencia hasta ahora apunta a que la lipodistrofia se desarrolla bien sea lentamente o rápidamente, dependiendo de la elección de medicamentos contra el VIH. La pérdida de grasa puede ser más rápida y notoria con el d4T, un poco más lenta con el ddC y el ddI, pero de todas maneras posible con cualquier combinación de NRTIs. Varios estudios sugieren fuertemente que la combinación de medicamentos “d” puede llevar a una lipoatrofia más rápida y más extensa.

Un estudio para comparar el d4T, el efavirenz y el 3TC con el tenofovir, el efavirenz y el 3TC, mostró que las personas con tenofovir tenían en promedio 6 libras más de grasa que las con el d4T. Las personas que tomaron el régimen con tenofovir también tuvieron un mayor nivel de grasa justo debajo de la piel (llamada grasa subcutánea) en sus brazos y piernas que los que tomaron d4T después de 96 semanas (cerca de dos años).

Podría ser posible disminuir el riesgo de lipoatrofia evitando los medicamentos “d” en su régimen, pero un menor riesgo no es lo mismo que ningún riesgo. La lipoatrofia se ha observado en personas con una amplia variedad de regímenes contra el VIH, incluy-

endo aquellos que no contienen los medicamentos “d” así como en personas que nunca han tomado terapias contra el VIH.

El medicamento contra el VIH emtricitabine recientemente aprobado y el atazanavir no parecen inducir a la lipoatrofia en los estudios llevados a cabo hasta la fecha, de manera que tener que depender de los medicamentos “d” no es una necesidad automática. No existe un medicamento perfecto contra el VIH, pero un buen medicamento no solo controla eficientemente los niveles del VIH, sino que debe tener pocos efectos secundarios que interfieran con la calidad de la vida cotidiana.

¿El cambio de terapias me ayudará si ya tengo lipoatrofia?

Cambiarse de un régimen que contenga medicamentos “d” puede ser beneficioso para ganar niveles en la grasa justamente por debajo de la piel (cuando se mide con instrumentos sofisticados), pero esta ganancia a menudo no resulta tan obvia para una persona cuando se mira el espejo.

Un estudio encontró una diferencia en las mediciones de ganancia en grasa subcutánea (escáns DEXA y TC) en intervalos de un año para 61 personas que se cambiaron de regímenes que contenían NRTIs a ritonavir+indinavir+efavirenz. Sin embargo, cuando se les pidió en un cuestionario que evaluaran su ganancia de grasa, contestaron que personalmente no notaban ninguna mejoría.

En un estudio llamado MITOX, la mitad de 111 voluntarios con lipoatrofia de moderada a severa los cuales se cambiaron de AZT o d4T a abacavir (300mg dos veces al día) sin cambiar el resto de sus regímenes también experimentaron cerca de un 10% de ganancia de grasa subcutánea, pero no notaron la diferencia cuando se miraron al espejo. La otra mitad del grupo, que permaneció con sus regímenes originales, no vio ganancias de grasa, ni en las pruebas ni frente al espejo. Las mediciones de la ganancia de grasa se hicieron durante un período de seis meses, posiblemente demasiado corto para producir cambios visibles.

Un seguimiento de dos años del estudio MITOX fue presentado en un taller sobre lipodistrofia en julio de este año. Quienes se cambiaron de AZT o d4T a abacavir tuvieron ganancias continuas de grasa en piernas y brazos (36% más de grasa). A este ritmo de recuperación, los investigadores

proyectan que podrían restaurarse depósitos completos de grasa después de seis años.

En el momento presente, la conclusión es que cambiarse de la terapia que está causando la lipoatrofia puede traer algunos beneficios, pero requiere de abundante paciencia, posiblemente años, para ver las ganancias visibles de grasa. Sin embargo, no todos los que se cambian van a experimentar ganancia de grasa en un plazo corto o largo, ya que los medicamentos podrían no ser la única causa de la lipoatrofia.

¿Qué se sabe sobre las inyecciones o los implantes?

Una variedad de procedimientos cosméticos probados o sin probar se han ensayado para tratar el desgaste facial. En general, estas estrategias pueden clasificarse en soluciones a largo y a corto plazo. Las soluciones a corto plazo por lo general incluyen la inyección de materiales debajo de la piel, los cuales pueden disolverse y absorberse por el organismo. Las soluciones a más largo plazo incluyen la colocación de implantes permanentes de material o inyecciones de sustancias que no son absorbidas por el organismo.

Cómo abogar por el cambio

Es importante reconocer que la pérdida indeseada de grasa en la cara puede tener un poderoso impacto psicológico tanto en cuanto a la adherencia a los medicamentos como a la autoimagen, y podría constituirse en una barrera para que las personas empezaran a tomar terapias contra el VIH. Las personas que confían en sus medicamentos son más capaces de tomarlos con fidelidad que aquellas que les tienen desconfianza.

Los procedimientos de restauración facial son considerados "cosméticos" y por consiguiente no son cubiertos por los planes de seguros. Algunas mujeres que han tenido mastectomía radical han recibido reembolsos de sus seguros; por consiguiente, es posible con base en prácticas anteriores tener argumentos para obtener reembolsos para la restauración facial. Para obtener información sobre las actividades de defensoría para obtener reembolsos de los procedimientos de restauración facial, contactar a Nelson Vergel de la organización de defensoría para el SIDA PoWer en www.facialwasting.org o en el 1-713-520-6630. Para más información sobre la lipoatrofia, llamar a la línea gratuita de ayuda de Project Inform. ■

Otros recursos

En Internet puede verse un resumen de las estrategias de tipo cosmético para tratar el desgaste facial en www.facialwasting.org.

Soluciones a corto plazo

Los colágenos (Zyderm, Zyplast, Resoplast) y los productos a base de ácido hialurónico (Restylane, Perlane, macrolane) son biodegradables y sus beneficios pueden desaparecer con el tiempo. Los costos varían desde \$250 a \$500 y muchos no están aprobados por la FDA. Algunos se consiguen solamente fuera de los Estados Unidos. El costo de extraer colágeno de la propia piel para luego volver a inyectarlo varía entre \$1,000 y \$4,000. La cobertura de los planes privados de seguro no se extiende a estos procedimientos ni tampoco Medicare o Medicaid los reembolsan.

La succión de grasa de un área del cuerpo (liposucción) para reubicarla en la cara crea otra opción, pero esta grasa puede ser rápidamente reabsorbida o migrar a otra parte diferente del área de la cara.

Soluciones a más largo plazo

Un grupo de implantes de colágeno elaborados con tejidos de personas fallecidas (Dermalogen, Fascian, AlloDerm, Cymetra) pueden injertarse en los pliegues y arrugas profundas. Estos implantes pueden ayudar a que el colágeno de la persona empiece a acumularse alrededor de dichos implantes, lo que constituiría una solución más duradera que la de otros colágenos, los cuales son derivados de tejidos animales. Estos también son más costosos alcanzando los miles de dólares. Implantes suaves hechos con materiales fabricados por el hombre tales como el Goretex, el Fibrel y el Dermalogen, son otras soluciones a largo plazo. En los dos casos mencionados anteriormente, el organismo podría rechazar los implantes. Los implantes sólidos de silicona o fibras de Goretex deben usarse con precaución, ya que podrían verse a través de la piel si el desgaste es muy pronunciado.

Los gels y los aceites de silicona no son disueltos y absorbidos por el organismo, pero se sabe que pueden desplazarse. También involucran riesgos de unas inflamaciones continuas y visibles (llamadas granulomas). Los gels y aceites de silicona carecen de aprobación por parte de la FDA para el tratamiento del desgaste facial. Sin embargo, la silicona inyectable líquida (LIS por su sigla en inglés) y el Silikon-1000 (microesferas de polímeros) han sido utilizadas por un médico con cierto grado de éxito, particularmente cuando se monitorea de cerca la formación de granulomas y se trata prontamente cualquier infección para evitar que queden cicatrices. El Bioform (un gel polisacárido) y BioAlcamid (un gel polialquilamida) son otras preparaciones elaboradas por el hombre que podrían ser utilizadas para tratar los cambios faciales. Los costos de estos procedimientos giran alrededor de los \$4,000 y con frecuencia se requiere viajar fuera de los Estados Unidos para obtener los productos.

El injerto de piel (dérmico), el cual implica extraer piel de otra área del cuerpo para luego utilizarla en llenar los espacios vacíos de la cara es otra de las opciones quirúrgicas. Los estiramientos de la cara (facelifts) varían ampliamente en cuanto al costo, y pueden ofrecer una solución a largo plazo para los cambios provocados por la lipoatrofia.

La pasta de teflón y los bioplásticos producen reacciones inflamatorias muy problemáticas y serias, lo que las hace opciones no muy recomendables.

Un estudio de una preparación hecha por el hombre, New-Fill (ácido poliláctico), para el desgaste facial se encuentra en este momento en curso en el Blue Pacific Aesthetic Medical Group en Hermosa Beach, CA. Se llevan a cabo hasta seis tratamientos en intervalos de tres meses; se planea hacer seguimientos a los seis y doce meses. Este grupo médico puede ser contactado llamando al 1-310-374-0347 o por Internet en www.bpacific.com. El Conant Medical Group de San Francisco también está planeando un estudio con New-Fill; los interesados pueden llamar a Chris Eden al 1-415-255-0744.

El New-Fill puede adquirirse dentro de la misma gama de precios que el BioAlcamid y el Bioform, y está disponible a través de DAAIR, Direct Access Alternative Information Resources en 119 West 23rd Street, Suite #404, New York, New York 10011; llamar al 1-212-255-9280 enviar un fax al 1-212-255-9355, o enviar un correo electrónico a info@daair.org. El uso de este producto se apoya en varios reportes positivos que se dieron en el taller internacional sobre reacciones adversas a los medicamentos (2000 International Workshop on Adverse Drug Reactions in Lipodystrophy and HIV) y en el Segundo Taller Europeo sobre la Distrofia (Second European Workshop on Lypodystrophy). ■

La interferencia con el ARN: Matar al mensajero

Una cantidad de documentos científicos fueron publicados en el 2002 describiendo el descubrimiento de un proceso denominado interferencia con el ARN (RNA por su sigla en inglés), o RNAi. A este proceso recién descubierto, en el que pequeñas cadenas de ARN (ácido ribonucleico) pueden bloquear el desarrollo de nuevo material genético, la revista *Science* lo calificó como “el descubrimiento del año”. El RNAi ha despertado el interés de los investigadores del SIDA, ya que tiene el potencial—tanto a largo como a corto plazo—de mejorar significativamente el tratamiento de la enfermedad del VIH.

En el largo plazo, los científicos creen que se podrá llegar a enviar pequeñas porciones de ARN a las células con el fin de evitar la reproducción del VIH. Los científicos creen también que se puede intervenir en el corto plazo, evitando que las células CD4+ produzcan un receptor superficial que requiere el VIH para poder infectar las células. La terapia RNAi es promisorio no solo para el tratamiento de la enfermedad del VIH, sino para las infecciones comunes como la hepatitis B y C. Los resultados iniciales del tratamiento de la hepatitis en animales han sido alentadores.

El VIH utiliza proteínas de la superficie de las células inmunológicas, como el CCR5, con el fin de infectar las células. La terapia RNAi orientada a bloquear este proceso tendría como objetivo el gen en una célula inmunológica responsable de producir el CCR5. En este caso, la terapia RNAi envía un gen “falso” que concuerda exactamente con el gen del CCR5 que es el objetivo del virus. Cuando el gen del CCR5 comienza a producir la proteína CCR5, también crea un conjunto de instrucciones llamado mensajero del CCR5 o mRNA. La RNAi se pega al mRNA y lo silencia antes de que los mensajes puedan ser recibidos. Una vez que los mensajes son silenciados, la RNAi busca más mRNA y silencia más mensajes, parando la producción de más CCR5. En consecuencia, deja de producirse una importante proteína que es necesaria para el VIH, incapacitando gravemente su habilidad de infectar la célula.

El CCR5 es considerado un objetivo principal de la terapia RNAi porque, hasta ahora, su ausencia no parece tener ningún efecto en la salud humana. Al eliminarse el

CCR5 también puede disminuir el número de células en las que podría entrar el VIH con la esperanza de que no haya muchos efectos secundarios para la persona. En el reporte de un estudio de laboratorio reciente, la actividad del VIH sobre una célula inmunológica llamada macrófago se silenció mediante la terapia RNAi hasta durante tres semanas.

La terapia RNAi que está diseñada para suspender la reproducción del VIH una vez que éste ingresa en una célula va a requerir que el gen “falso” concuerde exactamente con el gen del VIH que se tiene como objetivo para silenciar. Puesto que el VIH produce copias inexactas de sí mismo (hace mutaciones) cada vez que se reproduce, tener como objetivo directo los genes del VIH puede ser un gran reto para la RNAi. Podría haber una propensión a desarrollar el mismo tipo de problemas de resistencia que se han observado con otros medicamentos contra el VIH. Sin embargo, en los estudios de laboratorio la RNAi tuvo como objetivo los genes que pueden bloquear más fácilmente la reproducción del VIH.

Los mensajeros RNA producidos por cualquier gen del VIH también son posibles objetivos de la terapia RNAi. Los experimentos han mostrado que los genes tat, rev, gag y pol del VIH son también posibles objetivos. La RNAi parece ser eficaz durante más tiempo y puede seguir teniendo como objetivos virus una y otra vez. En los tubos de ensayo, un tratamiento podría tener resultados hasta por diez días.

Las investigaciones pioneras han producido el primer tratamiento exitoso con RNAi de una enfermedad virológica en un animal: la hepatitis en ratas. Judy

Lieberman, MD, y su equipo silenciaron el gen fas el cual está involucrado en casi todos los tipos de hepatitis. Esto les brindó protección contra la muerte de células hepáticas (cirrosis) durante un período hasta de diez días con un solo tratamiento. El gen fas desencadena la muerte celular. Así pues, al desactivar el gen fas y parar la muerte celular se tradujo en una mayor supervivencia para las ratas con hepatitis. Las ratas que no fueron tratadas murieron de hepatitis en los tres días siguientes, mientras que el 82% de las ratas tratadas con RNAi sobrevivieron con hígados normales. Sus células hepáticas estuvieron protegidas hasta por diez días. El efecto del tratamiento comenzó a desgastarse después de 14 días y desapareció por completo después de 21 días.

Todavía existen retos que afrontar en el proceso mediante el cual los investigadores pasan de las ratas a los hombres. Es de importancia crítica encontrar los genes correctos que habrán de ser el objetivo de esta terapia. Todavía no se sabe como se llevará la RNAi hasta las células que lo necesitan. Además, los efectos a largo y a corto plazo de la terapia RNAi son casi totalmente desconocidos, pero seguramente despertarán inquietudes similares a las de las otras terapias genéticas. Entre ellas están el riesgo de crecimiento anormal de células (cáncer) y los métodos que se utilizan para introducir los genes en las células mRNA (por lo general mediante otros virus).

Los posibles beneficios de tratar el VIH con la terapia RNAi son muy esperanzadores. Los efectos de larga duración que se sospechan de la RNAi podrían disminuir las exigencias de una terapia diaria. Aunque seguramente al comienzo va a investigarse la terapia RNAi que tenga como objetivo los genes del VIH en conjunto con los otros medicamentos antirretrovirales, es posible imaginar un régimen cuyo nuevo (o único) medicamento se tome solamente una o dos veces al mes.

Además, la terapia RNAi puede ofrecer protección a células infectadas con el VIH que no estén produciendo activamente nuevos virus. Se cree que estos son depósitos de reserva que guarda el VIH para extender posteriormente su infección. Si estas células comienzan a producir virus de nuevo—o en el momento en que lo hagan—la RNAi ya

presente en el torrente sanguíneo deberá poner de inmediato como objetivo y silenciar la actividad del VIH.

La terapia RNAi dirigida a los genes de un virus es muy probable que no produzca efectos tóxicos, puesto que estos genes no crean productos que sean necesarios para que una persona pueda vivir. Adicionalmente, debido a que existen muchos objetivos posibles para la RNAi—quizás todos los genes del VIH a la vez—las estrategias con más de una táctica RNAi podrían silenciar la actividad del VIH por períodos más extensos.

Interleuquina-2: El estudio SILCAAT continúa

A finales del 2002, Chiron Corporation anunció su decisión de clausurar un importante estudio a gran escala del medicamento Interleuquina-2 (IL-2, Proleukin). En los días y semanas que siguieron al anuncio, los investigadores y la comunidad de activistas se reunieron con la compañía para negociar la continuación del estudio SILCAAT. En febrero del 2003, los heroicos esfuerzos para la continuación de este estudio por parte de investigadores que no pertenecían a Chiron tuvieron éxito, y se llevó a cabo una transición del estudio de Chiron a personas independientes. El estudio continuará.

Para los cerca de 2,000 voluntarios en el SILCAAT, ha habido algunos cambios en la forma como se seguirá conduciendo el estudio. Algunos cambios menores también se han hecho al estudio.

Quizás lo que es más importante notar es que la decisión de Chiron de suspender el SILCAAT no fue una decisión científica, sino más bien de tipo comercial. Típicamente las decisiones de suspender un estudio se toman cuando dicho estudio no despeja los interrogantes científicos para los cuales se diseñó o debido a que uno de los grupos del estudio va mucho mejor o peor que los otros. En este caso, al contrario, el estudio se encontraba a mitad de camino y progresando hacia el despeje de los interrogantes que se habían planteado durante el marco de tiempo calculado. Es extremadamente inusual que una compañía suspenda un estudio cuando todo está saliendo como estaba planeado y se esperaba.

Francamente, simplemente Chiron no quería pagar por el estudio y utilizó perso-

De acuerdo a como se encuentra orientada la investigación en este momento, es muy probable que la hepatitis B y C sean los objetivos iniciales de la terapia RNAi. Igualmente, la tuberculosis y otras infecciones oportunistas podrían ser los objetivos siguientes. Es demasiado pronto para deshacernos de los medicamentos contra el VIH, pero lo que viene en camino en cuanto a nuevas estrategias contra el VIH se vuelto cada vez más interesante. Se espera que se inicien los estudios de la RNAi en humanos en los próximos dos o tres años. ■

nas que viven con el VIH y la importancia de esta investigación como una “casa de empeño”. Al final del día, Chiron continuará ofreciendo algunos fondos drásticamente reducidos para contribuir a que el estudio continúe. La tarea de conducir el estudio y manejar la información ha sido confiada a investigadores independientes.

Esto ciertamente no pone a Chiron en la posición de gran héroe. Su decisión comercial de quitarle apoyo al estudio es cuando menos una afrenta para las personas que viven con el VIH y cuando más un acto moralmente corrupto. Al enfrentar quizás la plaga más grande que ha afectado a la humanidad, el liderazgo de Chiron le voltea la espalda. Por último, queremos dar un especial reconocimiento al Dr. Jim Neaton de la Universidad de Minnesota y al Dr. Cliff Lane de los Institutos Nacionales de Salud por sus esfuerzos para garantizar la continuación del estudio SILCAAT. ■

El mensaje básico

- ¡Aprenda cuáles son sus opciones para hacerse la prueba del VIH y escoja la que mejor se ajuste a sus necesidades! ¡Asegúrese de que su privacidad sea protegida!
- Si usted es seropositivo, no sienta pánico. Si hace que su salud sea lo más importante, es muy probable que se mantenga aceptablemente sano durante muchos años.
- Aprenda cuáles son sus opciones de atención médica y los servicios de apoyo locales.
- Hágase practicar un examen físico completo y un análisis de sangre que mida el recuento de células CD4+ y los niveles del virus en la sangre. Repítalo cada tres meses y observe las tendencias. Las mujeres deben hacerse exámenes ginecológicos y pruebas de Papanicolaou cada seis meses, y con mayor frecuencia si hay alguna anomalía.
- Desarrolle en colaboración con su médico una estrategia a largo plazo para manejar la enfermedad del VIH.
- Si el recuento de células CD4+ es inferior a 350 o si está bajando rápidamente, considere la posibilidad de comenzar una terapia contra el VIH. Antes de tomar acción hágase análisis de sangre por lo menos dos veces.
- Si la terapia contra el VIH no consigue reducir el nivel del VIH por debajo del “límite de detección” o de 5,000 copias en los 3 a 6 meses siguientes, considere la posibilidad de cambiarse a una terapia diferente o más agresiva.
- Si la tendencia en los recuentos de células CD4+ permanece inferior a 300, considere un tratamiento para prevenir la PCP. Si es por debajo de 200, comience el tratamiento contra la PCP (si es que todavía no lo ha hecho) y reconsidere iniciar una terapia contra el VIH si no la ha iniciado. Aprenda sobre la interacción de los medicamentos y los tratamientos preventivos para las infecciones oportunistas.
- Si ya comenzó terapias preventivas y su recuento de células CD4+ aumenta en respuesta a la terapia contra el VIH, pregunte a su médico si sería seguro suspender algunas de las terapias preventivas.
- Si su recuento de células CD4+ permanece por debajo de 75, considere hacerse análisis de sangre más frecuentes, quizás mensualmente. Considere las terapias para prevenir el MAC/MAI y el CMV.
- Busque regularmente apoyo para sus necesidades de tipo personal, espiritual y emocional. Se necesita más que los medicamentos para mantenerse bien.

Sexo, género y VIH

Existe un diálogo continuo dentro de la investigación del VIH acerca de cómo este virus afecta de forma diferente a hombres y mujeres, y cómo cada uno puede responder de manera diferente a la terapia. Lo que por lo general se pasa por alto es la diferencia entre sexo y género. El sexo se basa en la biología de la persona. El género se basa en la manera como la sociedad trata a los hombres y a las mujeres según sea su sexo, y en los roles y responsabilidades que se les atribuyen. El sexo y el género pueden jugar un papel importante en las diferencias que se han observado entre los hombres y las mujeres que viven con el VIH. Entonces, ¿cuáles son estas diferencias y cómo afectan el curso del VIH en hombres y mujeres? Este artículo trata de despejar algunos de estos interrogantes.

Sexo y género:

¿Cuál es la diferencia?

El sexo es biológico, es decir, hace parte de la manera como el cuerpo está compuesto. El género es definido socialmente, o sea que se refiere a los roles que desempeñan los hombres y las mujeres en la sociedad. Es improbable que existan diferencias en cuanto a la habilidad de una persona de mantenerse en un régimen de terapia según sea su sexo. Seguramente no hay nada biológico que haga que a una mujer le sea más o menos difícil tomar sus medicamentos una, dos o tres veces al día. Sin embargo, el género puede jugar un papel importante en cuanto a la adherencia (cumplimiento de tomar los medicamentos según las instrucciones). Juntos, el sexo y el género crean experiencias únicas tanto para hombres como para mujeres que viven con el VIH.

Efecto del VIH y respuesta al tratamiento

Durante los últimos años se han suscitado discusiones acerca de cómo la enfermedad del VIH se desarrolla en los hombres y en las mujeres. Las investigaciones han mostrado diferencias en la carga viral de acuerdo al sexo. Durante la etapa inicial (aguda) de la infección, las mujeres tienden a tener cargas virales más bajas que los hombres con recuentos similares de células CD4+. Sin embargo, esta diferencia parece presentarse solamente durante los primeros tres a cinco años de la infección. No se ha visto que exista un efecto sobre el progreso de la enfermedad en general.

Esta carga viral más baja no pone a las mujeres en un menor o mayor riesgo de que la enfermedad progrese. Al contrario, la mayoría de los estudios sugieren que los hombres y las mujeres progresan de la infección del VIH a los síntomas del SIDA a ritmos e intervalos de tiempo similares.

Algunos estudios sugieren aún que las mujeres de hecho pueden vivir un poco más tiempo y prosperar mejor con la infección del VIH. La causa y el significado de las diferencias en la carga viral están aún sin esclarecer, aunque una de las explicaciones es la del papel que juegan las hormonas femeninas estrógeno y progesterona. Las hormonas sexuales en las mujeres pueden interactuar con el VIH.

En la actualidad, la diferencias en cuanto a la carga viral no han generado diferencias en las estrategias para tratar a los hombres o a las mujeres con VIH. Aunque estas diferencias son resaltadas en las recomendaciones federales (Federal Guidelines), el comité que las emite no concluye que las mujeres deberían considerar iniciar la terapia contra el VIH con cargas virales más bajas.

Las hormonas sexuales también pueden afectar partes del sistema inmunológico, tales como la presencia de proteínas en las células llamadas receptores de quimocinas. Estas proteínas son utilizadas por el VIH para infectar las células. Un ejemplo es el receptor CCR5. Mientras mayor sea el número de receptores CCR5 en una célula, mayor es la cantidad de proteínas que puede utilizar el VIH para infectar la célula. Esto facilita la entrada del VIH a la célula, su reproducción y su movilización hacia otras células para infectarlas y destruirlas.

En general, el número de CCR5 en una célula dada es menor en las mujeres que en los hombres. La investigación muestra que la progesterona puede afectar el número de receptores CCR5. Mientras más bajo sea el nivel de progesterona, menor es el número de receptores CCR5 presentes en las células y viceversa, a un mayor nivel, mayor será el número de proteínas CCR5 que se encuentren.

La interpretación de estas diferencias entre los hombres y las mujeres es difícil. Existen muchas posibles conclusiones pero no muchas respuestas que sean sólidas y prontas. Con base en lo que sabemos, podríamos concluir que las cargas virales bajas en las etapas iniciales de la infección disminuyen el riesgo de progreso de la enfermedad del VIH en las mujeres. Igualmente, el menor número de CCR5 en las células inmunológicas, en teoría debería también disminuir su riesgo. Sin embargo, los estudios muestran que los hombres y las mujeres tienen cursos similares en la enfermedad del VIH. Es posible, lo mismo que con otras enfermedades, que los organismos de las mujeres sean más capaces de combatir la infección del VIH con el tiempo.

El sexo y la respuesta a la terapia

La mayoría de los estudios muestran que hombres y mujeres responden igualmente bien a la terapia contra el VIH. Unos pocos sugieren que de hecho las mujeres podrían responder mejor y tener mayores probabilidades de experimentar un avance de la enfermedad. Sin embargo, existen algunos factores clave en estos estudios que no proporcionan una imagen muy clara acerca del uso de la terapia contra el VIH en las mujeres. Lo bueno es que no parece haber diferencias de acuerdo al sexo en cuanto a la manera como hombres y mujeres se benefician de la terapia. Sin embargo, el género bien podría jugar un papel en la manera cómo se están beneficiando las mujeres y en si lo hacen en igual proporción que los hombres.

El sexo y las complicaciones relacionadas con el VIH y los efectos secundarios

Las mujeres pueden experimentar diferentes complicaciones relacionadas con la enfermedad del VIH y los diferentes efectos secundarios provocados por los medicamentos. Estas diferencias han sido algunas veces atribuidas a factores como las hormonas sexuales.

Algunos investigadores han notado que las diferencias en cuanto a cómo el organismo procesa y elimina un medicamento pueden relacionarse con el nivel de ciertas hormonas sexuales específicas. Sin embargo, la biología de la mujer afecta la manera como ella procesa y elimina los medicamentos de su organismo. En general, el peso promedio de una mujer es inferior al de un hombre, aunque las mujeres tengan más grasa corporal. El peso y la cantidad de grasa corporal influye en la cantidad de medicamento que es distri-

buido por el cuerpo y el ritmo al que se elimina del organismo. Lo que esto quiere decir para las mujeres es que podrían experimentar un incremento en ciertos efectos secundarios mientras que se encuentren bajo terapia.

Con la excepción de algunas condiciones ginecológicas, es raro encontrar efectos secundarios que se presenten únicamente en las mujeres. Al tomar ritonavir, las mujeres algunas veces experimentan irregularidades en sus ciclos menstruales. En todos los demás casos, las mujeres a veces pueden experimentar efectos secundarios más frecuentes o más severos que los hombres con ciertos medicamentos, pero a nivel general, no existen efectos secundarios que sean diferentes o únicos para las mujeres.

Las mujeres, especialmente aquellas con sobrepeso, parecen estar más propensas a desarrollar un hígado graso (esteatosis hepática) y aumentos en el ácido láctico (acidosis láctica), relacionados con el uso de NRTI. El riesgo de una acidosis láctica severa—y posiblemente fatal—parece ser mayor en las mujeres embarazadas que toman tanto d4t como ddI. La inflamación del páncreas (pancreatitis) también puede ser más común en las mujeres.

Aunque tanto las mujeres como los hombres pueden experimentar un sarpullido como efecto secundario de la nevirapina, las mujeres parecen tener un riesgo un poco mayor. Cuando se presenta el sarpullido en las mujeres, suele ser más severo.

Los cambios en la composición corporal (lipodistrofia) ocurren tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que pueden tener un mayor riesgo de complicaciones. Las mujeres son más propensas que los hombres a tener un agrandamiento de los senos y a afrontar cambios en la manera como la grasa se acumula (lipohipertrofia). Interesantemente, en la población general sin importar si haya o no infección del VIH, las mujeres parecen experimentar lipodistrofia con mayor frecuencia que los hombres.

Algunos datos recientes del estudio sobre la redistribución de la grasa y los cambios metabólicos producidos por el VIH “FRAM” (Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV) reportó que las mujeres VIH positivas en el estudio tuvieron mayores niveles de triglicéridos que las mujeres VIH negativas. El estudio también reportó que las mujeres VIH positivas inscritas en el estudio tenían la mayor tasa de pérdida de grasa en las piernas. (Ver artículo sobre la lipoatrofia).

El nivel de hormonas sexuales, principalmente el de progesterona y estrógeno, puede interactuar con los medicamentos

contra el VIH. Por ejemplo, ciertos inhibidores de la proteasa específicos pueden afectar los niveles de estrógeno o progesterona de los anticonceptivos orales. Estas interacciones pueden incapacitar la eficacia de los medicamentos. Las personas pueden reducir el riesgo de interacción informándoles a sus médicos y farmacéuticos sobre todos los medicamentos que estén tomando—bien sea con o sin receta médica, drogas recreacionales y medicinas alternativas. En algunos casos podría requerirse hacer algunos ajustes a las dosis.

En términos de diferencias en cuanto a la enfermedad del VIH, las mujeres experimentan complicaciones ginecológicas. Por lo general éstas constituyen la primera señal y síntoma de una disfunción inmunológica cuando se sospecha y se hace la prueba de la infección del VIH. Las mujeres que viven con el VIH pueden experimentar muchos problemas ginecológicos que podrían volverse más severos y responder menos bien que en las mujeres VIH negativas. Dichos problemas pueden variar desde infecciones vaginales por hongos recurrentes a agresivas verrugas vaginales y cáncer cervical. (Para más información sobre Problemas ginecológicos, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform.) Las mujeres que experimentan síndrome de desgaste (pérdida extrema de peso acompañada de pérdida de masa muscular magra) están más propensas a perder tejido graso, mientras que los hombres a perder masa muscular. También las mujeres tienen mayor tendencia a experimentar leucoplasia pilosa oral y el cáncer relacionado con el SIDA llamado Sarcoma de Kaposi que los hombres.

El género y el VIH

Teniendo en cuenta que el género y los roles que se le atribuyen a cada género son definidos socialmente, éste puede afectar la habilidad de una mujer para tomar sus medicamentos y por lo tanto, su respuesta a la terapia contra el VIH. Además, el acceso que pueda tener una mujer a la atención médica y su habilidad para cuidar de su salud en general están influenciados por el género y su rol en la sociedad.

Las mujeres pueden afrontar múltiples retos y barreras en lo que respecta a su propia salud y bienestar. Muchas viven bajo condiciones de violencia doméstica, y experimentan estigma social y discriminación, falta de seguridad económica y de atención médica, y con frecuencia deben ver por sus familias. Estos retos juegan un papel clave en su capacidad de ir al médico, recoger y tomar sus medicamentos, descansar y mantener un nivel bajo de estrés.

Conclusiones

La investigación que observa detenidamente el impacto del VIH en cada sexo y su respuesta a la terapia es de gran importancia para entender las diferencias y tomar las medidas que conduzcan a un mejor tratamiento y atención para las mujeres. Para que esto pueda llevarse a cabo, deben diseñarse estudios que analicen la información acerca del impacto que ejercen tanto el sexo como el género en el VIH. Esto implica tener el suficiente número de mujeres en los estudios. Además, debe existir un claro beneficio para las mujeres que se interesen en participar en esta investigación.

La siguiente lista de recursos de Internet puede serle útil:

Center for AIDS Research (CFAR)
www.niaid.nih.gov

ClinicalTrials.gov
www.clinicaltrials.gov

TrialScope
<http://hivinsite.ucsf.edu/tscope>

American Foundation for AIDS Research
www.amfar.org

Adult AIDS Clinical Trials Group
<http://aactg.s-3.com>

Quizás la mejor noticia hasta el momento acerca de la investigación es que las mujeres viven tanto y aún más tiempo que los hombres con VIH. Las mujeres poseen factores biológicos que pueden capacitar a sus sistemas inmunológicos para resistir mejor la infección del VIH. Las mujeres parecen beneficiarse igualmente bien de la terapia, y algunos datos sugieren que pueden beneficiarse aún más. Los mensajes de que a las mujeres les va menos bien, se mueren con mayor rapidez o no se benefician de las terapias contra el VIH, han prevalecido durante demasiado tiempo y simplemente carecen de cualquier apoyo científico. Se ha hecho mucho daño a las mujeres al difundirse estos mensajes faltos de esperanza.

Simplemente saber que existen diferencias entre los hombres y las mujeres no es suficiente. Necesitamos entender mejor por qué existen, de manera que podamos desarrollar las intervenciones adecuadas. Además, es importante tomar conciencia de los factores que puedan influenciar la habilidad de una mujer para asumir el cuidado de su salud. Con esto, podemos desarrollar mejores tratamientos y estrategias de atención médica que tengan en cuenta tanto el sexo como el género de las mujeres que viven con el VIH. ■