

## La crisis en los precios de los medicamentos

Los precios de los medicamentos es uno de los principales factores que contribuyen a los crecientes costos del cuidado de la salud en los Estados Unidos. En lo que se refiere al VIH, la llegada de tratamientos eficaces pero costosos, ilustra muy bien este problema. Las personas que poseen un acceso adecuado a los cuidados de salud por lo menos viven 20 años o más con el VIH. Sin embargo, los costos de los medicamentos que se requieren durante este largo período de tiempo se han convertido en una pesada carga. Los programas que ofrecen asistencia para que las personas puedan adquirir medicamentos, tales como el AIDS Drug Assistance Program (ADAP), están quedándose cortos en cuanto a su capacidad para satisfacer las necesidades, debido a la combinación de precios excesivos y un aumento en la demanda de los mismos. Cada vez un mayor número de personas en los Estados Unidos se está encontrando con la falta de acceso a los tratamientos.

Muchas de las personas que viven con el VIH agradecen las contribuciones que la industria farmacéutica (que de ahora en adelante llamaremos "pharma") ha hecho en sus vidas y en su salud, al menos si tienen acceso a los medicamentos. En un relativo corto tiempo, esta industria ha desarrollado más de 20 medicamentos contra el VIH. El éxito de la investigación básica y clínica financiada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) combinada con el conocimiento y experiencia de pharma en el desarrollo de nuevos medicamentos, han dado esperanzas y una nueva vida a las personas afligidas por una de las peores enfermedades que se hayan conocido. Los activistas deben sopesar este hecho con los altos precios de los medicamentos y el daño que estos precios hacen en la batalla por el acceso universal a los tratamientos.

Los precios de los medicamentos han sido un problema durante mucho tiempo, el cual se ha complicado aún más debido al aumento en el déficit federal. El gobierno de los Estados Unidos gastará por lo menos \$500 billones

más de lo que recibirá en el año 2004. La aprobación del presupuesto, la cual todavía se encuentra en debate, podría contener provisiones que causarían un daño aún mayor a los programas domésticos durante muchos de los próximos años. Los gobiernos estatales también afrontan su propio déficit presupuestario. En consecuencia, muchos de los programas ADAP están reduciendo los listados de los medicamentos que cubren y/o el número de personas a las que sirven. Más de 1,600 personas ya se encuentran en las listas de espera de ADAP debido a recursos inadecuados y altos precios en los medicamentos.

Otro problema es la reciente aprobación de un beneficio parcial de medicamentos por parte de Medicare para personas ancianas y/o discapacitadas, a quienes los costos en los medicamentos afectan grandemente. Este programa ayuda solamente a algunas personas y no garantiza el acceso a los medicamentos; no obstante, esta iniciativa va a costar a los contribuyentes por lo menos \$534 billones du-

rante los próximos 10 años. Algunos estiman que un beneficio integral de acceso a los medicamentos para las personas mayores, podría costar cerca de dos trillones de dólares. Cada nuevo aumento en el costo de los medicamentos va a empeorar aún más las cosas.

La justificación que da pharma para el alto costo de los medicamentos en los Estados Unidos, es que se necesario para poder financiar las investigaciones y el desarrollo de los nuevos medicamentos. Ellos argumentan que los bajos precios que tienen que cobrar en casi la mayoría de los otros países (por lo general debido a que se los exigen las regulaciones locales) dejan un margen muy pequeño para las nuevas investigaciones. Por consiguiente, los contribuyentes americanos deben subsidiar los costos del resto de la gente. Nadie quiere forzar a que los precios sean tan bajos que no permitan la investigación y el desarrollo, pero se disputa que una reducción en los precios vaya a tener un efecto tan directo en las investigaciones futuras. No está claro si los precios en Europa, por ejemplo, son suficientes para contribuir con la investigación y el desarrollo; además, existen otras maneras de reducir los gastos de la industria, como se explicará más adelante.

Unas cuantas compañías han tratado de mantener los precios bajos. Por ejemplo, Merck inicialmente fijó un precio anual para su inhibidor de la proteasa indinavir miles de dólares por debajo del precio de los medicamentos de la competencia. Otros no han sido unos ciudadanos tan responsables, fijando precios cada vez más altos para sus nuevos medicamentos y subiendo repetidamente los precios de los viejos medicamentos tratando así de obtener mayores utilidades. Abbot Labs recientemente aumentó el precio de su inhibidor de la proteasa ritonavir en varios cientos por ciento de una sola vez, atrayendo una tormenta de críticas y acciones legales. La mayoría de las compañías prefieren tener un perfil más bajo,

Julio de 2004

En esta edición

© 2004 Project Inform, Inc.

- |   |  |    |   |
|---|--|----|---|
| 1 | <b>La crisis en los precios de los medicamentos</b>                        | 8  | <b>Prioridades en la defensoría sobre investigación de Project Inform</b>     |
| 5 | <b>Actualización sobre terapias contra el VIH</b>                          | 10 | <b>Inhibidores de entrada</b>   |
| 5 | <b>El atazanavir y los efectos secundarios</b>                             | 12 | <b>Terapia genética contra el VIH</b>   |
| 6 | <b>Genética, raza/grupo étnico y los efectos secundarios del efavirenz</b> | 14 | <b>Estrategias para la administración de medicamentos</b>                     |
| 7 | <b>Lo que viene en terapias contra el VIH: Inhibidores de la integrasa</b> | 15 | <b>Las terapias con citoquinas: Haciendo trabajar al sistema inmunológico</b> |

haciendo calladamente alzas del 5 al 10%, una o más veces al año. Con el tiempo, éstas se van convirtiendo en grandes alzas. En contraste, casi nunca escuchamos que un medicamento ha bajado de precio después de que se han recuperado sus costos de investigación y desarrollo.

A no ser que se suspenda o se reverse, esta tendencia al alza de los precios promoverá aún más el colapso del sistema americano del cuidado de la salud. Este sistema ya de por sí se encuentra sobrecargado por los crecientes costos de hospitalización, los altos costos de las primas de seguros que amparan contra demandas por negligencia médica, y el número cada vez mayor de personas subaseguradas o sin ningún tipo de seguro. Pharma, que de por sí es la industria más lucrativa en los Estados Unidos, debe entender el papel que desempeña en esta época de crisis. Mientras las personas y las instituciones sufren grandemente, da la impresión de que pharma es una industria codiciosa e insensible. Esta industria está fallando en convencer a las personas—y a quienes elaboran las políticas—de que sus altos precios son necesarios para mantener la investigación y el desarrollo. Algo debe hacerse. El interrogante es si deberá ser un cambio voluntario o forzoso.

Se han discutido con frecuencia posibles soluciones y algunas ya han sido ensayadas. Hasta la fecha no existe un consenso a nivel nacional sobre nada de esto, y los puntos de vista han sido agudamente polarizados. Entre las soluciones que con mayor frecuencia se han discutido están:

1. Controles federales a los precios;
2. Comprar medicamentos a precios más bajos a través de otros países;
3. Cambios en las leyes de patentes para aumentar el uso de medicamentos genéricos;
4. Otros métodos de investigación, desarrollo y fabricación de medicamentos, y
5. Acción gubernamental para interferir en las patentes de producción de medicamentos injustamente costosos, así como la imposición de otros tipos de presiones gubernamentales.

### Controles federales a los precios

Los controles federales a los precios se han ensayado como una forma general de estabilizar los precios, pero no se han utilizado de manera selectiva en los Estados Unidos para combatir los altos precios de las industrias individuales. Los economistas debaten acerca de si estos controles han verdaderamente ayudado o

hecho daño. La última imposición de controles ocurrió en la era de Nixon. Aunque suenan atractivos, también conllevan ciertos riesgos. Cuando más, sirven de bloqueo temporal contra una inflación galopante. Una vez que se levantan los controles, los precios vuelven a subir rápidamente.

Algunas formas de control de precios ya se encuentran en uso en los Estados Unidos, como los descuentos forzosos para ADAP y Medicaid, así como la negociación de precios para la Oficina de Veteranos. En Europa, existen varias tácticas para ayudar a contener los precios. El tipo de controles europeos (los cuales van desde evaluaciones de la relación entre el costo y la eficacia del producto, a las comparaciones de precios con países similares y las negociaciones entre el gobierno y la industria) parecen ser promisorios, pero solamente cuando existe un consenso político acerca de su uso. En Washington es difícil obtener un consenso político sobre cualquier cosa. El hecho de que los Estados Unidos sea el último país industrializado de gran tamaño en dar un amplio uso a estos controles podría conllevar aún mayores presiones a la mesa de negociaciones, particularmente en cuanto a la manera como estos irían a afectar las inversiones en pharma—y por consiguiente el efecto que podría tener en el futuro desarrollo de los medicamentos.

Aunque hay una gran oposición al control de precios por parte de esta Administración, la mera discusión del tema es algo importante y podría influenciar en el liderazgo de pharma. Este debate debe promoverse. Si los líderes de la industria verdaderamente creen que el control de precios sería desastroso para sus negocios, podrían fácilmente evitarlos ofreciendo su propio plan de reducción de precios y comenzando a actuar de manera más responsable.

Comprar medicamentos a precios más bajos a través de otros países  
La compra de medicamentos a precios más bajo a través de otros países (reimportación) es una noción muy bien conocida, la cual tiene a muchos legisladores y congresistas discutiendo la manera de legalizarla. Suena muy bien, ya que es como comprar medicamentos en una farmacia de descuentos en vez de hacerlo en una pequeña tienda minorista. Sin embargo, el asunto no es tan simple.

Los medicamentos son más baratos en Canadá debido a que su gobierno negocia los precios bajo el plan nacional canadiense del

cuidado de la salud. Pero si un gran número de ciudadanos estadounidenses, o hasta de estados enteros, se proponen aprovechar los precios canadienses, se puede desarrollar un grave problema ya que los canadienses pronto podrían oponerse a los compradores americanos. La gran mayoría de estos precios reducidos, son de medicamentos elaborados por las mismas compañías que los venden a precios más altos en los Estados Unidos. Por consiguiente, estas compañías no van a comenzar a enviar mayores cantidades de sus medicamentos a Canadá, de tal forma que puedan ser reimportados a los Estados Unidos a precios más bajos.

Varias compañías grandes han anunciado que a no ser que se suspenda esta práctica, ellos van a parar o recortar notablemente sus embarques a Canadá. Además, es muy seguro que protesten los grupos de defensoría de otros países. Desde ya, algunos de los grupos de defensoría canadienses han solicitado que se suspendan las ventas hechas a los Estados Unidos por las farmacias en Internet. Otra opción para la industria sería la de aumentar los precios a todos los países, disminuyendo así las ventajas de la reimportación a los Estados Unidos, mientras que a su vez, se afectarían los intereses de los ciudadanos de otros países. Una respuesta así podría afectar el progreso que ya se ha realizado para garantizar los precios bajos en los países en desarrollo.

Quienes apoyan a la industria argumentan que, en el fondo, la reimportación es una manera de importar un control de costos a los Estados Unidos. Los esfuerzos bien intencionados de adquirir de esta manera medicamentos a costos más bajos, se traduce en que los Estados Unidos estarían luchando su guerra de precios en otro país, quizás a expensas de los ciudadanos y el sistema de salud de dicho país. También existe una presión creciente de los Estados Unidos sobre la Organización Mundial de Comercio (World Trade Organization) para que se establezcan barreras comerciales en contra de estas prácticas. Sin embargo, igual que el control de precios, las discusiones sobre los esquemas de reimportación podrían ayudar a estimular el debate público. La posibilidad de que se ceda sobre este punto dependería del volumen de reimportaciones que se hagan.

### Cambios en las leyes sobre patentes

Algunas veces se proponen cambios a las leyes sobre patentes con el fin de aumentar el uso de

medicamentos genéricos. Es solamente cuando es posible conseguir las versiones genéricas de los medicamentos populares que las presiones del mercado pueden producir disminuciones en los precios. Sin la competencia de los genéricos, los tratamientos estarían fuera del alcance para la mayoría de las personas VIH positivas en los países en desarrollo. Sin embargo, el poder de competencia de los genéricos dentro de los Estados Unidos y otros países desarrollados está limitado por las leyes sobre patentes. Las leyes sobre patentes crean incentivos para que las personas o las compañías creen un volumen estable de nuevos y mejores productos. Bajo los acuerdos comerciales actuales, los propietarios de patentes obtienen los derechos exclusivos de vender su nueva invención durante un periodo de 20 años (con la excepción de ciertas emergencias relacionadas con el cuidado de la salud).

Sin embargo, los medicamentos casi nunca obtienen la protección total durante los 20 años de la patente debido al largo periodo de tiempo que transcurre entre la consecución de la patente y la llegada al mercado del producto. Si se toma 10 años para que un medicamento llegue al mercado, entonces solamente le quedarían 10 años de protección. A los medicamentos se les permite recuperar un año adicional de protección de patente por cada dos años que se demore el producto en el proceso de aprobación por parte de la FDA, hasta un máximo de 10 años de extensión de protección de la patente. Pero no se les permite más de 14 años de mercadeo exclusivo una vez que haya sido aprobado por la FDA. Por supuesto, existen maneras en que las compañías evaden estas regulaciones, tales como cuando hacen pequeños cambios al medicamento y luego los clasifican como “nuevos productos” una vez que la patente haya expirado.

Algunos piensan que la protección de patentes podría estar funcionando demasiado bien para los medicamentos recetados, si se observa los altos precios de pharma y su nivel de utilidades en comparación con las otras industrias. Por consiguiente, la amenaza de reducir la protección a las patentes, o quizás eliminar los 5 años de extensión, podría merecer una discusión más amplia. Pero cambiar la ley sobre patentes sería muy difícil, ya que esta ley básicamente se aplica a todo tipo de inventos y no solo a los medicamentos. Los mecanismos de protección de patentes de los medicamentos se han tardado décadas en

funcionar adecuadamente, y hay fuertes intereses de mantener las reglas consistentes de un país a otro. Quienes elaboran las políticas son conscientes de que las patentes de más corta duración, las cuales podrían ayudar a promover la competencia genérica, también podrían resultar en precios más altos—más bien que más bajos—en los medicamentos de marca durante la vida útil de la patente.

#### Otros métodos de investigación de medicamentos

Se han propuesto otros métodos de investigación y producción con el propósito de bajar los costos de desarrollar nuevos medicamentos. Se podría intentar poner el desarrollo de medicamentos dentro de un entorno público o de empresas sin ánimo de lucro. Aunque esto suena lógico debido a que los medicamentos son productos esenciales para la salud, podría no ser muy práctico. En este momento se están llevando a cabo algunos esfuerzos “pioneros” en este sentido.

Los grandes interrogantes son: ¿Quién va a hacer el trabajo? ¿Quién va a financiarlo? ¿Quién posee la infraestructura y la experiencia? ¿Cómo se van a patrocinar los nuevos descubrimientos dentro de un entorno público? En este momento no existen respuestas claras diferentes a la industria farmacéutica tradicional. Ni el gobierno ni nadie fuera de pharma tiene la infraestructura para el desarrollo y la fabricación a gran escala de medicamentos. El gobierno financia una buena cantidad de investigaciones básicas, pero se involucra muy poco en el proceso de “desarrollo de medicamentos”.

Aunque algunos pueden señalar al Brasil como una reciente excepción con su producción de medicamentos contra el VIH, cuando más, este país se ha limitado a llevar a cabo las funciones de una compañía de medicamentos genéricos. No ha creado, desarrollado o probado ninguno de los medicamentos que ahora fabrica. Aun en el caso de que la sociedad se estuviera moviendo en esa dirección, se tardarían décadas para crear procesos en el sector público que estuvieran en capacidad de competir con la industria.

#### Acciones para eliminar la protección de patentes

El embargo público de medicamentos con precios injustamente altos es un método que se ha estado investigando como “caso de prueba” durante algún tiempo. Este embargo es teóricamente posible bajo la ley denominada

Bayh-Dole Act. Recientemente, el aumento del 400% en el precio del ritonavir de Abbott creó un caso de prueba que en este momento se está abriendo paso a través del proceso judicial. El razonamiento es que si los fondos del gobierno son utilizados para crear un medicamento, entonces el gobierno tiene el derecho de embargar el producto en el evento de que tenga un precio injusto o que la falla en fabricar el producto esté afectando el acceso a un medicamento necesario.

Lo que aún permanece sin definir es cuánto involucramiento por parte del gobierno es necesario en el historial de un medicamento para hacer que su embargo sea legal. Un gran porcentaje de nuevos medicamentos tendrán alguna forma de financiación por parte del gobierno en su historial, simplemente debido a que los NIH financian investigaciones básicas que conducen a nuevos medicamentos y curaciones. En la solicitud de la patente normalmente se incluyen estas financiaciones, pero esto no prueba que el gobierno posea o tenga el derecho a la patente o el producto. Otro factor incierto es hasta qué punto las acciones de la compañía están afectando el acceso al medicamento. En el caso de los precios del ritonavir, también hay esfuerzos de evaluar en la corte si las acciones de la compañía han afectado a los pacientes o a la competencia del medicamento. Todos estos asuntos permanecen sin resolverse por el momento.

Sin embargo, la amenaza de llevar a cabo tal acción—de manera exitosa o no—hará que las compañías piensen muy bien qué es lo que van a hacer en el futuro.

En conclusión:

¿Será que algo funciona?

Hasta la fecha, todos estos métodos parecen conllevar tanto retos como oportunidades. La mayoría carece del apoyo necesario para mantenerse frente al contraataque de la industria. Pero esto no quiere decir que la tarea de reducir los precios es imposible. Además, debemos recordar siempre que los precios de los medicamentos no son la única causa de la crisis que afecta al cuidado de la salud.

Los directivos de pharma deben mantener el equilibrio entre muchos intereses en conflicto: las personas quieren mejores terapias tan rápida y económicamente como sea posible; los accionistas quieren ver grandes dividendos; las instituciones que invierten las pensiones de los empleados en acciones de la industria

farmacéutica quieren ver que sus fondos crezcan; los reguladores quieren información y productos de la más alta calidad; los investigadores buscan inversiones en las áreas en las que se especializan y que son de su interés, y una serie de personas común y corrientes que trabajan para estas compañías y que tienen familias, necesidades y vidas propias, quieren sentirse satisfechas con lo que están haciendo. Es demasiado fácil e injusto ver a las compañías y a sus ejecutivos y empleados, simplemente como monstruos de la codicia. Pero sin duda hay personas que deben encarar ciertos cargos.

No se puede permitir que las grandes utilidades se generen negando el acceso a los medicamentos de las personas, discapacitando su seguridad financiera o socavando al sistema de salud. No se debe gastar más dinero en mercadeo que en investigación. Los medicamentos popularmente llamados “yo también” (me too) que existen en sus portafolios no deben hacer contrapeso a los adelantos contra la enfermedad.

El meollo del problema es que pharma ha sido más motivada y moldeada por Wall Street que por el Juramento Hipocrático. Las personas en esta industria necesitan una mayor seriedad ante la crisis de los precios de los medicamentos, desde los principales ejecutivos e investigadores clínicos a los que manejan las relaciones con la comunidad y los que dirigen el mercadeo. El sistema está averiado y debe repararse. Nadie puede arreglarlo más rápidamente que quienes dirigen estas compañías.

A medida que los precios se han ido a las nubes, el número de nuevos medicamentos y dispositivos enviados a la FDA para aprobación de hecho han disminuido. En los últimos años la industria se ha consolidado ya que unas cuantas grandes compañías han comprado cada vez un número mayor de las pequeñas. Sin embargo, estas adquisiciones parecen haber hecho más por aplastar a la competencia que por desarrollar más y mejores productos. ¿Cómo se sirve al público de esta manera?

Pharma debe repensar y reestructurar su modelo de negocios. Si de veras ellos piensan que no pueden vender medicamentos por un precio sustancialmente más económico, sin afectar sus programas de investigación y desarrollo, deberán preguntarse, “¿Qué podemos recortar? ¿Qué debemos cambiar?”. Simultáneamente, el gobierno debe pensar su relación demasiado cómoda con la industria. A continuación planteamos algunas sugerencias para el gobierno y la industria.

Que se cambie la ley que permite la publicidad directa al consumidor por parte de las compañías fabricantes de medicamentos, con lo que se liberarían billones de dólares dentro de los próximos 5 años para permitir precios más bajos en los medicamentos, sin tener que sacrificar ni un centavo de la investigación y el desarrollo. Grandes cantidades de dinero corporativo en este momento se invierte en la publicidad directa. Esto estaba prohibido hasta bien entrados los años 90, cuando el Congreso “obsequió” este derecho a la industria.

Aunque algunas encuestas sugieren que los médicos y sus pacientes se benefician de la publicidad, éstas son simplemente encuestas de opinión. No hay evidencias de que las personas reciban un beneficio médico por tales publicidades. Las prohibiciones continuadas de este tipo de publicidades en otros países desarrollados no parece hacerle daño a nadie.

Más aún, no hay evidencias de que las ventas adicionales que generan se hayan traducido en grandes inversiones en investigación. Sin embargo, pareciera que los precios de los medicamentos han aumentado al tiempo con la mayor publicidad. A nivel mundial, menos medicamentos y dispositivos están siendo enviados cada año a las agencias reguladoras, lo que implica que los mayores precios y publicidades no se han traducido en nuevos medicamentos.

Que se fijen límites al cabildeo. Pharma gasta más dinero en cabildeo ante el Congreso, la Rama Ejecutiva, los partidos políticos y los gobiernos estatales que cualquier otra industria. También puede gastar más dinero en cabildeo que en investigación y desarrollo. (Debido a las complejas prácticas contables, es difícil determinar qué es lo que gastan en cualquier cosa.) La necesidad de disminuir los gastos en esta área no requiere de más explicaciones.

Que se retire cualquier prohibición que evite que los pagadores gubernamentales, tales como Medicare, puedan negociar directamente con pharma. Aunque algunos de los compradores oficiales ya negocian el precio de los medicamentos, una provisión clave del nuevo beneficio de medicamentos de Medicare consiste en una prohibición de que se negocien los precios con los fabricantes. Esto no tiene ningún sentido en un país, y bajo una Administración, que alega que cree en las fuerzas libres del mercado. La capacidad de negociar precios es tal vez la herramienta más fundamental en una economía de libre comercio. Los precios de los medica-

### Gastos en publicidad directa al consumidor de pharma:

- 1997: \$908 millones
- 1998: \$1.3 billones
- 1999: \$1.8 billones
- 2000: \$1.9 billones (Enero–Sept.)
- 2005: se estiman en \$7.5 billones

mentos son negociados con la industria en casi todos los demás países industrializados.

Que se utilice el “púlpito de poder” de la presidencia para animar a la reducción de precios. En la actualidad pharma gasta cientos de millones de dólares para ganar el favor de la Casa Blanca, y parece obtener lo que paga. El presidente ha dicho muy claramente que nunca va a considerar un control de precios. ¿Entonces, cuál es la solución? Dejar que la Casa Blanca haga uso de sus relaciones amistosas y le diga a la industria lo que se requiere para el bienestar de la gente y el país en esta época de dificultades económicas. Pharma no puede “llevarse sus negocios para otro lado” porque ningún otro lugar del mundo desea pagar los altos precios que se han vuelto rutinarios aquí.

Que se deje que las juntas directivas de las principales empresas farmacéuticas reestructuren sus paquetes de compensación para los ejecutivos. Esto premiaría a las estrategias de precios competitivos y al mejor desarrollo de productos, más bien que a las ganancias a corto plazo. Los precios competitivos y los mejores productos son tal vez la mejor manera de aumentar las ventas y la participación en el mercado.

### Comentarios finales

Por más razonables y evidentes que puedan parecer estas estrategias, ninguna sería algo que pharma haría por su propia cuenta. Sin embargo, hay cosas que pueden lograrse con presión por parte del público o del gobierno. Si la industria aborrece tales métodos, está bien—dejémoslos que reduzcan sus precios de cualquier otra manera. La única opción que no puede ser tolerada por más tiempo es que las cosas continúen como están. Al fin de cuentas, esto los afectará con la misma intensidad que en este momento está afectando a las personas que tanto necesitan estos medicamentos. Ahora es el momento de que sean al menos tan responsables ante sus clientes y el país como lo han sido ante sus accionistas.

## Actualización sobre terapias contra el VIH

Algunos nuevos medicamentos similares a los que ya han sido aprobados se encuentran en camino; sin embargo, solamente uno, el tipranavir (de Boehringer Ingelheim), podría obtener la aprobación de la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos) en el 2004. Más adelante en este número de PI Perspective discutiremos algunos medicamentos de clases nuevas y diferentes modos de actuar, pero no serán de amplio uso sino hasta dentro de 2 años o más.

Se necesitan nuevos medicamentos que impacten al virus de diferentes maneras para poder hacer un verdadero avance en el tratamiento de la enfermedad del VIH. Sin embargo, también se necesita un progreso en cuanto al mejoramiento de los medicamentos existentes, que ofrezcan nuevas opciones a las personas a quienes les estén fallando sus tratamientos actuales. Este artículo discute el progreso de los nuevos inhibidores de la proteasa (tipranavir y TMC-114) y de los inhibidores de la transcriptasa inversa (capravirine y Reverset).

### Tipranavir

El tipranavir tiene una estructura química diferente a la de los otros inhibidores de la proteasa disponibles en la actualidad, la cual le puede permitir actuar contra virus que son resistentes a otros medicamentos de esta misma clase. Se está estudiando en personas que están tomando por primera vez medicamentos contra el VIH así como en personas que ya han recibido abundante tratamiento y pueden tener una resistencia a los mismos.

El organismo elimina rápidamente al tipranavir de la sangre, de tal manera que cada dosis de 500mg de tipranavir debe tomarse en combinación con 200mg de ritonavir. El ritonavir ayuda a que el tipranavir permanezca en la sangre durante un mayor período de tiempo. Ambos medicamentos deben tomarse dos veces al día.

Los estudios han mostrado que hasta ahora los principales efectos secundarios del tipranavir son vómito, diarrea y náuseas, sin que ninguno se presente en más de un 5% de las personas. En dichos estudios la mayoría de estos efectos pudieron manejarse tomando el tipranavir con un bocado ligero. La adición del ritonavir conlleva el potencial de una elevación en los indicadores de los lípidos (triglicéridos) y de las enzimas que indican el funcionamiento del hígado.

Se espera que los resultados preliminares de un estudio a gran escala estén listos para finales del verano. Si son favorables, se espera que la compañía solicite su aprobación a la FDA. La compañía ha informado que una vez que se haya oficializado el proceso de solicitud de aprobación se abrirá un programa de acceso expandido.

El tipranavir está disponible para un pequeño número de personas a lo largo del país a través de un estudio de seguridad de etiqueta abierta (OLSS). Este estudio está abierto para personas que vivan dentro de 100 millas a la redonda de un sitio de estudio de fase III y que necesiten el tipranavir para completar un régimen de tratamiento activo. En este momento está limitado a personas con

recuentos de células CD4+ inferiores a 100. La línea telefónica de ayuda del estudio es 1-800-632-2464.

### TMC-114

Igual que el tipranavir, el TMC 114 (de Tibotec/Johnson & Johnson) es un inhibidor de la proteasa que puede actuar contra el virus que se ha hecho resistente a otros inhibidores de la proteasa. Recientemente, los investigadores reportaron sobre las conclusiones de un pequeño estudio sobre humanos y en tubos de ensayo (in vitro) acerca de la resistencia. El objetivo del pequeño estudio era evaluar la seguridad y comparar la actividad contra el VIH de tres dosis diferentes de TMC 114. Cada dosis (300mg dos veces al día, 600mg dos veces al día o 900mg, una vez al día) se combinó con una fortificación de 100mg de ritonavir,

Los esquemas de dosis y las respuestas de la carga viral al final de dos semanas (14 días) fueron:

- 300mg de TMC-114 + 100mg de ritonavir dos veces al día = 1.2 log de reducción
- 600mg de TMC-114 + 100mg de ritonavir dos veces al día = 1.5 log de reducción
- 900mg de TMC-114 + 100mg de ritonavir una vez al día = 1.3log de reducción

### El atazanavir y los efectos secundarios

Los resultados de dos estudios confirman los beneficios del inhibidor de la proteasa atazanavir (Reyataz) en relación con sus efectos secundarios. Varios estudios muestran que otros inhibidores de la proteasa pueden reducir la sensibilidad a la insulina en el organismo. Una reducción en la sensibilidad a la insulina puede llevar a una diabetes. Un estudio reportado en la XI Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) encontró que el atazanavir no tenía ningún efecto en la sensibilidad a la insulina.

Un segundo estudio reportado en el CROI encontró que el Kaletra tenía más efectos negativos en el colesterol y los triglicéridos que el atazanavir y el ritonavir tomados en combinación. Las personas que entraron al estudio tenían niveles elevados de colesterol y triglicéridos provocados por el uso de regímenes anteriores. Los que recibieron atazanavir tuvieron reducciones tanto en el colesterol total como en los triglicéridos durante un período de 48 semanas. El colesterol total disminuyó en un 8% y los triglicéridos en ayunas disminuyeron en un 4%. En contraste, los participantes que tomaron Kaletra tuvieron un aumento del 6% en el colesterol total y un aumento del 30% de los triglicéridos en ayunas.

Esto no sugiere que el atazanavir posea un efecto de reducción de lípidos (grasas). Más bien, un creciente número de estudios han encontrado que simplemente no tiene un efecto negativo en los lípidos como pueden tenerlo otros medicamentos. Aunque los dos estudios presentados aquí fueron más bien pequeños, ciertamente sugieren que el atazanavir podría ser una alternativa razonable para las personas que experimentan problemas con los lípidos y la insulina causados por otros medicamentos contra el VIH.

Las respuestas en la carga viral al final de dos semanas fueron similares dentro de los tres grupos. Las reducciones en el virus fueron comparables bien sea que la persona fuera resistente a un solo inhibidor de la proteasa o a todos los inhibidores de la proteasa aprobados. En los estudios en tubos de ensayo, el TMC 114 se mantuvo activo contra el virus con seis o más mutaciones frente a los inhibidores de la proteasa. Si estos resultados permanecen en los estudios a gran escala, este podría ser un buen candidato para las personas que hayan tenido problemas con resistencia a los medicamentos y que necesiten nuevas opciones de tratamiento.

### Capravirine

El capravirine (de Agouron/Pfizer) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no

nucleósido (NNRTI), que pertenece a la misma clase que el efavirenz y la nevirapina. Los datos iniciales sugieren que podría actuar contra virus que se hayan vuelto resistentes a otros medicamentos de la clase de los NNRTI. También se encontró que es muy potente, produciendo una disminución hasta de 2 log en la carga viral cuando se administra en dosis de 1,400mg dos veces al día. El desarrollo del capravirine fue suspendido cuando los estudios en animales sugirieron que el medicamento podría causar problemas cardíacos. Una revisión de la información proveniente de un pequeño estudio en humanos el cual tuvo un monitoreo cuidadoso de las funciones cardíacas, no reveló que existieran efectos secundarios que pudieran afectar al corazón. Ahora, se ha reiniciado el desarrollo del medicamento.

En Europa, los estudios del capravirine están reclutando a personas que no han tomado antes medicamentos contra el VIH. Los estudios en los Estados Unidos y el Canadá están reclutando personas cuyos regímenes están fallando y que incluyen inhibidores de la proteasa y un NNRTI. El estudio en los Estados Unidos va a comparar tres diferentes dosis de capravirine + Kaletra + dos NRTI a Kaletra + dos NRTI. Las personas interesadas en el estudio pueden llamar al 1-800-323-4202 para más información.

### D-D4FC

El D-D4FC (Reverset, de Pharmaset) es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo a los nucleósidos (NRTI). Los resultados de un estudio a corto plazo en personas que no habían tomado antes medicamentos contra el VIH sugirió que podría tener una potente actividad contra el virus, tomado como una terapia de agente simple (monoterapia, no en conjunto con otros medicamentos contra el VIH) durante un periodo de diez días en tres diferentes dosis, el D-D4FC produjo las siguientes disminuciones en la carga viral:

- un promedio de reducción de 1.67 log en las personas con la dosis de 50mg una vez al día,
- un promedio de reducción de 1.74 log en las personas con la dosis de 100mg dos veces al día, y
- un promedio de reducción de 1.77 log en las personas con la dosis de 200mg una vez al día,

Aunque estas reducciones virales son importantes, el estudio era muy pequeño y de muy corta duración. Se necesitan otros estudios para determinar si estas disminuciones se mantienen con el tiempo. Los activistas también presionarán por estudios sobre las interacciones del D-D4FC con otros medicamentos para asegurar su utilidad como parte de una terapia combinada.

La compañía que está desarrollando el medicamento compartió información proveniente de estudios en tubos de ensayo en los que se muestra que el D-D4FC puede actuar contra virus resistentes al AZT, el 3TC y a otros NRTI. Sin embargo, es muy pronto para sacar conclusiones acerca de los patrones de resistencia y resistencia cruzada de este medicamento. Casi todos los medicamentos nuevos prometen actuar contra los virus resistentes a otros medicamentos, pero solamente los

### Genética, raza/grupo étnico y los efectos secundarios del efavirenz

Un estudio (el ACTG5097) fue diseñado para determinar si los altos niveles de efavirenz en la sangre están relacionados con los efectos secundarios en el sistema nervioso central (SNC). Los efectos secundarios en el SNC incluyendo las pesadillas vividas, la dificultad para dormir y los cambios de ánimo han sido reportados en varios estudios sobre el efavirenz. Los resultados del ACTG5097 fueron reportados recientemente, encontrando una relación significativa entre los factores genéticos, la raza y la rapidez con la que se elimina el efavirenz del torrente sanguíneo.

El ACTG5097 encontró que las personas que se identificaban como de raza negra o hispanos retenían un mayor nivel de efavirenz en la sangre que los blancos no de origen hispano. Como era de esperarse, era más probable que las personas con los niveles más altos del medicamento lo suspendieran debido a estos efectos secundarios. El estudio también encontró que aunque las personas con niveles más altos de efavirenz no desarrollaron efectos secundarios en el sistema nervioso central con una mayor rapidez que aquellos con los niveles más bajos, era más probable que suspendieran el medicamento debido a dichos efectos secundarios. Esto sugiere que mientras los efectos en el SNC no se desarrollan más rápido en las personas con los niveles más altos del medicamento en la sangre, cuando se presentan, lo hacen con una mayor severidad.

Bajo un examen más minucioso, los investigadores encontraron una variación genética que explica la diferencia en la manera como el organismo procesa el efavirenz, mejor que por una identificación racial. Esta variación genética, la cual afecta las funciones del hígado, se encontró en un 20% de las personas de raza negra y solamente en un 3% de los de raza blanca. No se presentó ninguna información con respecto al porcentaje de hispanos participantes en el estudio que portaban este gen. No es probable que las pruebas genéticas utilizadas en este estudio se encuentren disponibles pronto. Debido a que no se tiene acceso a estas pruebas, las personas de raza negra o los hispanos que estén tomando efavirenz deben ser conscientes de un posible mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios y continuar un monitoreo cuidadoso.

Se requiere una mayor confirmación acerca de la variación genética, su impacto en la función del hígado, y las personas que con mayor probabilidad podrían tenerla para poder determinar su impacto en cuanto a la respuesta de dichas personas al tratamiento contra el VIH.

estudios a gran escala nos dirán si esto permanece cierto con el transcurso del tiempo. Un estudio más grande comenzará a reclutar a 180 personas con experiencia en el tratamiento para finales del 2004.

### Conclusión

Es probable que las novedosas estrategias de tratamiento que se discuten más adelante en esta publicación van a tomar como mínimo varios años para estar disponibles a las personas que viven con el VIH. Algunas de esas estrategias se encuentran en su infancia científica y van a tomar todavía más tiempo. Mientras tanto, medicamentos como los que se discuten en este artículo ofrecen alternativas promisorias para las personas que van a necesitar nuevos medicamentos en un futuro próximo.

Todos los cuatro medicamentos (tipranavir, TMC-114, capravirine y D-D4FC) fueron desarrollados con el objetivo de atacar al VIH resistente. Juntos representan tres de las cuatro clases de medicamentos aprobados. Aunque no se consideren un paso revolucionario al frente, ofrecen esperanzas a las personas que los necesitan.

### Conclusiones sobre la actualización sobre las terapias contra el VIH

#### Tipranavir

- Nuevo inhibidor de la proteasa, que seguramente será aprobado en el 2004.
- Puede actuar contra virus resistentes a otros inhibidores de la proteasa.
- Debe ser fortificado con ritonavir.
- Hasta el momento se ha presentado efectos secundarios de leves a moderados.

#### TMC- 114

- Nuevo inhibidor de la proteasa, actualmente en pequeños estudios.
- Puede actuar contra virus resistentes a otros inhibidores de la proteasa.
- Debe ser fortificado con ritonavir.

#### Capravirine

- Nuevo NNRTI, entrando este año a estudios de gran escala.
- Puede actuar contra virus resistentes a otros NNRTI

#### D-D4FC

- Nuevo NRTI, actualmente en pequeños estudios.
- Puede actuar contra virus resistentes a otros NRTI.

## Lo que viene en terapias contra el VIH: Inhibidores de la integrasa

Los medicamentos actuales contra el VIH actúan en tres etapas distintas del ciclo vital del VIH. Los inhibidores de entrada como el enfuvirtide, evitan que el VIH entre a las células. Los inhibidores de la transcriptasa inversa—como el AZT, el tenofovir y el efavirenz—previenen que el VIH cambie su estructura genética. Los inhibidores de la proteasa, como el atazanavir y el Kaletra, aseguran que las recién formadas partículas virales no se ensamblen a los virus infecciosos. (Para un listado de estos medicamentos y sus clases, ver la página 13.)

Después de muchos años de investigaciones, se está llegando a los medicamentos que bloquean otra etapa del ciclo vital del virus. A estos se les llama inhibidores de la integrasa. Este artículo describe tanto los retos como las promesas del desarrollo de los inhibidores de la integrasa.

### ¿Qué son los inhibidores de la integrasa?

La integración viral ocurre cuando el recién elaborado material genético del virus (llamado ADN viral) entra en el núcleo de la célula y se inserta dentro del material genético de la misma (ADN). Una vez que se completa esta integración, la célula comienza a operar bajo las instrucciones genéticas del virus en vez de las de la célula misma, lo que hace que la célula se convierta en una especie de fábrica del VIH. Los inhibidores de la integrasa buscan bloquear la enzima integrasa para evitar que se lleve a cabo el proceso de integración.

Bloquear la integrasa podría ofrecer mucho al tratamiento de la enfermedad del VIH. Puesto que actuaría en una etapa diferente del ciclo vital del virus que los medicamentos existentes, es muy probable que un inhibidor de la integrasa actúe contra virus que son resistentes a los medicamentos actuales. Además, la enzima integrasa, no se presenta naturalmente en el organismo, de manera que bloquearla podría causar algunos efectos secundarios comunes a los medicamentos actuales.

Es probable que también se desarrolle una resistencia a los inhibidores de la integrasa. Sin embargo, los investigadores esperan que los virus resistentes a los inhibidores de la integrasa tengan una menor capacidad de infectar a otras células y fabricar otros virus. Tales esperanzas han mantenido viva la investigación sobre los inhibidores de la integrasa a pesar de los retos que presenta su desarrollo.

### Identificación y desarrollo de los inhibidores de la integrasa

Los químicos farmacéuticos deben pasar por millones de compuestos potenciales en la búsqueda de medicamentos que puedan actuar contra el VIH. Con el fin de hacer menos extensa la búsqueda, deben crear una serie de pruebas que determinen cuáles candidatos es más probable que actúen. Crear pruebas que simulen exactamente a la enzima integrasa ha sido uno de los retos más grandes. Sin embargo, varios investigadores privados y gubernamentales han ahora desarrollado pruebas para la integrasa, y dos candidatos a inhibidores de la integrasa han pasado a pruebas en humanos durante los últimos dos años.

El primero, el L-870,810 de Merck, fue el último en ser reportado en la primavera del 2003. Funcionó bien en los tubos de ensayo y en los estudios sobre animales. Tanto en las pruebas en tubos de ensayo como con monos, la resistencia al L-870,810 fue lenta en presentarse y cuando lo hizo, el virus resistente resultó severamente discapacitado en su habilidad para reproducirse. Las pruebas iniciales en voluntarios VIH negativos encontraron que el medicamento era bien tolerado. Un estudio de fase II fue planificado para el 2003. Sin embargo, Merck ha venido siendo objeto de una extensa reestructuración y su investigación sobre el VIH ha sido retrasada considerablemente durante el último año. Hace poco afirmaron que todavía estaban interesados en la investigación de la integrasa y esperamos saber más al respecto el próximo año.

El segundo candidato a inhibidor de la integrasa, el S-1360, es una aventura conjunta entre Shionogi Pharmaceuticals y GlaxoSmith-Kline. El S-1360 demostró actuar contra el VIH en tubos de ensayo y ser seguro en animales. En los estudios de fase I, los voluntarios mantuvieron niveles adecuados de S-1360 en la

## Prioridades en la defensoría sobre investigación de Project Inform

En el artículo editorial de *PI Perspective* #36, "La Curación: Obtenemos lo que Pedimos," Project Inform anunció algunos cambios en las prioridades de sus programas de defensoría sobre tratamientos e investigación. La respuesta al artículo fue abrumadora y positiva, y muchas personas nos manifestaron su deseo de obtener más información.

Los objetivos de los programas de defensoría sobre tratamientos e investigación de Project Inform son 1) Facilitar la investigación hacia la búsqueda de una curación para el SIDA; 2) Enfocar la investigación en los problemas que afrontan las personas en etapas avanzadas de la enfermedad del VIH; 3) Tratar los problemas relacionados con el acceso a los tratamientos; 4) tratar los problemas relacionados con las normas de atención médica; y 5) permanecer listos a proceder y responder ante la información y los problemas que surjan.

Nuestras estrategias para lograr estas metas son múltiples y variadas. Estas incluyen aunque no se limitan a:

- › **reuniones cara a cara** con los líderes de la industria, la academia y los Institutos Nacionales de la Salud (NIH). Esto comprende áreas desde el diseño de medicamentos hasta la fijación de precios y la definición de prioridades de investigación, y los mecanismos para servirles;
- › **discusiones con científicos individuales** y/o compañías acerca de la investigación orientada hacia la obtención de la curación; la meta es primero que todo asegurarnos de que entendemos la ciencia que se requiere, y luego que motivemos cuando se necesite y sea posible para logramos un desarrollo continuo;
- › **auspiciar reuniones de investigadores** para enfocar el diálogo y la planificación estratégica, como se han hecho a través de los "Immune Restoration Think Tank" (IRTT) y otras reuniones donde se han discutido las interrupciones estructuradas del tratamiento (STI);
- › **participar en comités tales** como:
  - el Federal Guidelines Committee en el que se establecen las pautas para el cuidado y la atención médica del VIH;
  - comités de revisión científica en los que se revisan ciertos programas;
  - los comités de revisión de protocolos en los que se revisan estudios específicos; y
  - el comité asesor de la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos) en el que se evalúan nuevos medicamentos y tecnologías y se hacen recomendaciones para su uso y licenciatura;
- › **hablar por distintos medios**, incluyendo las reuniones de tipo científico, las conferencias y los foros sobre el SIDA, las audiencias de la FDA, la prensa, etc. con el objetivo de mantener en el radar el concepto de la curación del SIDA; y
- › **remidir los proyectos con alto potencial o alto riesgo** a posibles fuentes de financiación.

La siguiente tabla no incluye todos los asuntos en los que está trabajando Project Inform, sino más bien algunos ejemplos representativos, la manera como los tratamos y la forma como otras personas pueden involucrarse.

Por último, otro objetivo de este esfuerzo de activismo es educar a las personas acerca del activismo sobre tratamientos e inspirarlos a que se involucren. Para ese fin, además de las actualizaciones periódicas a través del Treatment Action Network (TAN) de Project Inform en [TAN@projectinform.org](mailto:TAN@projectinform.org), a lo largo del año aparecerán en *PI Perspective* varios artículos dedicados a los distintos aspectos de nuestra labor de defensoría sobre tratamientos. Siempre alentaremos y agradeceremos sus comentarios y la participación en la lucha por obtener la curación.

### El problema

Algunos tratamientos potencialmente eficaces y estrategias a menudo son olvidados debido a que los investigadores de las distintas disciplinas raramente comparten la información y las ideas, o piensan conjuntamente de manera estratégica para resolver los problemas.

### Lo que haremos al respecto

Comprometer a los principales investigadores sobre el VIH y otras enfermedades a crear planes de colaboración estratégicos y la creación de nuevos estudios de investigación.

Identificar los mecanismos para la financiación de nuevas investigaciones provenientes de planes estratégicos. Influir en los mecanismos de financiación para que se dirijan hacia las investigaciones de interés para la comunidad.

Compartir ideas generadas por el IRTT con institutos de investigación como el Institute of Human Virology (IHV), investigadores individuales, otros activistas y quienes utilizan los servicios de Project Inform.

Las grandes redes que establecen las prioridades científicas y que conducen las investigaciones sobre terapias, el entendimiento básico del VIH y las investigaciones sobre vacunas son ineficaces y obstaculizan el progreso hacia la curación.

En el 2004 se desarrollarán propuestas para "re-competir" casi todas las redes que conducen investigaciones sobre el VIH. Project Inform influirá en esta "re-competencia" para servir a los intereses de sus afiliados.

Ciertas terapias potencialmente importantes a menudo afrontan obstáculos para su desarrollo.

Reunirse con las compañías farmacéuticas y biotecnológicas que posean terapias novedosas y planes de desarrollo de medicamentos, y asegurarse de que se satisfagan las necesidades de la comunidad; además, identificar los obstáculos para su progreso y trabajar para removerlos.

## Cómo vamos a hacerlo

EL IRTT de Project Inform es un tanque de pensamiento (think tank) aclamado internacionalmente, el cual incluye a los principales pensadores dentro y fuera del campo del VIH para pensar conjuntamente en las formas de reparar el sistema inmunológico de personas en etapas avanzadas de la enfermedad.

La Foundation for AIDS and Immune Research (FAIR) ha sido de gran importancia para proveer semillas de financiación para muchos proyectos concebidos en los eventos patrocinados por Project Inform sobre temas que van desde la terapia de salvamento a la interrupción estructurada del tratamiento.

Individuos del personal de Project Inform pertenecen a la junta directiva y a la junta de asesoría científica de FAIR y copatrocinamos eventos con FAIR.

Los NIH financian la mayor parte de la investigación sobre el VIH a nivel mundial. Gran parte de la investigación de los NIH es llevada a cabo a través de la División del SIDA de los National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (DAIDS).

Project Inform se reúne con el personal de OAR Y DAIDS para discutir las prioridades y tratar de influir en las decisiones de financiación y en los programas de acuerdo a las necesidades de las personas con VIH.

El IHV y la Universidad de Baltimore conducen un esfuerzo integrado de investigación sobre el VIH bajo la dirección del Dr. Robert Gallo. Este es un ejemplo del tipo de esfuerzos de investigación en los que se involucra Project Inform, interactuando personalmente con los investigadores para proveerles información sobre cuáles deberían ser las prioridades científicas del instituto.

Científicos creativos e imaginativos trabajando juntos para descubrir la clave de la curación. Entre las actividades más importantes que pueden realizar los activistas para acelerar el paso del descubrimiento de la curación, fuera de tratar de aumentar los recursos dirigidos hacia este esfuerzo están: mantener buenas relaciones con la comunidad científica, auspiciar colaboraciones, llevar los comentarios de la comunidad y ayudar a retirar los obstáculos para poner en marcha las ideas innovadoras.

Project Inform y otras organizaciones asistieron a las reuniones preliminares, patrocinadas por DAIDS, sobre el problema de la re-competencia.

Varios grupos están siguiendo su progreso y haciendo sus comentarios.

Project Inform asistió a una reunión inter-institutos en los INH para tratar por primera vez el tema de la re-competencia. Esto ofreció la oportunidad de que el personal de Project Inform escuchara las inquietudes de otros institutos para poder así diseñar nuestra estrategia.

Project Inform continuará reuniéndose con las directivas de DAIDS durante el próximo año. El campo de influencia implica evaluar las necesidades estructurales de las redes de apoyo de la investigación dirigida hacia la curación y asegurarse de que estas necesidades sean satisfechas con la aplicación de fondos.

A medida que se desarrollan las nuevas ideas, Project Inform se reunirá con los patrocinadores de la industria con el fin de:

- aprender acerca de los planes de desarrollo de medicamentos y comentar sobre ellos;
- alentar la investigación sobre el VIH donde los planes de desarrollo no la incluyan;
- ofrecer comentarios a manera de asesoría y/o asistencia para superar las barreras a la investigación (regulaciones, etc.); y
- asegurarse de que las compañías ofrezcan programas de acceso temprano que satisfagan las necesidades de la comunidad a medida que progresa el desarrollo.

## ¿Que pueden hacer otras personas?

Apoyar a Project Inform y/o a los institutos individuales de investigación.

Done a fundaciones que financian la investigación sobre el SIDA. Como FAIR.

Al apoyar los mecanismos de financiación como FAIR se permite que la investigación arranque y se ponga pronto en marcha.

Servir en las Institutional Review Boards (juntas institucionales de revisión) que vigilan la ética de la investigación y la adecuación de los documentos de consentimiento informado.

Involucrarse en los Community Advisory Boards (juntas de asesoría comunitaria) para los centros de investigación sobre el VIH.

Educarse a usted mismo acerca de las nuevas oportunidades de investigación y de servicio voluntario para los estudios que son importantes o de interés para usted.

Apoye a Project Inform.

Escribirle o llamar a los políticos elegidos en Washington acerca de la importancia de financiar la investigación biomédica en los NIH y en particular la importancia de financiar la investigación para el VIH/SIDA.

sangre. Esto era una inquietud antes de que comenzara el estudio, debido a que el medicamento se une fácilmente a las proteínas en la sangre, lo que impide que mucho entre a la célula donde se necesita que vaya. Los efectos secundarios fueron mínimos en el estudio y el desarrollo del medicamento prosiguió.

Un estudio de fase II del S-1360 se llevó a cabo a comienzos del 2003 en personas VIH positivas. Desafortunadamente, el S-1360 no redujo lo suficiente los niveles del VIH como para continuar su desarrollo. Sin embargo, las compañías tenían un candidato de reserva, al que se le llama actualmente RSC 1838. Este compuesto es similar al S-1360 en su estructura y funcionamiento. El RSC 1838 no ha entrado todavía a la fase de estudios en humanos y hay pocos detalles disponibles acerca de las pruebas en tubos de ensayo y en animales.

Aunque ha tomado más tiempo para que los inhibidores de la integrasa lleguen a los estudios en humanos que las otras clases actuales de medicamentos, la falla y/o la demora de estos dos primeros no es motivo para concluir que lo mismo va a ocurrir al resto de medicamentos de esta clase. Las personas que viven con el VIH solo pueden beneficiarse de poder contar con más opciones en el tratamiento de la enfermedad, y el activismo sobre tratamientos está determinado a que muchos otros medicamentos lleguen al mercado.

### El futuro de los inhibidores de la integrasa

Los estudios en los tubos de ensayo de más de una docena de candidatos a inhibidores de la integrasa han aparecido en varios artículos de las revistas científicas durante los últimos dos años. Casi todo el trabajo de los científicos académicos en los Estados Unidos y Europa. Aunque es demasiado pronto para saber cuáles habrán de desarrollarse, es imperativo que los activistas colaboren con los investigadores para ayudarles a superar los obstáculos en el desarrollo de los medicamentos.

Varios de los medicamentos aprobados para el VIH se originaron en investigaciones en las universidades. Medicamentos como el enfuvirtide y el tenofovir nunca hubieran llegado a desarrollarse sin la asistencia de los activistas comunitarios. Ayudar a añadir los inhibidores de la integrasa a la lista de medicamentos es meramente un reto más, y estamos preparados para enfrentar esta tarea.

## Inhibidores de entrada

Los inhibidores de entrada son una nueva clase de medicamentos contra el VIH que funcionan bloqueando la capacidad del virus de infectar la célula. Existen dos tipos generales de inhibidores de entrada: los inhibidores de fusión y los inhibidores de adherencia. En los años próximos es posible que haya un tercer tipo.

El enfuvirtide (T20, Fuzeon), es un inhibidor de fusión aprobado por la FDA en 2003, el cual fue el primero de esta nueva clase disponible para el uso en gran escala. Aunque el enfuvirtide ha probado ser potente, sus efectos secundarios, principalmente asociados con el hecho de que debe inyectarse con una jeringa, ha desalentado a muchas personas a usarlo. También a otros les ha sido negado el acceso debido al alto costo de este medicamento, el cual ha hecho que muchos estados no lo tengan en sus listados de ADAP. Para más información acerca del enfuvirtide, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform en el 1-800-822-7422.

Muchos opinan que la gran promesa de los inhibidores de entrada será más tangible cuando estén disponibles los medicamentos de moléculas pequeñas. Cuando los medicamentos de moléculas grandes, como el enfuvirtide, son administrados oralmente (por la boca), el proceso digestivo los descompone en pedazos pequeños, lo que los vuelve ineficaces. Por consiguiente, deben ser administrados por medio de inyecciones. Sin embargo, los medicamentos de moléculas pequeñas no son alterados por el sistema digestivo y pueden tomarse por la boca, evitando así los problemas asociados con las inyecciones. Varios medicamentos están en este momento en desarrollo, incluyendo a seis que ya están en estudios con humanos los cuales comentaremos aquí.

La entrada viral del VIH consiste de cuatro pasos. Primero, el virus se adhiere a la proteína CD4+, un receptor que aparece en ciertas células del sistema inmunológico. Luego, se pega a una segunda superficie de proteínas de estas células, llamadas co-receptores. Los co-receptores más comunes para el VIH son el CCR5 y el CXCR4. Una vez que se ancla a los dos receptores, el virus fusiona su capa externa a la capa de la célula. Por último, el VIH suelta su propia capa e inyecta su material genético desde el núcleo a la célula.

En este momento hay compuestos en desarrollo que tienen como objetivo cada una de estas etapas de la entrada viral. La mayoría

todavía está en estudios en tubos de ensayo. Los seis inhibidores de entrada que actualmente se encuentran en estudios sobre humanos pueden dividirse en dos categorías—los que bloquean la primera etapa (la fusión del virus a la proteína CD4+) o los que bloquean la segunda etapa (la adherencia a los co-receptores).

El BMS-488043 es un inhibidor de adherencia oral que se pega a los receptores CD4+. Al estar allí pegado, impide que el virus se adhiera a la célula. En la actualidad está siendo estudiado en dos dosis, 800mg y 1,800mg dos veces al día. Las informaciones preliminares muestran que entre las doce personas a quienes se les dio la dosis baja (800mg dos veces al día), la carga viral les descendió en un promedio de .73 log en comparación con .02 log entre las personas que tomaron el placebo. Aún todavía no se tiene la información acerca de los que tomaron la dosis más alta, ésta vendrá más tarde. En este momento se están planificando nuevos estudios.

El TNX-355 es un anticuerpo monoclonal de las CD4+. Es un anticuerpo elaborado por el hombre, el cual se pega a las células CD4+ con la esperanza de bloquear las primeras etapas del proceso de entrada viral—adherencia al receptor CD4+. En un pequeño estudio, a 22 personas se les administró TNX-355 por medio de inyección—o bien semanalmente o cada dos semanas—además de su terapia estándar contra el VIH durante nueve semanas. Las reducciones virales fueron aproximadamente de 1 log dentro de las dos semanas de haber iniciado el TNX-355. Sin embargo, la carga viral volvió a los niveles anteriores al estudio hacia el final de la semana novena, con evidencias de haberse desarrollado una resistencia. Los recuentos de células CD4+ fluctuaron durante el transcurso del estudio, y los aumentos máximos variaron entre 103 y 257, siendo observados los mayores aumentos en los que recibieron la inyección semanal. Una limitación inherente a muchos anticuerpos monoclonales es que el organismo humano algunas veces crea anticuerpos contra estos

anticuerpos, disminuyendo así su eficacia. Una inquietud adicional es que los anticuerpos monoclonales son muy costosos de fabricar en las grandes cantidades que se requieren para el tratamiento crónico.

El PRO 542, de Progenics, simula a los receptores CD4+, haciendo que el VIH se adhiera al PRO 542 en lugar de a las células CD4+. En un estudio sobre personas con una gran experiencia en tratamientos y a quienes les estaban fallando sus terapias actuales, se observaron reducciones en la carga viral de entre el 60 y el 80% después de una sola dosis del PRO 542. Los resultados son promisorios y se piensan hacer estudios de seguimiento. Sin embargo, el medicamento debe administrarse mediante inyección subcutánea, lo que es un claro contratiempo.

El Schering D es un medicamento de moléculas pequeñas que se adhiere al CCR5 y previene así que el VIH se adhiera a este co-receptor. Los datos recientes de un estudio sobre pequeñas dosis fueron bastante alentadores. Un total de 36 personas, quienes no estaban tomando terapia contra el VIH, recibieron una de tres dosis (10mg, 25mg y 50mg) del Schering D cada 12 horas durante dos semanas. Un grupo adicional de doce personas recibió un placebo. Se observaron reducciones en la carga viral en todos los grupos que tomaron el Schering D, siendo las mayores reducciones entre las personas que tomaron las dosis más altas (-1.08log, -1.56log y -1.62 log respectivamente). No se observó ningún cambio significativo en la carga viral entre los miembros del grupo que tomaron el placebo.

EL UK-427,867 es otro bloqueador del CCR5. Los datos presentados el último año de un estudio sobre pequeñas dosis, demostraron que este medicamento es potente y bien tolerado. A un total de 16 personas se les administró UK-427,857 a dos niveles de dosis y se compararon los resultados a los de un grupo de 12 personas a quienes se le dio un placebo. Con la dosis más alta de 100mg dos veces al día, siete de ocho personas experimentaron una reducción de 1 log en la carga viral del VIH. La mitad de las personas que tomaron la dosis más baja de 25mg, dos veces al día, tuvieron reducciones de su carga viral por encima de .5 log. Durante el estudio no se reportó ningún efecto secundario serio. Como en el caso del medicamento Schering D, si aún está por definirse cuál es la dosis óptima.

El GW-873140 también es un bloqueador oral del CCR5. En un estudio pequeño sobre su seguridad y dosificación, se encontró que este medicamento es seguro, sin que se reportaran efectos secundarios serios. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, diarrea y cólicos abdominales. No hay datos que reporten cómo es su actividad contra el VIH. Más adelante se piensa continuar con otros estudios.

### Comentarios

La promesa de los inhibidores de entrada, especialmente la de los de moléculas pequeñas, tiene a muchas compañías trabajando en el desarrollo de sus propios medicamentos novedosos. Muchos todavía se encuentran en la etapa pre-clínica de desarrollo, y se encuentran a años de distancia de estar disponibles. Sin embargo, existen varios candidatos promisorios que ya se encuentran en la etapa de estudios humanos. Si estos continúan mostrándose promisorios, algunos pueden llegar al uso ampliado en humanos dentro de los próximos dos o dos años y medio.

Las personas que viven con el VIH necesitan medicamentos que tengan diferentes objetivos, sean más fáciles de tomar y provoquen un menor número de efectos secundarios. Los inhibidores de entrada son promisorios en todos estos campos, pero como siempre, la prueba vendrá de los estudios clínicos.

### 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.

## Terapia genética contra el VIH

La manipulación de las células y los genes del cuerpo para tratar enfermedades tienen un gran potencial, pero es un campo de la investigación que todavía se encuentra en pañales. Es muy probable que todavía no se produzcan resultados por años o quizás por décadas, mientras que la investigación va avanzando a pasos de bebé. Aunque no se espera pronto que esta terapia ofrezca adelantos dramáticos con respecto al tratamiento del VIH, sus subproductos—tales como la información que suministra acerca del sistema inmunológico y la infección del VIH—pueden dar cabida a adelantos en el corto plazo. Este artículo ofrece una visión general de las razones por las que se debe llevar a cabo la investigación sobre las terapias genéticas y los retos que podría presentar.

### ¿Por qué la terapia genética?

Su sistema inmunológico incluye muchas partes: el timo, los ganglios linfáticos, la médula ósea, etc. Las células de su cuerpo están fabricadas de células que se encuentran en la médula ósea. Un tipo especial de células que se encuentran en la médula ósea, llamadas “células madre”, deben su nombre a que se considera la madre de todas las células. Si su sistema inmunológico se encuentra intacto y funcionando bien, entonces una sola célula madre podría dividirse y poblar la gama total de células que existen en su organismo.

Imagínese que existiera un gen que fuera capaz de volver a todas las células resistentes al VIH. En teoría, si este gen fuera insertado en una célula madre, todas las células generadas por dicha célula madre portarían este gen y serían resistentes a la infección del VIH.

De nuevo, en teoría, a medida que el VIH fuera destruyendo las células CD4+ y otras células inmunológicas de una persona, las nuevas células resistentes al VIH irían progresando y reemplazando a las antiguas. Eventualmente las células nuevas tomarían el control y el VIH ya no podría debilitar al sistema inmunológico. Aunque la persona aún sería portadora del VIH, el virus no estaría en capacidad de causar daños. El VIH podría o bien extinguirse por falta de células para infectar, o podría persistir pero no haría grandes daños al sistema inmunológico.

### Los retos

El éxito de tratar al VIH mediante una terapia genética se basa principalmente en que asumamos ciertas cosas. La primera es que todas las partes del sistema inmunológico deben

estar intactas para poder apoyar a las células madres en el proceso de repoblación del sistema. Sin embargo, algunos investigadores sospechan que el VIH puede dañar el timo. De tal manera que en cierto punto de la enfermedad del VIH el timo de una persona podría no ayudar a desarrollar nuevas células CD4+ saludables. Se requeriría entonces de otras terapias para mejorar o reforzar el entorno inmunológico dañado (tales como el timo o la médula ósea) para que la terapia genética pudiera tener éxito.

Si asumimos que el timo, la médula ósea y otros entornos inmunológicos se encuentran funcionando bien, el siguiente reto sería encontrar un gen que volviera a las células resistentes a la infección del VIH. Una vez que haya sido identificado, es necesario poner ese gen dentro de una célula. Algunos investigadores están experimentando con la inyección de estos genes directamente en el músculo, a lo que se le llama inyección directa de ADN. Sin embargo, la mayoría de los investigadores opinan que la manera más eficaz de introducir un gen en la célula es “empacándolo” dentro de un virus. Los virus que los científicos utilizan para introducir genes, llamados vectores, incluyen al virus Adeno-asociado (AAV) y aún hasta versiones discapacitadas del VIH.

Introducir un gen en una célula no es una tarea sencilla. No solo debe pasar al interior de la célula, sino que debe hacerlo sin dañarla. Además se debe llegar hasta el gen sin provocar la enfermedad misma (y/o sin combinarse con otros virus, como el VIH, y luego causar la enfermedad).

En otros experimentos de terapia genética para el VIH, los investigadores han retirado y

modificado genéticamente a las células madre. Sin embargo, cuando las nuevas células han sido vueltas a introducir al organismo, otras células inmunológicas han detectado que éstas han sido modificadas y las han destruido. Por consiguiente, no solo se trata de introducir el gen dentro de la célula, sino que hay que hacerlo de tal forma que no se vuelvan un objetivo para otras células inmunológicas y por consiguiente sean destruidas.

Una vez que una célula madre ha sido modificada con un gen protector, y ésta permanece funcional y no se convierte en un objetivo de destrucción, el siguiente reto es asegurarse de que la célula madre comience a dividirse y que su descendencia lleve también el gen protector. Por supuesto es clave que las células no se conviertan en objetivos y sean destruidas. Aunque el objetivo ideal de una terapia genética es el de las células madre, los investigadores también están observando la posibilidad de alterar la descendencia de las células CD4+. Esto ayudaría a superar por lo menos uno de los retos de la investigación con las células madre.

El reto de introducir genes en las células surge en todas las investigaciones genéticas, desde el VIH hasta el cáncer y las deficiencias genéticas. La solución probablemente vendrá de combinar los hallazgos en estos distintos campos de la investigación. Sin embargo, existen todavía muchas inquietudes acerca de la seguridad, y éstas deben aclararse cuidadosamente.

### Un trabajo en progreso

Carl June de la universidad de Pennsylvania ha reproducido células CD4+ (no células madre) que son resistentes al VIH. Su equipo de investigación ha logrado alterar estas células con un vector lentiviral basado en el VIH que porta al gen que tiene como objetivo al VIH, llamado antisentido del VIH. Junto con ViRxSys, este grupo modificó un gran número de células (más del 90%) en el laboratorio.

Un pequeño estudio está dedicado a recolectar información de cinco voluntarios a quienes les han fallado al menos dos regímenes antivirales y poseen niveles del VIH superiores a 5,000. Cada uno de ellos obtendrá una dosis de estas células CD4+ alteradas. Sus niveles del VIH y recuentos de células CD4+ serán chequeados así como el número de días en que las células persisten.

Jan Van Luzen, a través de las universidades de Frankfurt y Hamburgo en Alemania, está desarrollando un pequeño estudio sobre terapia genética dirigida a bloquear la entrada del VIH a las células. (Esto es similar al medicamento contra el VIH, T20.) El gen es llamado M87oRRR y el vector utilizado es denominado virus del sarcoma mieloproliferativo. Van Luzen alterará células CD4+ utilizando los métodos de Carl June. El estudio reclutará a diez personas que son resistentes a todas las clases de terapias contra el VIH y que tengan recuentos de células CD4+ por debajo de 200. El primer voluntario fue tratado con una inyección en enero de 2004. Hasta el momento no se tiene ninguna información disponible.

Los investigadores en los Estados Unidos y Australia han desarrollado un estudio de tamaño mediano de terapia genética que tiene como objetivo al gen tat. Este gen, llamado Rz2 es una ribozima "cabeza de martillo" y potencialmente puede parar al VIH en cinco etapas de su ciclo reproductivo. Este se introduce en células madre utilizando un vector retroviral, el cual ya ha sido evaluado en cuanto a su seguridad en más de 50 estudios anteriores.

Este estudio reclutará a más de 70 personas. Los voluntarios deberán tener recuentos de células CD4+ superiores a 300, y haber estado en terapia contra el VIH con cargas virales inferiores a 50 durante por lo menos seis meses. El estudio incluirá una interrupción de la terapia contra el VIH con el fin de evaluar la actividad antiviral del gen.

La información de un estudio de fase 1 sobre 10 personas acerca de esta estrategia sugiere que es segura. (No se presentaron inquietudes acerca de la seguridad, y algunos voluntarios la habían seguido ya durante 3 años.) El gen Rz2 fue encontrado en las nuevas células de todos los voluntarios. El estudio está reclutando en la UC Los Ángeles (Dr. Ron Mitsuyasu), la UC Stanford (Dr. Tom Merigan), en San Francisco (Dr. Steven Becker) y en St. Vincent en Sydney (Drs. Cooper y Carr).

### Conclusión

Durante los últimos años se han iniciado varios estudios sobre terapia genética para tratar al VIH. Sin embargo, durante la última década, la investigación sobre terapia genética ha sido en términos generales una montaña rusa de entusiasmo y desengaño. El período más oscuro se presentó justamente hace un

año cuando un voluntario en uno de los experimentos murió debido a complicaciones en el procedimiento.

Toda la investigación sobre la terapia genética humana ha sido suspendida por cerca de dos años hasta que haya sido evaluada la causa de la muerte y se hayan aclarado las inquietudes acerca de su seguridad. Más recientemente ha habido un renovado entusiasmo cuando la terapia genética ha sido exitosa en tratar otro tipo de problemas. Los avances en la tecnología también están superando otros retos que presenta este campo.

La investigación sobre la terapia genética todavía afronta una serie de desafíos, además de los que se mencionan en este artículo. Entre ellos están la necesidad de una mayor financiación pública para la investigación biomédica y la miopía de la biotecnología y de las compañías farmacéuticas que investigan para el futuro. También están los obstáculos que afrontan los investigadores independientes luchando por convertir ideas novedosas en terapias útiles para el paciente.

Hace varios años había mucho entusiasmo por el gen RevM10 que estaba siendo estudiado en particular por Systemix Corporation. Systemix fue entonces adquirida por una compañía farmacéutica más grande, para la cual ni la terapia genética ni el VIH estaban dentro de su plan de desarrollo. Los estudios fueron suspendidos y el programa fue clausurado.

Aunque la investigación sobre la terapia genética no va a ofrecer una cura rápida para el SIDA, se está volviendo cada vez una parte más importante de la investigación sobre el tratamiento del VIH. Además, ofrece una nueva frontera para la búsqueda de una cura, y una gran esperanza de nuevos tratamientos promisorios.

### Cuadro de medicamentos

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE DE MARCA
-----------------	-----------------

#### Los inhibidores de proteasa

amprenavir	Agenerase
atazanavir	Reyataz
fosamprenavir	Lexiva
indinavir	Crixivan
lopinavir + ritonavir	Kaletra
nelfinavir	Viracept
ritonavir	Norvir
saquinavir hgc	Invirase
saquinavir sgc	Fortovase

#### Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (NRTI) y los nucleótidos (NtRTI)

abacavir	Ziagen
didanosina (ddI)	Videx
didanosina EC (ddI EC)	Videx EC
emtricitabina (FTC)	Emtriva
lamivudina (3TC)	Epivir
stavudina (d4T)	Zerit
stavudina XR (d4T XR)	Zerit XR
tenofovir	Viread
zalcitabina (ddC)	Hivid
zidovudina (AZT)	Retrovir
3TC + AZT	Combivir
3TC + AZT + abacavir	Trizivir

#### Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los no nucleósidos (NNRTI)

delavirdina	Rescriptor
efavirenz	Sustiva
nevirapina	Viramune

#### Inhibidor de fusión

enfuvirtide (T20)	Fuzeon
-------------------	--------

## Estrategias para la administración de medicamentos

La promesa que ofrecen las estrategias para la administración de medicamentos está en su potencial de mejorar los tratamientos actuales y crear oportunidades para terapias experimentales. Los medicamentos que son absorbidos a través de la piel o la nariz en vez de ser tomados en forma de pastilla podrían ayudarle a las personas a reducir los efectos secundarios y mejorar a la adherencia al tratamiento. Los medicamentos que son inyectados una vez al día podrían más bien administrarse a través de un implante una vez al año o a través de parches sobre la piel. La tecnología de la liberación gradual de medicamentos podría permitir que aquellos medicamentos que se toman tres o más veces al día, se tomaran una vez al día o una vez a la semana.

Estos métodos ya están siendo utilizados para tratar otros problemas médicos. Probablemente muchas compañías piensan que es mucho más barato y seguro gastar dinero en desarrollar medicamentos que no estén basados en métodos experimentales de administración. Sin embargo, el próximo salto en el tratamiento de la enfermedad del VIH seguramente va a requerir que los investigadores y los fabricantes de fármacos piensen más allá de lo que están acostumbrados.

El VIH no es la única enfermedad en que las personas deben tomar los medicamentos exactamente como han sido recetados durante largos períodos de tiempo. La diabetes y la tuberculosis son dos otras condiciones médicas donde los horarios estrictos presentan un reto. Sin embargo, hasta hace poco los fabricantes de los medicamentos ofrecían solamente dos maneras de tomar la mayoría de las medicinas—en forma de pastilla o de inyección.

Sin embargo, hasta hace poco, los fabricantes de fármacos se enfocaban principalmente en desarrollar los medicamentos de administración oral (los que se toman por la boca), usualmente en forma de pastilla. Solamente cuando un compuesto determinado no logra pasar del sistema digestivo hace que las compañías consideren la fabricación de medicamentos que requieren una vía alterna hacia el torrente sanguíneo. A menudo, tales medicamentos no se llegaban a desarrollar ya que las compañías temían que los pacientes no fueran a utilizarlos.

Las personas que viven con el VIH están bien familiarizadas con los contratiempos que

presentan los medicamentos antivirales actuales. Todos ellos demandan una adherencia (cumplimiento) casi perfecta. Algunos causan efectos secundarios difíciles de manejar como náuseas, vómito y diarrea debido a la forma en que alteran al sistema digestivo. Además, el tamaño de las pastillas y la cantidad que deben tomarse son una barrera para muchos, aún para quienes estos horarios para tomar las pastillas no constituyen un problema.

Como sucede con otros medicamentos en forma de pastilla, la mayoría de los medicamentos contra el VIH requieren que las personas tomen una dosis más grande por la boca que lo que se requeriría si fueran inyectados. Esto es debido a que solamente un pequeño porcentaje de lo que comienza en el estómago termina en el torrente sanguíneo.

Algunos avances recientes ofrecen alternativas a las manotadas de pastillas que muchas personas deben tomar ahora. Un área a la que se presta mucha atención es la búsqueda de dispositivos que no utilicen agujas. Cada vez más medicamentos son ahora administrados al torrente sanguíneo de manera menos invasiva, a través de parches en la piel, gels y cremas, productos inhalados, aerosoles nasales y pequeños parches que se adhieren a las encías dentro de la boca. En el futuro, a los consumidores se les podrá dar unos objetos que parecen estilógrafos o una especie de pistola de aire. Ambos utilizan presión para disparar una dosis de medicamento a través de la piel sin necesidad de una aguja.

Medicamentos que se absorben por la piel

Las cremas y los gels que se frotan en la piel han sido utilizados durante años para administrar calmantes para el dolor y medicamentos que combaten las infecciones en una zona determinada del cuerpo. Estos incluyen entre otros, las cremas y gels para las infecciones vaginales, las cremas tópicas para las infecciones de la piel y las cremas para calmar el dolor de la artritis.

Las nuevas tecnologías ahora permiten que otros medicamentos sean absorbidos por la piel (transdérmicos). Estos pueden usarse para tratar no solo las áreas afectadas (como por ejemplo, la piel) sino todo el cuerpo (sistémico). Un creciente número de medicamentos se encuentra ahora disponible en forma de parches transdérmicos.

Por lo general los parches se usan con un anillo adhesivo que se pega a la piel, mientras que el centro está recubierto con una película de medicamento activo. El medicamento es lentamente absorbido a través de la piel hasta llegar al torrente sanguíneo. Entre los ejemplos están los parches que contienen testosterona, estrógeno, calmantes para el dolor y nicotina (para ayudar a dejar de fumar). Otros parches liberan medicamentos anticonvulsivos como el gabapentin (Neurontin).

La liberación controlada de medicamento es una de las grandes ventajas de los parches. En algunos casos, el medicamento activo se mezcla con otra sustancia que controla la rapidez con que debe ser absorbido a través de la piel. Además, puede ponerse una capa delgada de tela, parecida a una red, entre el medicamento y la piel para controlar la absorción. Esto permite que la mayoría de los parches puedan llevarse continuamente durante por los menos 24 horas. Algunos pueden llevarse durante varios días.

Otra forma de administración transdérmica incluye dispositivos que utilizan presión de aire para inyectar un pequeño chorro de medicamento a través de las capas superiores de la piel. Las pistolas de presión de aire han sido utilizadas desde hacia varios años para aplicar vacunas a niños. Unos dispositivos pequeños similares a un estilógrafo también están disponibles para las personas con diabetes que deben usar insulina todos los días. Los investigadores

dedicados a la terapia genética para tratar el VIH han experimentado con esta tecnología de inyectar material genético a través de la piel o al músculo.

Medicamentos que se administran a través de las membranas mucosas

Muchos medicamentos cuando son administrados a los pulmones o dentro de la nariz, son rápidamente absorbidos al torrente sanguíneo. Algunos medicamentos inhalados que se encuentran en este momento en desarrollo incluyen una amplia gama, desde calmantes para el dolor hasta una serie de vacunas. En lo que podría ser un gran avance en el tratamiento de la diabetes, se está ensayando un nuevo tipo de insulina inhalada.

Además, podemos esperar ver otros nuevos productos que son absorbidos a través de las membranas mucosas (capas delgadas en el interior de la nariz, la boca, la vagina o el recto). Estos incluyen los aerosoles nasales (sprays), parches bucales y supositorios. El butorphanol (Stadol), un calmante para el dolor, se encuentra ahora disponible en forma de aerosol nasal. Varios documentos recientes indican que los aerosoles nasales podrían ser una manera ideal de administración para algunos medicamentos a base de péptidos, los cuales no pueden tomarse en forma de pastilla.

Existen también parches bucales, los cuales son unos pequeños parches que se adhieren en el interior de la mejilla. Estos liberan lentamente medicamento a través de las membranas mucosas en la boca. Los parches bucales se utilizan ahora para administrar medicamentos antimicrobianos (contra los hongos) y para el corazón. Las formas de administración bucal de los anti asmáticos y los calmantes para el dolor también están siendo estudiadas.

Un sitio ideal para administrar medicamentos es en el recto por medio de supositorios. El recubrimiento del recto es poroso y puede absorber rápidamente medicamentos hacia el torrente sanguíneo. Los fabricantes de fármacos han sido reacios a desarrollar supositorios debido al temor de que la mayoría de las personas se nieguen a usar medicamentos que deban ponerse en el recto.

Sin embargo, los profesionales en enfermería los han utilizado desde hace mucho tiempo para el cuidado de bebés y de adultos que no pueden tomar pastillas. Los suposi-

torios son usados con mayor frecuencia para los medicamentos contra las náuseas y contra el asma, así como para administrar hormonas. Recientemente, los investigadores comenzaron a ver su potencial y ahora están desarrollando nuevos medicamentos para ser administrados de esta manera.

La administración de los medicamentos y el VIH

En la actualidad existen limitaciones a la tecnología descrita anteriormente, particularmente con respecto a los medicamentos contra el VIH. La mayoría son hechos de moléculas demasiado grandes para pasar fácilmente a través de la piel o de las membranas mucosas. Para algunos medicamentos, las cantidades que deben darse en cada dosis son demasiado grandes para ponerse en un parche o un supositorio. Sin embargo, estos obstáculos no son insuperables.

Los investigadores ya han encontrado sustancias químicas que ayudan a las moléculas grandes a pasar a través de la piel. Otras

sustancias químicas hacen que los medicamentos permanezcan en el organismo durante más tiempo o que lleguen más fácilmente a las células. Las mejoras sustanciales en el tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado es justamente uno de los ejemplos de un éxito en esta área.

Aunque mucha de esta investigación es nueva, demanda nuestra atención. No es difícil adivinar los beneficios que traería utilizar medicamentos contra el VIH que se administran en pequeñas dosis, una vez al día o hasta una vez a la semana mediante un parche o un inhalador.

Aunque estos tratamientos no existen hoy en día, sí existe la tecnología para crearlos. Docenas de compañías están desarrollándolas y mejorándolas. Estos son avances verdaderamente alentadores, pues tienen el potencial de mejorar notablemente la vida de las personas que viven con el VIH, si no es ahora en un futuro próximo—en tanto que las personas que viven con el VIH y quienes abogan por ellas continúen presionando por su desarrollo.

## Las terapias con citoquinas: Haciendo trabajar al sistema inmunológico

Las células inmunológicas se comunican a través de mensajes químicos. Por ejemplo, una sustancia química puede dirigir a las células adonde se necesitan para que combatan una infección. Otra puede hacer que las células se reproduzcan, clonándose a sí mismas para conformar un ejército que combata a una infección específica. Estas sustancias químicas se denominan citoquinas.

Los científicos han estado tratando de descifrar el lenguaje químico del sistema inmunológico para aprender a “ponerlo a trabajar” con el fin de combatir el SIDA. Este artículo provee un panorama general de la terapia con citoquinas hasta la fecha—terapias aprobadas, las que se encuentran en estudios a gran escala, las que van a entrar pronto a estudios sobre el VIH y un vistazo a aquellas estrategias que han sido probadas y han fallado.

Citoquinas, ¿el pasado o el futuro? Uno de los grandes clichés de los estudios populares acerca de medicina es que alegan que algunos productos “fortifican al sistema inmunológico”. Esto es mucho más fácil de decir que de hacer, y no es siempre claro si el objetivo, aun en el caso de la enfermedad del VIH, debería ser “fortificar” algún aspecto del sistema. Con la misma frecuencia, el verdadero objetivo podría ser reducir o modular algunos aspectos de la respuesta inmunológica.

Las terapias diseñadas para influenciar el sistema inmunológico son llamadas "terapias basadas en la respuesta inmunológica". El campo de esta terapia todavía se encuentra en pañales, pero no es tan nuevo que esté fuera del alcance de su uso cotidiano en la práctica médica. En la actualidad existen terapias con citoquinas aprobadas y probadas, las cuales son utilizadas rutinariamente por las personas que viven con el VIH. Estas incluyen citoquinas como el interferón alfa, el factor estimulante de las colonias de granulocitos, y el eritropoietin-alfa.

El interferón alfa (Infergen, Roferon, Intron-A, Peg-Intron) es una citoquina con amplias propiedades antivirales. Ha sido investigado y probado con éxito en el tratamiento de la hepatitis de origen viral. También se utiliza para el tratamiento del cáncer relacionado con el SIDA conocido como sarcoma de Kaposi (KS por su sigla en inglés), el cual es provocado por el virus del herpes 8 (HHV-8), también llamado virus del herpes del KS.

El interferón alfa es mayormente conocido en el ámbito del VIH como un antiviral de amplio espectro. Aunque los estudios en tubos de ensayo han mostrado que el interferón alfa actúa contra el VIH, los estudios en personas han sido contradictorios. Otras facetas de su impacto en la función inmunológica están en este momento siendo exploradas. Por ejemplo, hay estudios en curso para ver si su uso puede prevenir la diabetes. También se ha probado que es útil en el tratamiento de cánceres que no son de origen viral, tales como el melanoma maligno. Se encuentra disponible en su presentación estándar y pegilado. Estas presentaciones combinadas con poli etileno glicol, el cual estabiliza al interferón y lo mantiene en el torrente sanguíneo durante un mayor tiempo, mejoran su eficacia.

El factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF, neupogen, Filgrastim) es utilizado en personas con bajos recuentos de células neutrófilos (neutropenia). Los neutrófilos son importantes en la lucha contra las infecciones bacterianas. Cuando estos recuentos son demasiado bajos (menos de 750) las personas corren un mayor riesgo de infecciones bacterianas severas y que pueden poner la vida en peligro. Los medicamentos que tratan al VIH y otras condiciones, particularmente los medicamentos contra el citomegalovirus (CMV), pueden causar neutropenia. También

ha sido asociada con el avance de la enfermedad del VIH. El G-CSF moviliza los neutrófilos y los hace que se reproduzcan.

El eritropoietin-alfa (epoetin-alfa, Epogen) es utilizado para tratar la anemia de leve a moderada causada por el AZT. La anemia consiste en una disminución en el recuento de los glóbulos rojos. Los glóbulos rojos son los que llevan el oxígeno a todo el organismo. La anemia severa se trata con transfusiones de sangre. Los síntomas de la anemia pueden incluir fatiga, mareos, dificultad para concentrarse, anormalidades menstruales y/o disminución en el impulso sexual. La anemia puede ser provocada por el VIH, problemas relacionados con el VIH y/o por los medicamentos para tratar al VIH.

El horizonte

**El interleukin-2 (IL-2, Proleukin).** De las citoquinas que se están investigando dentro del ámbito del VIH, el IL-2 es el que más ampliamente se ha estudiado y el que más lejos ha llegado en su desarrollo. También conocido como "Factor de Crecimiento de las células T", el IL-2 estimula la reproducción de las células CD4+. Una investigación reciente sugiere que las células estimuladas con IL-2 prosperan mejor ante la infección del VIH que otras células CD4+. El IL-2 induce aumentos en el nivel de células CD4+ que sobrepasan por mucho a los que logran cualquier otra terapia investigada hasta el momento para tratar el VIH. Dos grandes estudios se encuentran en este momento en curso para ver si el IL-2, además de la terapia contra el VIH, reduce el avance de la enfermedad y prolonga la vida. Para más información acerca del IL-2, llame a la línea telefónica de ayuda de Project Inform.

El IL-2 también está siendo evaluado en su potencial para aumentar la respuesta a las vacunas terapéuticas. Unos pocos estudios pequeños están incluyendo al IL-2 como parte del tratamiento de la infección aguda y el comienzo de la enfermedad, y durante la interrupción estructurada del tratamiento (STI por su sigla en inglés).

Lo último en investigación

Dos citoquinas están creando cada vez más interés por parte de los investigadores por su potencial en el tratamiento de la infección del VIH. Estas son el interleukin-7 (IL-7) y el interleukin-15 (IL-15).

**Interleukin-7.** Un adulto sano mantendrá un recuento de células CD4+ entre 500 y 1,500. Lo que impide que los recuentos caigan por debajo de 500 o que se reproduzcan sin control todavía constituye un misterio. Cuando los recuentos de células CD4+ caen por debajo de los límites normales, otras células comienzan a producir IL-7 (entre otras cosas), el cual a su vez estimula a las células CD4+ a reproducirse y hace que el timo (que es de adonde provienen las nuevas células CD4+) a producir más células CD4+. Los recuentos bajos de células CD4+ han sido correlacionados con aumentos en los niveles de IL-7 en personas con o sin VIH (por ejemplo en los pacientes de trasplante de médula, etc.). La teoría es que el organismo produce más células IL-7 a medida que los recuentos de células CD4+ descienden como una manera de promover la regeneración de dichas células hasta niveles normales. Por esta razón, se cree que es potencialmente muy importante en la terapia contra el VIH.

El primer estudio humano del IL-7 está reclutando voluntarios dentro del ámbito del cáncer. Los investigadores del VIH están observando este estudio y aprenderán acerca de cuál es la dosis apropiada, los horarios para tomar el medicamento y los efectos secundarios que luego serán evaluados más a fondo en los estudios específicos para el VIH. Aunque hay un creciente interés en el uso del IL-7, existen ciertas inquietudes acerca de su seguridad. El IL-7 activa al VIH y particularmente a unas cepas muy agresivas del VIH, llamadas "cepas inductoras de cinsicio" o "virus R4-dependiente". Es posible que esta inquietud sea aplacada al administrar el IL-7 junto con los medicamentos contra el VIH. Algunas investigaciones en animales sugieren que la activación a corto plazo del VIH por el IL-7 pueda ser algo bueno ya que podría disminuir las reservas del VIH que permanecen inactivas en las células. La principal barrera para poner en marcha esta investigación es que ninguna de las compañías dedicadas a la investigación del VIH producen una forma del IL-7 que sea adecuada para ser utilizada en los estudios en humanos a gran escala.

**El interleukin-15 (IL-15)** parece promover preferiblemente el recuento de células CD8+, su función y la supervivencia en los estudios en animales y en el laboratorio. Estas células son importantes en la eliminación a

nivel celular de las células infectadas viralmente. Mientras que el IL-2 estimula la reproducción de las células CD4+, el IL-15 estimula la de las células CD8+. Además, el IL-15 parece inhibir la muerte de las células provocada por la activación. La activación inmunológica y una cascada de muerte en las células inducida por esta activación se cree cada vez más que hacen parte de la disfunción que provoca la enfermedad del VIH (la noción que se tenía de que el VIH simplemente elimina a billones de células cada día ya no se considera muy válida). Los aumentos en los niveles del IL-15 han sido asociados con un mejor control de la infección del VIH, aunque no se sabe con exactitud cuál es la causa y cuál es el efecto. Un estudio sobre el IL-15 para tratar el VIH ha estado en preparación durante años y nunca ha llegado a materializarse. La principal barrera para poner en marcha esta investigación es que la compañía que posee el IL-15 (Amgen) no está dedicada a la investigación del VIH.

¿Ensayadas y falladas, y luego ensayadas de nuevo?

Varias citoquinas han sido observadas en el contexto del VIH. **El interferón-gamma** promueve la función de las células que controla las infecciones microbacterianas, incluyendo la tuberculosis y el MAC. Han sido estudiadas junto con el tratamiento contra la tuberculosis en las personas con tuberculosis y VIH simultáneamente. También se está considerando como una terapia adjunta para promover el efecto de las vacunas. Los estudios iniciales sugieren que las dosis bajas de interferón-gamma pueden controlar al VIH, mientras que las dosis altas pueden promover la reproducción del virus. Sin embargo, el interferón-gamma, también está asociado con la activación de las células, lo que no es necesariamente algo bueno. Con el transcurso de los años, los niveles aumentados de interferón-gamma han sido descritos igualmente como algo bueno y como algo malo.

Este punto es importante al considerar los retos en la investigación de las citoquinas. En el organismo, las células están produciendo estas sustancias químicas a unas muy, muy pequeñas concentraciones junto con otras citoquinas. La combinación de citoquinas, en distintas concentraciones, produce diferentes respuestas inmunológicas. El IL-2 a dosis bajas, estimula preferencialmente a las células

asesinas naturales, mientras que a dosis altas, administradas intermitentemente, estimulan la reproducción de las células CD4+. Cuando el IL-2 es administrado diariamente en dosis altas, no produce un efecto apreciable en el recuento de células CD4+. Cuando es administrado durante cinco días, cada ocho semanas, el efecto es profundo y pronunciado. El reto con la investigación de las citoquinas no es solamente entender las distintas funciones biológicas de las citoquinas, sino cómo administrar mejor la terapia para lograr las respuestas deseadas.

**El interleukin-12 (IL-12)** fue investigado a comienzo de los noventa porque se creía que estimulaba la respuesta inmunológica celular (el tipo de respuesta asociada con la eliminación de las células infectadas con el VIH, en vez de la eliminación del virus que se aloja libremente en la sangre). Los resultados de un pequeño estudio sugieren que no tiene ningún efecto ni en los niveles del VIH ni en los recuentos de células CD4+ a las dosis que son tolerables. Sin embargo, las dosis y los horarios para tomarlas pueden no haber sido explorados completamente para poder entender a cabalidad el potencial de esta terapia.

**El factor de estimulación de las colonias de granulocitos macrófagos** (GM-CSF por su sigla en inglés) fue evaluado en un estudio a gran escala para ver si al añadirlo a la terapia contra el VIH iba a disminuir el riesgo de infecciones oportunistas entre las personas con enfermedad del VIH más avanzada. Aunque hubo algunas observaciones interesantes sobre las disminuciones de algunas infecciones bacterianas específicas, entre los que recibieron el GM-CSF en comparación con los que recibieron el placebo, las diferencias a nivel general no fueron muy significativas.

**El interleukin-10** es una citoquina que de acuerdo a los estudios en tubos de ensayo, disminuye la función inmunológica así como la reproducción del VIH. Un estudio en humanos no mostró ningún impacto positivo o negativo en cuanto a la reproducción del VIH, cuando se administró diariamente IL-10 en 1, 4 o 8 microgramos/Kg en comparación a un placebo. Otro estudio sugirió que la terapia con IL-10 puede disminuir los niveles del VIH.

**El Interleukin-4** ha sido investigado para ver si actúa contra el cáncer sarcoma de Kaposi, relacionado con el VIH, y se ha monitoreado su impacto general en el VIH. En

dosis de 1 mcg/kg diarios el IL-4 no tuvo ningún efecto en los niveles del VIH y poco o ningún efecto en el KS.

Estas son unas cuantas citoquinas que han sido estudiadas en el ámbito del VIH. Aunque fallaron en mostrar beneficios, podría ser que una dosis diferente, administradas de manera intermitente en vez de diariamente, o en combinación con otras citoquinas, podrían estudiarse de nuevo y mostrarse promisorias.

## Conclusión

A medida que avanzan las investigaciones y se mejoran las herramientas para entender el sistema inmunológico, cada vez se aprende más sobre las citoquinas. Cada vez hay un mayor interés en manejar el lenguaje del sistema inmunológico para dirigir sus respuestas y mejorar la salud. Esta investigación tiene un gran potencial, aunque el camino para lograr los objetivos estará lleno de intentos fallidos y resultados confusos. La terapia con citoquinas no es meramente una herramienta del futuro, en la que tengamos que esperar años antes de poder tenerlas en nuestros botiquines de medicinas. Al contrario, varias terapias con citoquinas ya son usadas rutinariamente por muchas de las personas que viven con el VIH.

Mucho después en la lista de espera de la investigación está el IL-2. Las respuestas acerca de la utilidad del IL-2 al combinarse con la terapia contra el VIH se esperan dentro de los próximos dos a tres años. Lo último en este tipo de terapias son el IL-7 y el IL-15. Aunque ninguno de los dos ha debutado todavía en los estudios con humanos, no existe conferencia inmunológica del VIH donde no se hable algo de ellos. Se requiere la acción de los activistas para asegurar que estas dos terapias sean estudiadas en el tratamiento del VIH.

Unas pocas otras citoquinas han sido probadas en el tratamiento del VIH, con resultados bien sea negativos o confusos, pero podrían volver a estudiarse cuando se sepa un poco más acerca del lenguaje del sistema inmunológico y de la manera como funciona.