

Nuevos medicamentos contra el VIH



Traducida y adaptada al español por Luis David Merino

Nuevos medicamentos contra el VIH

En comparación con años anteriores, los avances en el campo de la investigación contra el virus VIH son escasos y muy espaciados entre sí. Sólo unos pocos de los medicamentos en fase de desarrollo bloquean la reproducción del VIH a través de nuevos mecanismos. La mayoría de los medicamentos contra el VIH experimentales son sencillamente versiones mejoradas de terapias ya existentes o nuevas variaciones de medicamentos disponibles en la actualidad. Estas terapias sólo ofrecerán posibles beneficios adicionales una simplificación en las dosis y una reducción de los efectos secundarios. Algunos alegarán que estos nuevos medicamentos serán efectivos contra los virus resistentes a los medicamentos contra el VIH basándose en las pruebas de laboratorio, pero queda por ver si serán de utilidad para las personas con virus altamente resistentes.

Este artículo repasa los nuevos medicamentos contra el VIH que son objeto de estudio en la actualidad o que lo van a ser pronto. También mencionamos las características de cada medicamento que lo distinguen o que lo igualan a medicamentos disponibles en la actualidad.

Nuevos inhibidores de proteasa

TIPRANAVIR

Se presentaron los resultados de un estudio para el tipranavir, un nuevo inhibidor de proteasa que está siendo desarrollado por *Boehringer Ingelheim*. Se ha generado un considerable interés en este producto debido a datos que sugieren que sigue siendo activo contra el VIH en casos en que este es resistente a otros inhibidores de proteasa. Uno de los estudios comparó una dosis de 1.200mg de tipranavir tomada dos veces al día, con una dosis ya fuese de 300mg o 1.200mg de tipranavir junto con 200mg de ritonavir, también dos veces al día. Se trataba tan solo de un estudio de 14 días y ninguno de los 31 voluntarios había seguido anteriormente una terapia contra el VIH. Al final del estudio se detectó un promedio en la reducción de la carga viral de unos 1.5 "log" (32 veces la cantidad inicial) entre los dos grupos que tomaron el tipranavir junto con el ritonavir y de aproximadamente 0.7 "log" (5 veces) entre aquellos que estaban tomando solamente el tipranavir. Entre los efectos secundarios se incluye diarrea entre los tres grupos y náuseas entre aquellos que tomaron la dosis más alta de la combinación tipranavir/ritonavir.

Un segundo estudio contó con 41 personas que previamente habían seguido múltiples regímenes, incluyendo inhibidores de proteasa, pero no los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa

(NNTRIs.) Inicialmente, los participantes siguieron un régimen de dos dosis diarias ya fuese en una combinación de 1.200mg tipranavir + 100mg ritonavir o bien en la combinación de 2.400mg tipranavir + 200mg ritonavir. También recibieron el NNRTI efavirenz (Sustiva) y un nuevo análogo de los nucleósidos inhibidor de transcriptasa inversa (NARTI). A lo largo del estudio se desarrolló una nueva fórmula de tipranavir y las personas en las dosis de 1.200mg y 2.400mg fueron cambiadas a dosis de, respectivamente, 500mg y 1.000mg. El horario de las dosis así como la dosis de ritonavir permanecieron iguales. Pasadas 48 semanas, 79% de aquellos en la dosis más baja de tipranavir presentaban cargas virales por debajo de las 400 copias/mL, mientras que 68% estaban por debajo de las 50 copias. En otras palabras, aquellos que estaban recibiendo la combinación con la dosis más baja presentaron reducciones más pronunciadas de la carga viral, un resultado sorprendente. Algunos investigadores especulan que esto se puede deber a una mala adherencia (cumplimiento del tratamiento según ha sido recetado) en el caso del régimen con la dosis más alta. Otra posible explicación es que la nueva formulación no sea tan estable o tan efectiva como se esperaba. Los efectos secundarios más frecuentes incluían diarrea, náuseas, dolor de cabeza, mareo, fatiga y sueños anormales.

Indice

Nuevos inhibidores de proteasa	
Tipranavir	1
NNRTIs Nuevos	
Capravirina	2
TMC-125	2
Otros NNRTI nuevos	3
NARTIs y NtARTIs Nuevos	
DAPD	3
Inhibidores de fusión	
Otros Inhibidores de fusión	3
Inhibidores del factor celular	
Mycofenolato	3
HE-2000	4
En el horizonte	4-6
Comentario	6



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 1-800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Administrative Offices 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Nuevos medicamentos contra el VIH

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

TPV = tipranavir; SQV = saquinavir; RTV = ritonavir

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA CON TIPRANAVIR

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

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

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

Nuevos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI)

CAPRAVIRINA

El futuro del nuevo NNRTI capravirina se encuentra en el aire. Estudios de laboratorio que sugieren efectos secundarios a largo plazo en algunos animales han provocado la suspensión temporal de futuros estudios con este medicamento. En algunos animales que estaban recibiendo una dosis elevada del medicamento, se detectó una inflamación de

los vasos sanguíneos (vasculitis). Este efecto no se ha observado en ninguno de los estudios de la capravirina con seres humanos.

Se han publicado los resultados preliminares de un estudio de la capravirina con personas que estaban experimentando aumentos en la carga viral mientras seguían un régimen basado en un NNRTI. Los 61 participantes tenían una carga viral promedio de unas 10.000 copias del ARN VIH y un recuento de células CD4+ de alrededor de 300 al iniciar el estudio. Ninguno de ellos había usado anteriormente un inhibidor de proteasa. Todos los voluntarios recibieron nelfinavir (*Viracept*) además de dos nuevos medicamentos nucleósidos y dosis de 1.400 miligramos o 2.100 miligramos de capravirina dos veces al día, o bien un placebo. Pasadas 16 semanas existía muy poca diferencia en el rango de las respuestas entre los tres grupos; entre el 60 y el 75% de los participantes tenían cargas virales por debajo de las 400 copias de ARN VIH. Sin embargo, quienes estaban tomando capravirina experimentaron más efectos secundarios (diarrea), especialmente aquellos que estaban recibiendo la dosis más elevada. Si nos basamos en este estudio a pequeña escala y corto plazo, es difícil determinar en qué medida está contribuyendo la capravirina, si es que está contribuyendo, a la respuesta general contra el VIH.

Este estudio sirvió para demostrar que hay muchas posibilidades de que se produzcan interacciones entre medicamentos al combinar distintos NNRTI, además de aumentar el riesgo de experimentar efectos secundarios. Hasta el momento, no se ha podido demostrar que haya una mejora en la eficacia. Las personas que decidan considerar esta terapia combinatoria deben ser observadas muy de cerca.

TMC-125

Los resultados preliminares muestran que el TMC-125, un nuevo inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI), muestra actividad potente contra el VIH. Anteriormente habíamos comunicado resultados sobre un medicamento relacionado, el TMC-120, que también había demostrado una potente actividad. Tibotec-Virco, el fabricante de ambos medicamentos ha decidido dar prioridad a una mayor investigación sobre el TMC-125. No se continuará el desarrollo del TMC-120. En el estudio participaron 18 personas, ninguna de las cuales había tomado terapia contra el VIH anteriormente. Doce recibieron 900 mg de TMC-125 dos veces al día durante siete días, mientras que seis recibieron un placebo. Al cabo de siete días de terapia, las personas que tomaban TMC-125 mostraron una disminución media de la carga viral equivalente a unas 2 unidades logarítmicas (99%) y, en promedio, un aumento de 100 en el recuento de células CD4+.

Está proyectado realizar estudios más grandes con TMC-125 para principios de 2002, incluyendo un estudio para personas que han tomado las tres clases de medicamentos contra el VIH (inhibidores de la proteasa, NNRTI y medicamentos análogos de nucleósidos o

Nuevos medicamentos contra el VIH



NNRTI). Entre otros medicamentos aprobados que pertenecen a la misma clase de NNRTI se encuentran la nevirapina (Viramune), la delavirdina (Rescriptor) y el efavirenz (Sustiva). Para obtener más información sobre estas clases de medicamentos, llame a Project Inform o visite el sitio web y busque el documento *Estrategias de tratamiento contra el VIH*.

OTROS NNRTI NUEVOS

Hay muchos otros medicamentos NNRTI en fase temprana de desarrollo. Según los fabricantes de estos productos parece ser que como mínimo actúan de alguna forma contra los virus resistentes a los NNRTI aprobados, según investigaciones de laboratorio. Entre éstos se encuentran: el AG1549 de *Agouron Pharmaceuticals*, PNU142721 de *Pharmacia and Upjohn*, Calanolide A de *MediChem Sarawak* y DPC961 de *Dupont Pharmaceuticals*. Con el tiempo se verá si sus afirmaciones sobre la efectividad de estos productos son ciertas.

Nuevos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NARTI) e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos (NtARTI)

DAPD

Los resultados iniciales de un pequeño estudio de un nuevo medicamento análogo de los nucleósidos, DAPD, de *Triangle Pharmaceuticals* mostraron una prometedora actividad antiviral. El estudio que se está llevando a cabo en la actualidad comparó cuatro dosis distintas, todas ellas tomadas dos veces al día: 25mg, 100mg, 200mg y 300mg.

Los voluntarios no habían seguido ninguna terapia contra el VIH con anterioridad y tenían un promedio de cargas virales de 10,000 copias de ARN VIH y recuentos de células CD4+ de 300 a 400 al comienzo del estudio. Al cabo de dos semanas de tomar sólo DAPD, las personas que tomaron la dosis más alta tuvieron la mejor respuesta (aproximadamente un log y medio o una reducción de 32 veces la cantidad inicial de carga viral). Se estudiarán dosis mayores, inclusive tomando el medicamento una vez al día.

Nuevos objetivos

OTROS INHIBIDORES DE FUSIÓN

Trimeris empezó recientemente estudios con un segundo inhibidor de fusión, el T-1249. En estudios de laboratorio, el T-1249 se sigue mostrando sensible a virus que han desarrollado resistencia al T20. Los resultados preliminares de un estudio reducido indican que este medicamento despliega una actividad contra el VIH; sin embargo se presentaron también un número considerable de efectos secundarios que iban de leves a moderados.

Setenta y dos personas con una carga viral promedio de unas 100.000 copias del ARN VIH y un recuento de células CD4+ de 100 participaron

en el estudio. Casi todos los voluntarios habían seguido previamente terapias contra el VIH. Se llevaron a cabo estudios con seis dosis diferentes, que iban desde 6.25mg una vez al día hasta 25mg dos veces al día, todas administradas por inyección subcutánea. Los voluntarios que recibieron la dosis más elevada mostraron en promedio una reducción en la carga viral de 1.3 log (20 veces) después de 14 días con el medicamento. Entre los efectos secundarios figuran una reacción en el sitio de la inyección (sobre todo dolor o enrojecimiento de la piel), dolor de cabeza y mareos. Se observaron también dos efectos secundarios graves: una reacción de hipersensibilidad al medicamento y neutrofenia (una reducción de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos que el organismo emplea para combatir las infecciones.)

Otros inhibidores de fusión en fase de desarrollo son el PRO 542 de *Progenics* y el FP-21399 de *Lexigen Pharmaceuticals*. Las expectativas de desarrollo de este último medicamento no son muy claras, porque la compañía se quedó sin dinero.

Inhibidores del factor celular

MICOFENOLATO (CELLCEPT)

El micofenolato es un medicamento que requiere receta médica que puede mejorar la acción contra el VIH del abacavir (Ziagen). La mayoría de los datos hasta el momento provienen de estudios de laboratorio publicados por David Margolis y Robert Redfield del *Institute for Human Virology* (dirigido por Robert Gallo). El equipo ha empezado a realizar estudios humanos.

El micofenolato se usa normalmente para prevenir el rechazo en los trasplantes de riñón. Este producto suprime la producción de guanosina, un elemento esencial para bloquear la producción de ADN y la reproducción del VIH. Los investigadores pensaron que el medicamento sería más efectivo combinado con un antiviral que produjera "falsos bloques estructurales", parecidos a la guanosina. Por ello pensaron en el abacavir, que imita a la guanosina.

Este modelo es similar a lo que ocurre cuando se combinan hidroxiurea y ddI, aunque los estudios sugieren que el micofenolato y el abacavir combinados son más potentes y menos tóxicos. Lo más importante es que los estudios de laboratorio demuestran que la combinación es sumamente activa contra los virus resistentes al abacavir.

Una pregunta clave es si la combinación añade una toxicidad inaceptable o deterioro inmunológico, lo cual a veces se da con la hidroxiurea y el ddI combinados. Datos derivados de investigaciones de laboratorio demuestran que el micofenolato se puede administrar en dosis de dos a diez veces más bajas de las que se emplean en una aplicación normal, manteniendo aún niveles elevados de efectos contra el VIH.

Estas observaciones se tienen que confirmar en estudios humanos, el primero de los cuales ya comenzó. La sencilla combinación de dos



Nuevos medicamentos contra el VIH

medicamentos se empezó a administrar a pacientes en una fase avanzada a quienes—les fallaron todas las demás terapias. La dosis empleada es de 250mg de micofenolato dos veces al día, con la dosis estándar de abacavir. La dosis actual de micofenolato se decidió básicamente porque resultaba práctica con la dosis y en el futuro se pueden probar dosis más bajas.

Es demasiado pronto para recomendarlo para su uso corriente, pero se basa en un modelo probado y es posible que sea un mejor tratamiento que la hidroxiurea y el ddI combinados. El micofenolato también actúa contra el virus de la hepatitis C y debería combinarse bien con la ribavirina, que se usa actualmente para tratar la hepatitis C. El micofenolato no debería usarse con el AZT o el d4T, ya que posiblemente afectaría negativamente la potencia de estos medicamentos.

HE-2000

Hollis Eden inició recientemente estudios con sujetos humanos con el HE-2000. No se ha confirmado exactamente cómo evita la reproducción del VIH, pero la hipótesis actual de la compañía es que el HE-2000 priva al VIH de sus proteínas esenciales. En estudios de laboratorio, se dice que este medicamento demostró ser activo contra otros muchos virus. La legitimidad de la droga hasta el momento se basa en un pequeño estudio, no controlado, con chimpancés a los que se administró HE-2000. Se reportó que estos chimpancés vivieron más de lo que cabría haber esperado debido a su infección por VIH.

En el horizonte

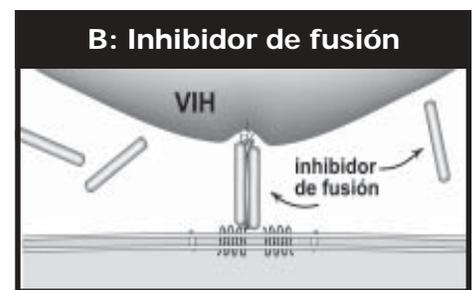
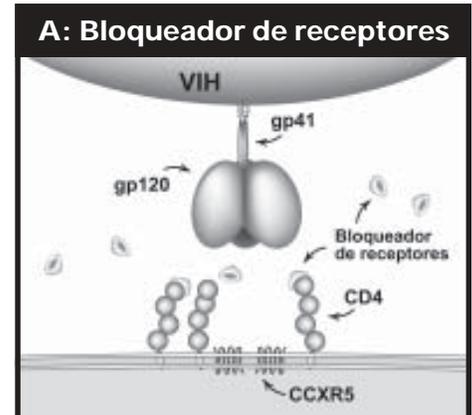
En las reuniones de Barcelona se habló de una diversidad de medicamentos novedosos y muy interesantes. Dos de ellos—los inhibidores de entrada y los inhibidores de la integrasa—representan nuevas clases de terapia, mientras que otros buscan ofrecer mejoras respecto a los medicamentos pertenecientes a clases ya existentes. Ambos tipos de medicamentos son avances prometedores.

INHIBIDORES DE ENTRADA

Una de las nuevas clases de medicamentos es un subconjunto de la clase denominada “inhibidores de entrada”. El medicamento enfuvirtida (T20) es, a su vez, un subconjunto de los inhibidores de entrada conocido como “inhibidores de fusión”. Un inhibidor de fusión bloquea la actividad del VIH en el punto en que el virus envía un proyectil, considerado semejante a un diminuto arpón que ancla el VIH a una célula T CD4+. El virus penetra a través de esta ancla hasta que logra el contacto directo con la célula. Una vez que esto sucede, el virus introduce su material genético en la célula.

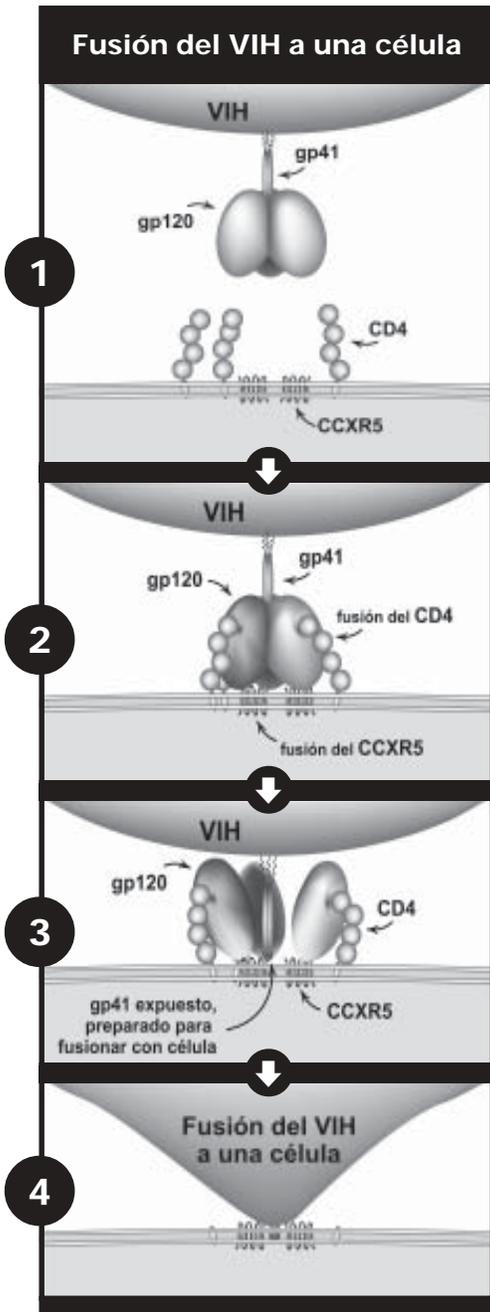
Otro subconjunto de inhibidores de entrada, denominado bloqueador de receptores (A), es similar a los inhibidores de fusión desde el punto de vista conceptual, pero tiene sus propias características. Los bloqueadores de receptores funcionan en el paso que precede a los inhibidores (B). Antes de que pueda “lanzar su arpón” y fusionarse

con la célula, un virus debe encontrar y “acoplarse” a la célula correspondiente. En este paso el virus se aproxima lo suficiente como para disparar el “arpón” del paso de fusión; para lograrlo produce proteínas que se entrelazan con otras proteínas (denominadas “receptores”) presentes en la superficie de la célula. El virus pasa por alto las células que carecen de los receptores necesarios.



Por muchos años, los investigadores sabían que el VIH usaba un receptor denominado CD4 para encontrar y acoplarse con las células que infectaba, aunque los datos de laboratorio sugerían desde hace tiempo que el receptor CD4 solo no bastaba para explicar todos los aspectos de la interacción entre el virus y la célula. A mediados de 1996, Robert Gallo y sus colaboradores publicaron un hallazgo clave que demostró cómo se podía reprimir el VIH mediante diversas sustancias químicas conocidas como quimiocinas, presentes en forma natural en el sistema inmunológico. En un plazo de meses, otros investigadores, en particular Edward Berger y colaboradores de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health), demostraron que estas sustancias afectaban la actividad del virus porque había receptores para quimiocinas en las células que habían contraído la infección por VIH. La presencia de estas sustancias bloqueaba al VIH, impidiéndole interactuar con esos receptores e infectar a la célula. El primero de estos “correceptores” en ser identificado se denomina CCXR5. Pronto se identificó un segundo correceptor, CXCR4 (denominado también fusina), el cual se asoció a un tipo de VIH que se considera más destructivo de las células T y que generalmente se observa sólo en casos de enfermedad avanzada o de progresión rápida. Desde entonces se han identificado otros correceptores, incluyendo el CR7, aunque su importancia está menos clara. La mayoría de la actividad de conexión entre el VIH y las células infectadas, sin embargo, fue explicada por las interacciones con los

Nuevos medicamentos contra el VIH



receptores CD4, CCR5 y CXCR4. (Para más información sobre los correceptores del VIH, llame a la línea gratuita de ayuda de Project Inform.) Como resultaba lógico que bloquear a los receptores más comunes ayudaría a retardar la actividad del VIH, se desató una carrera para encontrar los medicamentos que lo lograrán. Esta búsqueda está empezando a dar frutos.

Aunque todos estos medicamentos funcionan impidiendo la entrada del virus en la célula, lo hacen por distintos mecanismos.

El inhibidor de entrada/bloqueador de receptores que se ha estudiado más a fondo es el SCH-

número de voluntarios, está claro que el medicamento ejerce un efecto significativo contra el VIH incluso a dosis muy bajas.

El proceso de pruebas del SCH-C ha sido largo y tedioso, principalmente debido a un posible efecto secundario que podría afectar a un ritmo específico del corazón llamado el tiempo QT. En la primera tanda de estudios, algunos voluntarios VIH negativos que usaron la dosis más elevada del medicamento (600 mg) experimentaron alteraciones del tiempo QT. Este efecto también se había observado previamente en estudios con animales. Debido a esto, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) ha exigido que todos los voluntarios de estos primeros estudios se sometieran a evaluaciones continuas del ritmo cardíaco mientras toman el medicamento. Esto requiere que los voluntarios ingresen al hospital y sean conectados a dispositivos de monitorización a lo largo de los 10 días que dura el estudio. Se trata de un estudio bastante exigente y ha sido difícil encontrar voluntarios. Las personas que se ofrecen como voluntarios en estas circunstancias están haciendo una importante contribución al desarrollo de futuros medicamentos contra el VIH.

Hasta la fecha, los estudios han revelado sólo pequeños cambios en los tiempos QT (el efecto secundario que preocupa a la FDA) que no parecen estar relacionados con la dosis del medicamento. Sin embargo, los investigadores señalan que las variaciones observadas en los tiempos QT son pequeñas y de una magnitud que no se consideraría perjudicial. También comentan que ha sido difícil saber si estos pequeños cambios tienen algún significado, ya que no existe ningún patrón con qué compararlos. Nadie ha podido medir tiempos QT continuamente durante diez días para determinar el rango de normalidad de las variaciones, tanto en personas VIH positivas como negativas. Es posible que lo normal sea experimentar pequeñas variaciones con el tiempo. Las personas que experimentaron los “eventos” más significativos (tres o más latidos irregulares consecutivamente) ni siquiera se dieron cuenta de que había pasado algo, y no hubo ninguna otra consecuencia. Además, se sabe que los tiempos QT de los hombres son distintos a los de las mujeres, lo cual complica aún más el análisis. Finalmente, no está claro si los efectos observados en un estudio breve de 10 días puedan predecir el efecto del medicamento en personas que lo toman continuamente. Por ahora, es razonable afirmar que aún no se ha observado ningún problema importante. La tanda más reciente de los estudios incluye ahora un grupo “placebo” (personas que son vigiladas continuamente en un hospital sin haber recibido el medicamento). Esto podría ayudar a determinar qué se considera “normal.”

Schering tiene un segundo inhibidor de CCR5 en vías de desarrollo, que actualmente recibe el nombre de SCH-D. En estudios de laboratorio, el SCH-D parece ser más potente que el SCH-C y hasta ahora no

C, o Schering C (fabricado por Schering Plough). El SCH-C funciona bloqueando el receptor CCR5. Actualmente, el medicamento se encuentra en la fase 1 de un estudio en el cual se está administrando durante 10 días como agente terapéutico único (monoterapia) con variación de dosis. El estudio se está llevando a cabo en Francia y Estados Unidos. Aunque el estudio no es del tipo controlado (es decir, nadie recibió un placebo u otro medicamento para fines de comparación) y los resultados hasta la fecha se limitan a un pequeño



Nuevos medicamentos contra el VIH

ha demostrado afectar los tiempos QT. Sin embargo, apenas comienzan los estudios en personas VIH positivas, así que es imposible predecir si el SCH-C o el SCH-D será el más beneficioso en líneas generales.

Pfizer Labs también tiene un inhibidor de CCXR5 en etapas preliminares de pruebas en seres humanos; aunque es un medicamento prometedor, aún no se dispone de datos sobre este compuesto. Se dice que diversas empresas más están desarrollando sus propios inhibidores de entrada, pero ninguna otra ha comenzado aún los estudios en seres humanos.

Bristol Myers tiene un inhibidor de entrada que bloquea el otro receptor común, CD4. Ya han empezado los estudios de este compuesto en seres humanos, pero hasta el momento la empresa no ha suministrado ningún tipo de información, ni siquiera sobre el diseño del estudio. Combinar un inhibidor CCXR5 con un inhibidor CD4 debería ofrecer muchas esperanzas. En el mejor de los casos, el medicamento Schering C podría llegar a estar ampliamente disponible, si se justifica, aproximadamente dentro de dos años.

Una preocupación que se ha planteado sobre los inhibidores de entrada CCXR5 es si el hecho de suprimir o bloquear el receptor CCXR5 podría inducir al VIH a cambiar a la forma en que usa el otro receptor, denominado CXCR4. Las versiones del VIH que emplean el CXCR4, al menos cuando están presentes de forma natural, tienden a ser más agresivas y perjudiciales que las que usan el CCXR5, aunque esto es objeto de controversia. Si se produce este cambio, algunos piensan que se invalidaría la utilidad de los inhibidores de entrada CCXR5 y empeoraría el desenlace. Al menos un estudio de laboratorio publicado, sin embargo, parece demostrar que esto no sucede. Otros científicos creen que bloquear el receptor CCXR5 no tendrá ningún efecto en que el virus intente usar el receptor CXCR4. Con el tiempo y más estudios se logrará contestar esta pregunta.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Otra nueva y muy esperada clase de medicamentos que finalmente está entrando en la etapa de estudios en seres humanos es la de los inhibidores de la integrasa. El paso denominado "integración" del ciclo de reproducción del virus tiene lugar dentro de las células infectadas por el VIH, justo antes de la etapa en que actúan los inhibidores de la proteasa. En esta etapa, la célula infectada está "integrando" o reuniendo las piezas del nuevo material genético (llamado ADN) que ha fabricado a medida que hace una copia del virus. Muchas empresas abandonaron sus investigaciones sobre inhibidores de la integrasa en los últimos años, tras concluir que era demasiado difícil elaborar un inhibidor de la integrasa que no tuviera efectos secundarios perjudiciales. Sin embargo, dos de estos tipos de medicamento se encuentran actualmente en estudios de seres humanos. Uno de ellos, fabricado por Merck, es muy nuevo y comenzó a ser usado en seres humanos por primera vez en el otoño de 2002. Ya

que la empresa tiene una reputación de ser sumamente exigente con los nuevos compuestos antes de iniciar las pruebas en seres humanos, existen grandes esperanzas de que el compuesto de Merck surta un efecto positivo. Un segundo inhibidor de la integrasa, que actualmente desarrolla GlaxoSmithKline, fue creado originalmente por la pequeña empresa japonesa Shinogi; este medicamento se encuentra ahora en la fase 2 de estudios en seres humanos. Existen incertidumbres sobre este medicamento. Aunque durante varios años se han publicado datos de laboratorio sobre el medicamento y éste es el segundo año en que se han anunciado pruebas en seres humanos, los datos divulgados por la empresa alegan únicamente que el compuesto parece no ser peligroso y que la formulación se distribuye adecuadamente en el cuerpo. Sin embargo, es extraño que no haya ningún tipo de información sobre sus efectos contra el VIH. Aunque los datos de actividad antiviral procedentes de estudios en fase 1 y fase 2 nunca se consideran concluyentes, a menudo sirven de "prueba de concepto" o comprobación de que el compuesto surte efecto contra el VIH en el cuerpo. No se ha divulgado ninguna información al respecto sobre este medicamento, lo cual ha llevado a varios a preguntarse si de hecho tiene algún efecto. Quizás sea simplemente que la empresa quiere ser muy conservadora. Sólo el tiempo lo dirá.

Comentario

Aunque el número de medicamentos en fase de desarrollo parece ser esperanzador, su potencial es limitado porque pocos de ellos son eficaces contra virus muy resistentes, contra los cuales hay más necesidad de un nuevo medicamento. Ya hay muchas opciones viables para terapias de primera línea y están mejorando las opciones de segunda línea. El nuevo grupo de medicamentos sólo supone un pequeño avance con respecto a las opciones existentes (por ejemplo, administraciones en una sola dosis). Con la excepción probada de la pentafusida, el mayor reto, es decir, encontrar medicamentos muy potentes contra los virus resistentes a varios medicamentos, sigue en pie.

Project Inform On Line!



www.projectinform.org

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

1-800-822-7422