

VIH 102: Cuidado Y Tratamiento del VIH

580 BROADWAY, SUITE 1010, NEW YORK, NY, 10012 1-888-26-NATAP (212) 219-0106 fax (212) 219-8473 info@natap.org http://www.natap.org

Orígenes del VIH

El origen del VIH ha sido polémico y de interés desde que esta enfermedad fue identificada a principios de los años 80. Lo que se sabe es el VIH es un virus que pertenece a una familia de virus llamado lentivirus. Este tipo de virus invade el sistema inmune, destruyendo células importantes como las CD4 (células T), las cuales sirven de protección al cuerpo. Esta destrucción del sistema inmune hace vulnerable a la persona a exponerse a infecciones oportunistas. El grupo Lentivirus pertenece a un grupo más grande, el retrovirus. Estos virus se encuentran en diversos animales, tales como gatos, ovejas, caballos y ganados. Sin embargo, el lentivirus más interesante en términos de la investigación sobre los orígenes del VIH es el virus de la inmunodeficiencia de Simios (SIV) que afecta los monos.

Está actualmente claro que el VIH es un descendiente del SIV porque ciertos tipos de SIV son similares al VIH. En particular, en 1999 un grupo de científicos descubrió que ciertos chimpancés tenían un tipo de SIV, en este caso llamado SIV-cpz que es casi idéntico al VIH. Cómo este virus saltó de una especie a otra, de los chimpancés a los seres humanos, no está claro, todavía. Sin embargo, es bien sabido que ciertos virus pueden pasar de una especie a otra. (un ejemplo común, actual es el virus de la gripe). Cuando ocurrió este salto es también confuso. Pero está claro que habían ya casos de VIH/SIDA varias décadas antes de que la epidemia empezara. Por ejemplo hay

un caso probado de infección con VIH en un hombre que vivió en lo que actualmente es la República Democrática de Congo en 1959. Hay cierta evidencia que apoya la hipótesis que estima que el primer caso de VIH sucedió en África occidental alrededor de 1930.

Perspectiva Histórica del Tratamiento contra el VIH

Los primeros años de la epidemia del VIH fueron caracterizados, entre otras cosas, por los altos índices de muerte en pacientes diagnosticados con SIDA. Por varios años la única opción para mantener y prolongar la vida era el tratamiento para prevenir infecciones oportunistas. En 1987 hubo gran entusiasmo ya que por primera vez se emplearon tratamientos dirigidos específicamente contra el VIH. Fue durante estos años, entre 1987 y 1990, que la era antiretroviral (Medicinas contra el VIH) comenzó. La terapia al principio era con 1 medicina y a este tipo de terapia se le llama monoterapia. El primer tratamiento contra el VIH era con monoterapia de AZT. A mediados de los años 1990s y gracias a estudios grandes, fué demostrado que la terapia doble (con dos nucleósidos a la vez) era superior a la monoterapia secuencial (uno después del otro). La combinación de los medicamentos AZT+3TC fué muy común. Fué también alrededor de esa época que una nueva clase de antiretrovirales, en este caso llamada los inhibidores de proteasa (PI) era evaluada en varios estudios de investigación. Entre diciembre de 1995 y marzo de 1996, tres PI's fueron aprobados (Crixivan, Invirase, Ritonavir). Poco después, estuvo claro que el uso combinado de tres drogas era necesario alcanzar los mejores resultados. La era de HAART había nacido. HAART viene de siglas en Ingles que significa terapia antiretroviral altamente activa y es el nombre usado para describir un régimen de medicinas contra el VIH compuesta de 3 medicinas. A mediados de 1996, la primera medicina de otra nueva clase (NNRTI) era aprobada, en este caso nevirapina. (NNRTI viene de las siglas en Ingles: inhibidor de la transcriptase reversa del tipo no-nucleósido).

Unos años después, estaba claro que el miedo al VIH y la opinión de que esta infección era una sentencia de muerte ineludible era sustituido por una nueva era donde estas nuevas medicinas (HAART) transformaron el VIH en una enfermedad crónica con nuevos desafíos: efectos secundarios a largo plazo de las medicinas y de la presencia de la resistencia a las drogas antiretrovirales.

Posteriormente, se han desarrollado nuevos medicamentos, teniendo en cuenta no sólo la potencia pero también la disminución de efectos secundarios y mejor conveniencia en su administración. Inicialmente, cuando AZT fué descubierto se usaba para el tratamiento del VIH en forma de infusión intravenosa y cada 6 horas. Al principio de la era HAART, en 1995, los inhibidores de proteasa tenían que ser tomados cada 8 horas ó 3 veces al día. Esto se ha mejorado sustancialmente, pues actualmente estos potentes medicamentos contra el VIH se pueden tomar una vez al día o cada 12 horas. Además estas medicinas nuevas son más seguras, más tolerables, y tienen menos efectos secundarios.

Los investigadores ahora están intentando desarrollar terapias futuras contra el VIH, y como discutiremos más adelante, el desafío es desarrollar medicamentos con efectos secundarios mínimos, administración conveniente y con drogas que ataquen al VIH de diversas maneras, lo que a menudo se llama como "novedoso mecanismo de acción." Actualmente muchos investigadores dedicados al descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos y nuevas formas de atacar al VIH con tratamientos novedosos, que se presentan más abajo.

Contenido

Introducción: Orígenes del VIH y perspectiva del tratamiento	1
¿Cómo se transmite el VIH?	2
Asistencia médica para los individuos de HIV+: pruebas y evaluaciones que deben ser realizadas	2
Cuidados preventivos y salud mental	4
Tratamiento para la infección del VIH y Antiretrovirales	4
Medicamentos actualmente aprobados:	5
"Nukes"	5
NNRTIs	6
Inhibidores de Proteasa (PI's)	7
Inhibidores de fusión viral: "inhibidores de entrada"	8
Medicaciones en desarrollo	9
Empezando la Medicación	11
Cuándo Cambiar de Régimen	13
Opciones de Tratamiento para Pacientes con Resistencia a los Medicamentos	13
Adherencia	14
Infección por VIH y hepatitis viral crónica (B/C) o co-infección	15

NATAP NATIONAL AIDS TREATMENT ADVOCACY PROJECT

La información en este boletín es de propósito educativo solamente. Por favor consulte con su médico antes de tomar cualquier decisión sobre su tratamiento.

¿Cómo se transmite el VIH?

Desde el principio de la epidemia ha estado claro que el VIH es transmitido principalmente de las siguientes maneras:

Transmisión sexual: El acto sexual sin protección es contacto vaginal, anal u oral sin el uso de un condón u otra barrera que prevenga el contacto con los líquidos corporales de las otras personas (los líquidos que pueden transmitir el VIH, tal como semen). Es importante recordar que la transmisión del VIH es facilitada por la presencia de laceraciones y heridas (incluyendo los microscópicos) en la vagina, el pene, el ano, y la boca. Así pues, cualquier condición que aumente el riesgo de cortes o heridas en estas zonas (tales como enfermedades transmitidas sexuales como sífilis y herpes) aumenta el riesgos de transmisión del VIH.

Transmisión vertical (de madre al feto) y perinatal (alrededor del nacimiento).

Sangre: incluye transfusiones de sangre y otros productos de la sangre y el uso de materiales contaminados con estos productos.

Los líquidos corporales o las secreciones de una persona infectada con VIH tal como leche materna y semen pueden llegar a transmitir el VIH.

Uso de drogas con inyección: compartir las agujas u otra parafenalia relacionada a la inyección de drogas como el agua, la olla/calentador, y el algodón.

Fuera de los E.E.U.U. la forma principal de transmisión de este virus es a través de la ruta sexual (lo que lo convierte en una de las más nuevas enfermedades de transmisión sexual), pero en ciertas áreas del mundo, transmisión a través de agujas contaminadas sigue siendo una forma importante de transmisión.

Asistencia médica para los individuos VIH+: pruebas y evaluaciones que deben ser realizadas

El cuidado médico de pacientes con el VIH tiene los componentes siguientes:

- Historia clínica y examen físico
- Pruebas de laboratorio
- Cuidados preventivos y de salud mental
- Seguimiento (los pacientes deben visitar al personal médico regularmente para recibir cuidado y evaluaciones apropiados incluyendo pruebas de laboratorio apropiadas para monitorear el mantenimiento de la salud y detectar la aparición de cualquier problema nuevo).

La evaluación médica empieza con **la historia** inicial y **el examen físico del paciente**. En ese momento, se obtiene toda la información médica general, así como la información específica relacionada con la enfermedad del VIH. Esto incluye una revisión detallada de la presencia de síntomas de cada uno de todos los "sistemas." (en esta parte, el personal médico le preguntará detalladamente acerca de la presencia de síntomas en todos los "sistemas", por ejemplo: sistema cardiovascular (corazón), sistema respiratorio (pulmones), gastrointestinal (digestivo), sistema genitourinario (relacionado a los órganos genitales y urinarios, tales como ardor o dolor al orinar, picazón, secreciones anormales, hinchazón, erupciones). El objetivo es identificar síntomas que se puedan pasar por alto en el relato del paciente. También se debe realizar una evaluación psicosocial para entender el tipo de comportamiento y la forma de vida del paciente. **Entender éstos debe ayudar al personal médico a aconsejar al paciente con respecto a muchas cosas incluyendo cómo prevenir la transmisión del VIH y en seleccionar el mejor tratamiento del VIH.**

El clínico (doctor o personal médico) debe utilizar un vocabulario que el paciente pueda entender fácilmente. Los pacientes deben proporcionar la mejor información (si es posible documentos) de evaluaciones y del cuidado médico anteriores. Es también importante informar sobre el uso de medicamentos de venta libre (incluyendo hierbas y

vitaminas) y de los tipos de prácticas sexuales. Para discutir estos temas se necesita un alto grado de confianza entre el paciente y el doctor que pueden ser alcanzados solamente a través del tiempo.

Es importante discutir nuevos síntomas en cada visita. Los componentes específicos de la historia y del examen físico en pacientes con infección por VIH se enumeran en **Tabla # 1**.

El paciente también debe tener un examen físico completo en la primera visita (y uno cada año) con énfasis en las áreas afectadas con más frecuencia por HIV y sus complicaciones. El peso del paciente se debe registrar en cada visita.

Tabla 1. La historia y el examen físico para los pacientes

Historia de la enfermedad actual
Inmunizaciones pasadas
Historia ocupacional y recreaciones/hobbies
Contacto con animales domésticos u otros animales
Alergias
Historia de viaje/lugar de nacimiento
Salud mental
Hospitalizaciones pasadas y enfermedades pasadas y actuales
Completa revisión por sistemas: el sistema cardiovascular (corazón), sistema respiratorio (pulmones), sistema gastrointestinal (digestivo), sistema genitourinario (relación o afección de los órganos genitales y urinario, tal como sensación de ardor o dolor al orinar, picazón, secreción inusual, hinchazón, rash)

Evaluaciones Específicas

Evaluación oftalmológica (de los ojos): Pacientes con cuentas de CD4 < 50 células/mm³ deberían ser examinados por el oftalmólogo al inicio y luego cada 6 meses. También deberían hacerlo aquellos con síntomas oftalmológicos persistentes independientemente del CD4.

Evaluación Oral (Dental): Todos los pacientes deberían tener como mínimo una evaluación oral y limpieza anual.

Evaluaciones de laboratorio

Durante el manejo de los pacientes con VIH se ordenan evaluaciones de laboratorio y pruebas de descartar como lo sugerido en la **Tabla # 2**. En general, consta de las siguientes partes:

Evaluación Inmunológica: El análisis del CD4 debe incluir el número absoluto y el porcentaje de células CD4. Las células CD4 también se llaman las células T y son un indicador del estado de salud del sistema inmune. Un buen número de CD4 o de células T significa que el sistema inmune es capaz de luchar contra patógenos extraños al cuerpo, como virus y bacterias, y así mantener la salud. Una cuenta normal CD4 varía de aproximadamente 600 a 1200 células por mm³. Cuando este número de células baja demasiado en un paciente, la terapia del VIH debe ser comenzada. El propósito de la terapia del VIH es aumentar y mantener su cuenta CD4 en un nivel sano.

Evaluación Viroológica: La prueba inicial para medir la carga viral (cantidad de virus en la sangre) debería ser la prueba "standard", no la prueba "ultrasensitiva". Posteriormente, la carga viral se debería medir antes de vacunaciones y no durante enfermedades intercurrentes porque cuando una persona tiene gripe u otra enfermedad (aun pasajera), esas condiciones pueden llevar a elevaciones artificiales de la carga viral.

Descarte de Tuberculosis: todos los pacientes deberían tener la prueba de la tuberculina para detectar la tuberculosis latente. Descarte de enfermedades de Transmisión sexual: como gonorrea, sífilis, etc.

Exámen de Papanicolau: Ésta es una prueba que se hace en mujeres y su propósito es el descarte de cáncer cervical o de cuello uterino (un cáncer ginecológico común). Esta prueba se debe hacer por lo menos cada año en todas las mujeres infectadas con VIH. Esta prueba consiste en el análisis de células obtenidas de la vagina.

Presión arterial, medida del azúcar en la sangre en ayunas y perfil de lípidos en ayunas: es importante evaluar el riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca y la diabetes. Ciertos factores aumentan el riesgo tal como tabaquismo, dietas no saludables, carencia de ejercicio, predisposición genética en la familia, y por supuesto los resultados del laboratorio del paciente pueden predecir un riesgo para la enfermedad cardíaca y la diabetes. Las pruebas de laboratorio deben ser realizadas antes de empezar el tratamiento para el VIH e incluyen los niveles de lípidos importantes, lo que se obtiene al realizar lo que se llama el “panel lipídico”: colesterol (el colesterol malo es el LDL-C y el bueno es HDL-C), triglicéridos, y glucosa (azúcar). Los lípidos se deben supervisar regularmente cada 3 a 6 meses después de comenzar el HAART, o una vez al año si no se empezó en HAART. El perfil de lípidos de un paciente debe de

ser considerado al seleccionar un régimen de HAART. Si durante la administración del HAART el perfil de colesterol se eleva, las alternativas incluyen el uso de medicamentos para disminuir los lípidos o el cambio de los medicamentos específicos que contiene el HAART que el paciente está tomando. Comúnmente, si un padre tuvo diabetes o enfermedad cardíaca, sus hijos tienen mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardíaca o diabetes.

Los Afro-Americanos tienen riesgo más alto para el desarrollo de enfermedad cardíaca. Los Latinos, por otro lado, tienen mayor riesgo para desarrollar diabetes que los blancos. Tener diabetes aumenta perceptiblemente el riesgo para la enfermedad cardíaca. **Hipertensión** es presión arterial alta y se asocia a enfermedad cardíaca y a diabetes. Los Afro-Americanos tienen riesgo más alto para la hipertensión. La presión arterial alta hace que el corazón trabaje más fuerte. Usted puede sentirse que está sano y no saber que tiene presión alta, pero es importante recordar que la presión arterial alta puede causar: ataque al corazón, problemas del riñón, problemas del ojo, y muerte.

Tabla 2. Pruebas de Laboratorio para los pacientes

Evaluación Inmunológica (realizar al inicio y cada 3 a 4 meses)

Conteo y porcentaje de linfocito CD4, para obtener un resultado confiable, debe usarse el mismo sistema de prueba del laboratorio.

Evaluación virológica

- ♦ Prueba Cuantitativa HIV RNA para valorar la carga viral (realizarse al inicio y cada 3 a 4 meses); debe realizarse el mismo método de prueba.
- ♦ Prueba de resistencia Genotípica debe ser realizada: 1) antes de iniciar el tratamiento con ARV en pacientes vírgenes para determinar si fue infectado con virus resistente a algunos medicamentos, 2) en pacientes que presentan fallo virológico o supresión viral incompleta mientras están recibiendo tratamiento con ARV.

Evaluación de Tuberculosis (realizar al inicio y anualmente)

- ♦ Prueba de PPD para los pacientes que no han tenido historia de TB o no han tenido un PPD positivo anteriormente.
- ♦ Radiografía de Pecho para los pacientes que han tenido historia de TB o que hayan tenido un PPD positivo.

Pruebas para detectar enfermedades de transmisión sexual*

- ♦ RPR o VDRL para Sífilis con verificación de pruebas positivas por medio de pruebas de confirmación del treponema, tales pruebas como FTA-abs o MHA-TP (realizarse al inicio y anualmente)
- ♦ Para las Mujeres
 - ♦ Cultivo o prueba de amplificación de DNA para Gonorrea (realizar al inicio y al menos anualmente)
 - ♦ Estudios de Inmunofluorescencia, o prueba de amplificación de DNA para Clamidia (realizarse al inicio y al menos anualmente)

Frotis de Pap para mujeres infectadas con el VIH

- ♦ Realizarse al inicio y luego 6 meses después. Repetirlo anualmente hasta que los resultados estén normales.
- ♦ Frotis anormal de Pap debe ser repetido cada 3 a 6 meses hasta que se hayan obtenido sucesivamente dos frotis de Pap normales. †

Conteo completo de sangre, incluyendo diferencial (realizarse al inicio y cada 3 a 4 meses)

Creatinina en suero sanguíneo, BUN, proteína total, albúmina (realizarse al inicio y cada 3 a 4 meses)

Pruebas de glucosa en ayuna y perfil lipídico en ayuna (para pacientes que están recibiendo TARSA: antes de iniciar TARSA, 3-6 meses después de empezar, y anualmente de ahí en adelante; para los pacientes que no están recibiendo TARSA: realizarse al inicio y anualmente).

Enzimas del hígado en suero sanguíneo (realizar al inicio y cada 3 a 4 meses para los pacientes que están recibiendo TARSA)

Urianálisis (realizar al inicio y al menos anualmente)

Pruebas iniciales adicionales

- ♦ Prueba para detectar anticuerpo de Hepatitis A para las siguientes poblaciones que no han sido vacunadas previamente: hombres que tienen sexo con hombres, usuarios de drogas inyectadas, aquellos que provienen de área endémica, y aquellos que tienen una enfermedad hepática.
- ♦ Serología Hepatitis B
- ♦ Serología Hepatitis C §
- ♦ Prueba para anticuerpo del Toxoplasma Gondii
- ♦ Prueba para anticuerpo de Varicela en adultos sin historia de haber padecido la Varicela

*Pacientes que continúan con la práctica de sexo inseguro, están a mayor riesgo de contraer otras enfermedades de transmisión sexual (ETS). Los pacientes con cualquier otra ETS, haya o no ulceración, están a mayor riesgo para la transmisión del VIH. Ha surgido un aumento de las ETS entre aquellos hombres que tienen sexo con hombres (MSM), se le alerta realizarse las pruebas a los pacientes asintomáticos sexualmente activos.

§ La prueba Cualitativa HCV RNA debe ser realizada cuando no hay detección de anticuerpos para hepatitis C en pacientes con niveles elevados de las enzimas del hígado y hayan factores de riesgos para VHC.

† Frotis anormales de Pap debe investigarse para detectar VPH y/o colposcopia

Cuidados preventivos y salud mental

Los pacientes con infección por VIH deben de seguir, por lo demás, todos los cuidados preventivos que se recomiendan para individuos sin infección por VIH. Esos cuidados incluyen vacunaciones (excepto de virus vivos), pruebas o descarte (como por ejemplo sigmoidoscopia, colonoscopia, mamografía, tacto rectal, etc) de acuerdo a edad y sexo de los pacientes. Debido a los descubrimientos de nuevas medicinas contra el tratamiento de la infección por VIH en los últimos 10 años, la enfermedad por infección por VIH puede ser vista como una enfermedad crónica controlable, similar, por ejemplo a la diabetes. Para alcanzar esa meta, sin embargo, es necesario recibir cuidado médico apropiado y en forma constante.

Paralelamente se debe discutir rutinariamente las actividades que disminuyen o aumentan el riesgo de la transmisión de VIH. Es importante recordar a los pacientes que el VIH se puede transmitir aunque la carga viral sea "indetectable" (inferior al límite de detección) en la sangre. Entre otras razones porque no hay correlación entre la carga viral en la sangre y en las secreciones del aparato genital. En otras palabras, una persona infectada con VIH puede tener menos de 50 copias de VIH de "carga viral" (en la sangre) pero tener virus de VIH en las secreciones vaginales o en el semen, lo cual podría facilitar la transmisión de VIH a través de relaciones sexuales. En forma similar, siempre hay riesgo, aun con cargas virales de < 50 copias (indetectable) de transmisión del VIH al compartir jeringas para el uso de drogas.

En los pacientes que son sexualmente activos o usan drogas ilícitas, es importante repasar y acentuar con frecuencia las prácticas que pueden disminuir el riesgo de la transmisión del VIH.

Otros temas generales que se pueden poner a discusión entre el doctor y el paciente más detalladamente dependen de cada paciente en particular e incluyen: educación sexual, evaluación y consejería sobre el uso de las drogas, evaluación y consejería sobre el uso del tabaco, consejería para planificación familiar, violencia doméstica y evaluación psicosocial.

La primera relación con los pacientes **es negociar un plan de tratamiento** que el paciente entienda y al cuál se comprometa. **Una relación de confianza** entre el doctor o el personal de salud y el paciente es muy importante.

Antes de escribir la primera receta, el personal médico debe determinar la preparación del paciente para tomar la medicación. Esto puede tomar dos o tres visitas en el consultorio y paciencia. Si los pacientes no están listos para tomar las medicinas puede ser que no tomen algunas dosis y esto puede tener consecuencias serias. Por eso es tan importante que el paciente este listo para comprometerse a seguir las indicaciones para conseguir el éxito en el tratamiento. La educación del paciente debe incluir discusión sobre las metas del tratamiento, incluyendo una revisión de los resultados previstos en base a la carga viral y conteo de células T iniciales (por ejemplo, **los resultados del estudio MACS que se mencionan en la guía de tratamiento**). Es también importante que el doctor discuta, la razón de la adherencia, y un plan para hacerse adherente. Los datos del estudio MACS que se nombra en la Guía de Tratamiento, proporciona estimados estadísticos de la probabilidad para la progresión al SIDA o la muerte según la cuenta CD4, la carga viral, y factores sociales/demográficos que incluye edad y antecedente de uso de drogas ilícitas inyectables. Esta información puede ser provechosa en decidir cuándo comenzar tratamiento. Quizás, el factor más importante para el éxito del tratamiento del VIH (HAART) es la adherencia (discutida en la sección de adherencia). Los pacientes deben entender que el primer régimen de HAART tiene la mejor probabilidad de éxito a largo plazo. El equipo de salud debe desarrollar un plan para cada régimen específico, incluyendo cómo sincronizar la toma de la medicación con las comidas y las rutinas diarias.

Un paciente debe esperar recibir explicaciones fáciles de entender de

su doctor o personal médico.

La educación de la familia y amigos del paciente y su reclutamiento como participantes en el plan de adherencia al tratamiento puede ser muy útil. Las intervenciones a nivel de la comunidad, incluyendo grupos de apoyo a la adherencia o la adición del tema de la adherencia a la agenda de otros grupos de apoyo a los que pueda estar asistiendo el paciente, pueden ayudar a incrementar la adherencia. Los trabajadores sociales y educadores comunitarios pueden ayudar en la educación sobre adherencia y sugerencias para incrementar la adherencia para cada paciente.

Tratamiento para la infección del VIH y Antiretrovirales

Actualmente, la infección por VIH puede ser vista como **una infección crónica** con una esperanza de vida casi normal, diferente de como era hace 20 años, cuando la infección por el VIH fué considerada como infección rápidamente fatal. La diferencia entre estos dos pronósticos tan diversos de una misma infección de un mismo virus ha sido **la disponibilidad de tratamiento eficaz**. Históricamente, este cambio sucedió en un tiempo relativamente corto y se ha asociado al creciente número de medicaciones y de clases de medicaciones disponibles. El desarrollo del tratamiento antiretroviral ha sido uno de los progresos más espectaculares de la Historia de la Medicina. En la sección siguiente hay información sobre las medicinas disponibles que se usan para formar regímenes efectivos contra el VIH. Después, en la sección siguiente se incluye la discusión de cuándo comenzar el tratamiento y una guía de los parámetros a tener en cuenta cuando se combinan los medicamentos para la formación de regímenes específicos. **La meta del tratamiento** es mantener la salud y prolongar la vida. Durante la selección de un régimen hay un número de consideraciones. La selección de los medicamentos individuales que se van a usar en un régimen específico se debe hacer luego de una discusión amplia con el médico. Las consideraciones importantes incluyen **la potencia, la tolerabilidad y la conveniencia del régimen**. Una clave del éxito a largo plazo del tratamiento es una buena adherencia a los medicamentos. Estos temas se presentan con más profundidad en la sección siguiente de este boletín de noticias. También, cuándo comenzar el tratamiento es una decisión individual hecha en base a la discusión con el doctor (clínico) y el paciente.

Medicamentos Antiretrovirales

Éstos son los medicamentos usados para tratar la infección por VIH. **La meta de la terapia es reducir la carga viral del VIH (la cantidad de VIH en la sangre) a niveles indetectables en la prueba de carga viral y mantener la supresión a largo plazo. El mantenimiento de la carga viral "indetectable" por largo tiempo** se ha demostrado que da lugar a la restauración y a la preservación de la función inmunológica, mejor calidad de vida, y a la reducción de enfermedades o muerte relacionados a la enfermedad por VIH.

La prueba de la carga viral del VIH (estándar) mide la carga viral sobre 400 copias/ml y la "ultrasensitiva" sobre 50 copias/ml. Es mejor tener una "carga viral indetectable" o debajo del límite de la detección (< 400 ó < 50 copias/ml dependiendo de la prueba), ya que esto es más eficaz en la supresión duradera del VIH y conlleva a mantener la salud. Cuando la carga viral es < 50 copias/ml y el paciente es completamente adherente al tomar las medicaciones, se va a prevenir el desarrollo de resistencia a las medicaciones, y esto va a resultar en una supresión duradera del VIH, lo que lleva a una vida más larga y saludable.

El régimen estándar del tratamiento del VIH es una combinación de 3 medicamentos que consiste en un inhibidor de proteasa (PI) junto con 2 nucleósidos o un inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa (NNRTI) más 2 nucleósidos. A los nucleósidos a menudo se les dice "nukes" en forma abreviada. El inhibidor de la proteasa (PI) es acompañado generalmente por una dosis baja de ritonavir (otro medicamento) para elevar sus niveles sanguíneos (PI), lo que hace

que el inhibidor de proteasa sea mucho más eficaz para suprimir la carga viral del VIH. En el tratamiento del VIH, el régimen de 3 medicamentos, a menudo se llama HAART, de las siglas en Inglés que significa **T**ratamiento **A**ntiretroviral **S**umamente **A**ctivo y eficaz.

Medicamentos actualmente aprobados

Hay 4 clases de medicamentos antiretrovirales:

- ♦ Análogos de nucleósidos y nucleótidos (NRTI's) abreviados "nukes"
- ♦ Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (NNRTI's)
- ♦ Inhibidores de Proteasa (PI'S)
- ♦ Inhibidores de fusión viral

Tabla 3. Medicamentos Antirretrovirales Actuales

NRTI		PI	
Abacavir	ABC	Atazanavir	ATV
Didanosine	DDI	Fosamprenavir	FPV
Emtricitabine	FTC	Indinavir	IDV
Lamivudine	3TC	Lopinavir	LPV
Stavudine	D4T	Nelfinavir	NFV
Zidovudine	ZDV	Ritonavir	RTV
Tenofovir	TDF	Saquinavir	SQV
		Tipranavir	TPV
NNRTI		Prezista	PZT
Delavirdine	DLV		
Efavirenz	EFV	Inhibidor de fusión	
Nevirapine	NVP	Enfuviride	T-20

"Nukes"

Nucleósidos y nucleótidos análogos o "Nukes"

¿Cómo esta clase de medicinas funcionan para combatir al VIH?

Los nucleósidos y los nucleótidos son los nombres de algunos de los elementos que forman el código genético (para toda la especie). Cuando un organismo (VIH en este caso) está replicándose (reproduciéndose) necesita primero replicar su propio código genético dentro de una célula en el cuerpo humano. Nukes (NRTI) son medicamentos que son bastante similares a los nucleósidos y a los nucleótidos naturales y de esa forma engañan al virus, durante el proceso de su reproducción. Los NRTIs se incorporan temporalmente en el material genético del VIH que esta en proceso de reproducción y cuando esto sucede, se interrumpe la reproducción del VIH. La manera específica en que lo hacen es mediante la inhibición o la interrupción de la actividad de la enzima viral (enzimas son proteínas que tienen ciertas funciones específicas) llamada Transcriptasa Reversa. Esta enzima es central para la reproducción y cuando se interrumpe su función, la reproducción viral se detiene.

En general, los nukes como clase son fáciles de tomar y la administración de una dosis una vez al día es suficiente para la mayoría de ellos. La tolerabilidad en general es buena. Algunos ocasionalmente pueden producir efectos secundarios gastrointestinales, sobretodo cuando se empiezan a tomar por primera vez (náusea, vómitos, diarrea), pero esto generalmente pasa rápidamente. Estas medicaciones pueden también causar ocasionalmente efectos secundarios a largo plazo (después de uso por mucho tiempo). El ejemplo de estos efectos secundarios a largo plazo incluye: toxicidad de la médula ósea (donde se produce las células de sangre), acidosis láctica (acumulación de un tipo de ácido del cuerpo), neuropatía (daños del nervio), pancreatitis (inflamación del páncreas), daños renal y algunos tipos de lipodistrofia (cambio en la forma del cuerpo).

Combinaciones de nucleósidos y nucleótidos

Los medicamentos nombrados a continuación son combinaciones de dos nucleósidos en una píldora. Estas son maneras comunes y convenientes de tomar 2 nukes. Cualquiera de estas 3 combinaciones de nukes se puede tomar conjuntamente con un inhibidor de proteasa o un NNRTI. Ese tipo de combinación es la forma más recomendable al empezar terapia antiretroviral cuando se inician estos medicamentos por primera vez o de "primera línea". Cuando por alguna razón esas combinaciones no se pueden usar, una alternativa es el uso de 3 nukes en una píldora tomada dos veces al día llamado Trizivir, que contiene AZT+3TC+abacavir.

- Epzicom: es abacavir (600mg) + 3TC (300mg) en una píldora una vez al día.
- Truvada: es tenofovir (300mg) + FTC (200mg) en una píldora una vez al día.
- Combivir: es AZT (300mg) + 3TC (150mg) en una píldora dos veces un día.

Otra conveniente opción de tratamiento de primera línea que acaba de ser aprobada en junio del 2006 es Atripla, que es una píldora tomada una vez al día y que contiene 3 medicaciones en una píldora: Sustiva 600 mg (NNRTI) + tenofovir 300 mg + FTC 200 mg (2 nukes).

Abacavir (Ziagen)

Es uno de los NRTI's más potentes. Los estudios iniciales mostraron que esta medicina puede bajar la carga viral (es una medida de la cantidad de virus en la sangre, que a su vez refleja la actividad de la replicación viral) 1.4 logs en 4 semanas (potente para un nuke). Otras características importantes son: su buena penetración al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) al igual que su larga vida intracelular (entra y se queda dentro de las células por mayor tiempo) que permite su dosificación una vez al día (300 mgs una vez al día). Abacavir está aprobado para administración una o dos veces al día. También se asocia menos frecuentemente a lipoatrofia que otros miembros de esta clase. (lipoatrofia es el término que se usa para referirse a la condición en la que hay pérdida de grasa en varias partes del cuerpo como en la cara, glúteos, piernas, pecho y brazos; esto resulta en una apariencia delgada). Varios estudios han mostrado que pacientes que tenían esta pérdida de grasa mientras tomaban otros nukes vieron mejoría después de cambiarse a abacavir.

Por otro lado, es importante mencionar que este medicamento puede causar un tipo de alergia llamado "Síndrome de Hipersensibilidad" que se puede presentar de 4 a 6% de los pacientes y cuando se presenta es casi exclusivamente en las primeras 6 semanas. Si este síndrome se presenta, el medicamento debe de ser suspendido rápidamente y de ninguna manera debe ser re-administrado en el futuro porque podría tener consecuencias fatales.

Este medicamento está disponible individualmente, o co-formulado con AZT (Combivir) o con AZT + 3TC (Trizivir).

AZT (Zidovudine, Retrovir)

Fué el primer antiretroviral aprobado para el tratamiento del VIH en 1987. Su eficacia ha sido demostrada en muchos estudios. Inicialmente se prescribía cada 4 a 6 horas, pero estudios posteriores demostraron que la vida media intracelular permitía su dosificación cada 12 horas. Actualmente se prescribe 300 mgs cada 12 horas sola, o como parte de Combivir (con 3TC) o como Trizivir (con Abacavir y 3TC) en la misma tableta, como se menciona arriba. Es importante recordar que AZT puede afectar la producción de las células que forman la sangre (Toxicidad a la médula ósea), y así producir anemia (fatiga) que ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes. Los problemas gastrointestinales pueden ser importantes al inicio de su uso (Nausea y vómitos) y usualmente son pasajeros.

ddC (Zalcitabine, Hivid)

Fué el tercer NRTI en ser aprobado, en 1992. Su uso es muy limitado principalmente debido a su toxicidad (neuropatía periférica), resistencia cruzada con otros NRTI's y su dosificación 3 veces al día. Esta medicina no va a ser producida después de Diciembre del 2006.

ddl (Didanosine, Videx)

Es una medicina contra el VIH que es potente. Uno de los problemas más importantes con este medicamento estuvo relacionado a su tolerabilidad (tamaño de las pastilla, sabor). En el año 2000 se introdujeron las tabletas resistentes al ácido gástrico, lo cual ha mejorado mucho su tolerabilidad. Los principales efectos colaterales están relacionados a efectos gastrointestinales (pancreatitis, hasta un 10%) y neuropatía periférica. Es también importante mencionar que los efectos colaterales pueden ser más frecuentes si se combina ddl con las siguientes medicaciones: d4T, hidroxiurea o tenofovir. Entre las ventajas principales está su dosificación una vez al día (debido a su larga vida intracelular), y su perfil de resistencia: es más difícil para el VIH desarrollar resistencia al ddl y ddl es a veces efectivo cuando se ha desarrollado resistencia a otros nucleosídeos. Hable con su médico sobre como debe tomar esta medicina.

D4T (Stavudine, Zerit)

D4T es un NRTI potente con un buen perfil de resistencia. En general la tolerancia inicial es mejor que la de AZT. Después de ser uno de los NRTI's más prescritos, su uso ha disminuido considerablemente debido a problemas relacionados a la toxicidad a largo plazo (lipodistrofia, neuropatía) y a la disponibilidad de NRTI's con efectos virológicos más favorables y mejor tolerabilidad y menos efectos colaterales. Lipoatrofia (pérdida de grasa) ocurre más frecuentemente con d4T que con la mayoría de los otros NRTI's. Se dosifica de acuerdo al peso y varía de 20, 30 y 40 mgs dos veces al día. La versión de larga duración (una vez al día) estuvo disponible temporalmente pero no va a serlo comercialmente.

FTC (Emtricitabine, Emtriva)

Químicamente es muy similar a otro NRTI (Lamivudine). Se dosifica a 200 mg una vez al día (una tableta de 200 mg) y es bien tolerada. Tiene una vida intracelular larga y también es destacable que esta droga también tiene además de su efecto anti VIH un efecto sobre el virus de la hepatitis B. Esta droga es una de las más recientes aprobadas (2003). Este medicamento está disponible solo (para usarse dentro de los 3 medicamentos de algún régimen), o en combinación con tenofovir (que es un nucleótido) en el medicamento llamado Truvada (una pastilla que tiene dos drogas: tenofovir + FTC que se administra una vez al día) o como Atripla, medicamento de reciente aprobación que es una pastilla que se toma una vez al día que contiene 3 medicamentos: Sustiva 600 mg (NNRTI) + tenofovir 300 mg + FTC 200 mg. El efecto adverso más conocido de FTC, aunque poco frecuente, es la coloración oscura de las palmas de las manos.

3TC (Lamivudine, Epivir)

Es un NRTI muy bien tolerado que tiene una vida larga dentro de las células al punto de que puede ser dosificado 150 mgs dos veces al día ó 300 mgs una vez al día. Similar a FTC, tiene también efectos sobre el virus de la hepatitis B. Como se mencionó anteriormente se usa individualmente (como parte de un régimen) o con AZT (combivir) o con AZT + Abacavir (Trizivir). Finalmente, similar a FTC, una mutación única en el virus es suficiente para que el virus adquiera resistencia a este medicamento.

Tenofovir (Viread)

Es el NRTI de más reciente aprobación y ha ganado mucha popularidad debido a su potencia antiretroviral, facilidad de administración (se administra una tableta de 300 mgs una vez al día), y su perfil de seguridad bastante noble. Lipodistrofia es menos común con este medicamento comparado con otros nucleosídeos. Su potencia es similar a abacavir. Abacavir y tenofovir son los nucleosídeos más potentes. Adicionalmente, pacientes con lipoatrofia (que perdieron grasa en extremidades) que se cambiaron de otros NRTI's a tenofovir vieron mejoría. Entre los efectos colaterales importantes a mencionar destaca su toxicidad renal (riñones) (especialmente si no se ajusta su dosificación a la función renal del paciente con falla renal pre-existente) lo cual es bastante infrecuente y la posibilidad de interacciones con otros medicamentos (algunas inesperadas), como por ejemplo con DDI y con Atazanavir (un inhibidor de proteasa). Como se menciona antes, se puede dosificar solo, o como Truvada (cuando se combina en la misma pastilla con FTC).

NNRTIs

(Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosídeos)

La similitud de estos medicamentos con los NRTI's reside en que inhiben la misma enzima, la transcriptasa reversa (TR). La diferencia es que estos medicamentos no poseen similitud estructural a los nucleosídeos naturales que los NRTI's poseen. Este grupo de medicamentos se une a la TR, y al unirse produce un cambio en la forma de la enzima lo que la vuelve inactiva.

Los tres NNRTI's actualmente disponibles (Nevirapine, delavirdine y efavirenz) entraron al mercado entre 1996 y 1998. A pesar de su popularidad nunca llegó a ser similar a la de los PI's, los regímenes compuestos por un NNRTI + 2 NRTI's son por lo menos similares, o posiblemente superiores a los regímenes compuestos por PI + 2 NRTI's en pacientes que empiezan HAART por primera vez (también llamados pacientes "naive"). Esto es, debido, en parte, a que la dosificación es simple y en general son bastante bien tolerados. El mayor problema de estos medicamentos como clase, por otro lado, es la característica de tener resistencia cruzada. En otras palabras, si el virus desarrolla resistencia a un medicamento, es altamente probable que también sea resistente a los otros dos medicamentos de la clase. Resistencia a estos medicamentos se puede desarrollar después de la aparición de una mutación individual, mientras que para el desarrollo de resistencia a los inhibidores de proteasa se requieren, en general, varias mutaciones.

Nevirapine (Viramune)

Fue el primer NNRTI aprobado, en efecto Nevirapine + AZT + ddl es probablemente el régimen HAART más antiguo de todos. La efectividad de regímenes que contienen nevirapine ha sido demostrada en numerosos estudios, incluyendo demostrada superioridad inclusive sobre algunos PI's. Entre los principales efectos colaterales de éste medicamento está que puede elevar las enzimas hepáticas que pueden llegar hasta hepatitis (inflamación del hígado). Recientemente se ha demostrado que el sexo femenino con un CD4 alto (mayor de 250 células/mm³) son los principales factores de riesgo para el desarrollo de hepatitis, al igual que la infección por el virus de la hepatitis C. El riesgo es mayor en las primeras semanas de tratamiento (primeras 8) donde extra vigilancia se recomienda. El otro conocido efecto colateral es el rash (erupción de la piel), que ocasionalmente puede ser severo. Finalmente, es importante recordar que nevirapina es un poderoso inductor del metabolismo de ciertas moléculas, incluyendo ella misma. (inductor es una sustancia que acelera el proceso de eliminación de sustancias que ingresan al cuerpo humano) Esa es la razón por la cual nevirapina se administra con un periodo inicial de una vez al día por 2 semanas y luego la dosificación es 2 veces al día (200 mgs cada 12 horas). Finalmente es importante decir que esta medicina produce menor alteración en los lípidos que la mayoría de los PI's, es decir que no es tan probable que incremente los triglicéridos y el colesterol).

Efavirenz (Sustiva, Stocrin)

Ha sido el tercer NNRTI en ser aprobado, pero el primero en que pudo demostrarse que un NNRTI era por lo menos tan efectivo y probablemente mejor que los PI's (como parte de un régimen HAART) en pacientes que no han recibido tratamiento (o minimamente tratados). Desde el estudio 006 (en que se comparó con ventaja sobre indinavir), ha habido varios estudios grandes en los que los regímenes basados en efavirenz han probado ser altamente potentes y efectivos. Los efectos colaterales más comunes incluyen síntomas del sistema nervioso central como mareos, somnolencia y pesadillas. Por eso es que se recomienda, en general, administrar la dosis en las noches, antes de dormir. Además es importante advertir a los pacientes de estos síntomas para que eviten ciertas actividades potencialmente peligrosas como manejo de automóviles o maquinaria. En general estos síntomas desaparecen en la mayoría de los pacientes después de pocas semanas de iniciada la medicina. Efavirenz es también un inductor del metabolismo (inductores son sustancias que aceleran la eliminación de sustancias, como las medicinas, dentro del cuerpo humano. Si una medicación se elimina más rápidamente tiene que ser administrada más frecuentemente), pero a diferencia de nevirapina, su dosificación no necesita ser modificada. Sin embargo si puede interactuar con

otros medicamentos. También comparte la posibilidad de alteración de las pruebas de función hepática y desarrollo de rash, aunque probablemente con menor frecuencia. En realidad muchas de las medicinas que se usan para el tratamiento del VIH pueden alterar las pruebas de función hepática. Sin embargo el efecto en los lípidos no es tan favorable como el de nevirapina. Este medicamento está contraindicado en el embarazo. Efavirenz y Kaletra (inhibidor de proteasa) son los medicamentos recomendados por el Departamento de Salud del Gobierno de Estados Unidos como los integrantes principales de los regímenes HAART cuando se inicia tratamiento por primera vez en un paciente infectado con VIH.

Delavirdine (Rescriptor)

Fue el segundo NNRTI en ser aprobado por la FDA en 1997. Debido al alto número de pastillas necesarias debe ser administradas 3 veces al día, este medicamento es mucho menos prescrito actualmente a pesar que es probablemente tan eficaz como los otros dos NNRTI's. El rash, es probablemente más común que en los otros 2 NNRTI's. Finalmente, delavirdine también interacciona con muchos medicamentos por lo que posibles interacciones deben de tenerse en cuenta antes de prescribir este medicamento.

Inhibidores de Proteasa (PI's)

La proteasa es una proteína viral que literalmente corta al virus en formación en puntos específicos para formar las piezas necesarias para su posterior ensamblaje. Los inhibidores de proteasa, como su nombre lo dice, previene a la proteasa de cumplir su función y así los nuevos virus no pueden ser ensamblados. Con estudios de estructura molecular hechos a comienzos de los noventa, fue posible diseñar medicamentos que podían alojarse en el lugar donde la proteasa corta la molécula viral. Al estar ese lugar ocupado, la función no puede realizarse. Desde 1995, los PI's revolucionaron el tratamiento de la infección por el VIH, y la nueva era "HAART" empezó con 3 estudios que probaron la eficacia de los PI's aprobados. Los primeros PI's en estar disponibles en 1995-96 fueron: indinavir, ritonavir y saquinavir.

Además de los problemas gastrointestinales comunes (náusea, vómito y diarrea) y del alto número de pastillas por día que tenían la mayoría de los PI's originales, poco después de su uso generalizado, se comenzó a ver con más frecuencia alguno de los efectos colaterales a largo plazo como la dislipidemia (alteración de los lípidos sanguíneos, como colesterol y triglicéridos) y lipodistrofia o alteración de la forma del cuerpo, excepto con atazanavir (Reyataz) que usualmente no lleva a la elevación del colesterol y triglicéridos y quizás el azúcar. Este grupo de medicamentos también se caracteriza por las interacciones con otros medicamentos. El caso extremo es uno de los PI's originales (ritonavir) se caracteriza por su gran cantidad de interacciones con otros medicamentos, a tal punto que actualmente se usa casi exclusivamente en ese rol, en combinación con otros PI's para aumentar sus niveles sanguíneos y ser más efectivos. En realidad actualmente muchos PI's se prescriben con una dosis baja adicional de ritonavir (uso llamado refuerzo). Este uso de dosis bajas de ritonavir concomitantemente con los PI's mejora la efectividad del régimen al elevar los niveles sanguíneos del inhibidor de proteasa, lo que a su vez hace que se eleve la potencia del medicamento y mejora la conveniencia de la administración. Antes del uso generalizado de dosis bajas de ritonavir con los PI's (refuerzo), los PI's tenían que ser tomados 2 ó 3 veces al día para mantener niveles sanguíneos adecuados para mantener suprimido el proceso de replicación o reproducción del VIH. Sin embargo al hacer refuerzo con las dosis bajas de ritonavir, los niveles sanguíneos del PI aumentan al punto que sólo es necesario el uso de los PI's una a dos veces al día y con un número menor de pastillas.

Amprenavir y Fosamprenavir (Agenerase and Lexiva)

Fosamprenavir es un medicamento potente contra el VIH. Fosamprenavir es una pro-droga de amprenavir. (Una pro-droga es una sustancia similar a la misma droga, pero que tiene que ser degradada dentro del cuerpo antes de empezar a ser activa). Algunas medicinas se administran usualmente como prodrogas por varias razones, por ejemplo para facilitar su absorción). De estas dos me-

dicinas, amprenavir se aprobó inicialmente, pero debido al alto número de pastillas por dosis (8 pastillas dos veces al día) y la pobre absorción intestinal fue retirada últimamente del mercado. Antes del retiro de amprenavir del mercado, fosamprenavir fue aprobado por su mejor solubilidad y absorción intestinal. Estas últimas características permiten el menor número de pastillas al día (2 pastillas 2 veces al día). Los niveles sanguíneos de fosamprenavir pueden ser incrementados sustancialmente con la co-administración de ritonavir (Refuerzo, así como varios de los PI's). Eso permite el uso de una menor cantidad de pastillas y mayores niveles sanguíneos de droga activa. Es así que fosamprenavir, al co administrarse con ritonavir puede ser indicado de la siguiente manera: 1 pastilla de fosamprenavir (700 mgs) + 1 pastilla de ritonavir (100 mgs), ambas dos veces por día, alternativamente, las 4 pastillas (2 pastillas de fosamprenavir + 2 de ritonavir) pueden administrarse juntas una vez al día. Hable con su médico sobre la forma cómo fosamprenavir debe ser tomado en su caso individual. Ventajas adicionales de fosamprenavir incluyen relativamente menor cantidad de interacción con otros medicamentos y la posibilidad de tomar la medicina, antes o después de las comidas. Además es más benigno con los lípidos que muchos otros PI's. Finalmente, no se recomienda la administración simultánea con kaletra porque tienen una interacción desfavorable.

Atazanavir (Reyataz)

Fue el primero de los PI's indicado una vez al día en ser aprobado (2004). Atazanavir es una medicina potente contra el VIH y es apreciada porque se le considera tolerable y fácil de tomar y se administra una vez al día. Las características más importantes son: alteración mínima o nula de los lípidos sanguíneos, administración una vez al día, y con pocas pastillas (dos cápsulas una vez al día), mínimos efectos secundarios gastrointestinales y el hecho de que puede ser reforzado con ritonavir cuando se necesitan altos niveles de atazanavir (en pacientes "experimentados," o sea aquellos que han usado varios regímenes en el pasado, en los cuales es probable que se encuentre virus resistentes). Aún para pacientes naive, o sea aquellos nunca han usado antiretrovirales en el pasado, atazanavir con una dosis baja de ritonavir se puede usar por las siguientes razones: produce altos niveles de atazanavir en la sangre lo que lo hace más potente y efectivo en la prevención de resistencia viral. Estudios recientes han mostrado que al tomar atazanavir con la dosis baja de ritonavir, se previene en forma más eficaz la resistencia a los medicamentos, lo que resulta en una terapia efectiva y más duradera. Atazanavir se administra en una dosis de 400 mg (2 cápsulas) una vez al día, y 300 mg (2 cápsulas) una vez al día cuando se usa "boosted" con 100 mg (1 cápsula) de ritonavir también una vez al día. El efecto colateral más común es la elevación asintomática (sin producir molestias) de la bilirrubina (un pigmento natural que existe en la sangre). En raras ocasiones esta elevación puede llegar a ser tan alta que la piel y mucosas pueden tomar un color amarillento (ictericia). En esos casos, la recomendación es cambiar el medicamento. Esa pigmentación debería desaparecer cuando se para el atazanavir. Los estudios han reportado que la potencia de este PI es similar a nelfinavir y sustiva en pacientes que inician terapia antiretroviral (naive). Por otro lado, en pacientes que han fallado a terapias anteriores ("experimentados" o que han fallado otros regímenes), la recomendación es el uso de atazanavir 300 mg una vez al día con 100 mgs de ritonavir. Un estudio comparó atazanavir y kaletra y mostró que estos medicamentos tienen potencia similar, excepto cuando hay más de 5 mutaciones en el virus, en esos casos, kaletra ha demostrado ser más activa.

Atazanavir tiene un número significativo de interacciones con varias medicaciones. Usamos la palabra "interacción" cuando el efecto farmacológico -cantidad de medicina en la sangre- de un medicamento es alterado si se administra en presencia de otro medicamento. Una de las más importantes (debido a su disponibilidad al tener venta libre o sin receta) es con los medicamentos que se usan para el tratamiento de úlceras o reflujo gastroesofágico. (Inhibidores de la bomba de hidrógeno, bloqueadores del receptor H2 y los antiácidos). Esto significa que un paciente NO debería tomar esos medicamentos junto con atazanavir. También son importantes las interacciones con tenofovir, rifampicina (un antibiótico común usado para el tratamiento de varias infecciones, entre ellas de tuberculosis) y otros más. Cu-

ando tenofovir está incluido en un mismo régimen HAART con atazanavir, es importante usar atazanavir “boosted” con ritonavir porque debido a la “interacción” entre tenofovir y atazanavir, los niveles de atazanavir en la sangre son más bajos.

Indinavir (Crixivan)

Es uno de los PI's más antiguos y más estudiado. Su efectividad está fuera de duda, sin embargo últimamente su uso ha declinado significativamente a favor de los nuevos PI's que ofrecen mayor efectividad, conveniencia y menos efectos colaterales. Uno de los principales problemas asociados con indinavir ha sido la nefrolitiasis (cálculos renales) que podría afectar hasta 25% de los pacientes. Crixivan es usado 3 veces al día (menos conveniente que la mayoría de los PI's disponibles actualmente), pero indinavir se puede usar “booste” con dosis bajas de ritonavir. Si Crixivan se usara hoy, es usualmente boosted con dosis bajas de ritonavir. Sin embargo si se usa con ritonavir la frecuencia de los efectos adversos aumentan, en particular cálculos renales.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Kaletra es popular porque es un PI potente. Fue el primer PI aprobado que incluye una dosis baja de ritonavir en la misma capsula. Fue aprobado hace unos 7 años, por lo que ha sido estudiado y ha estado en uso por un tiempo relativamente largo; por lo que se tiene la información sobre su efectividad y seguridad se ha obtenido aún por un tiempo mayor. Sigue siendo el único PI disponible que está co-formulado (en la misma tableta o capsula) con la dosis baja de ritonavir. Esta pequeña dosis de ritonavir (33.3 mgs por capsula) aumenta los niveles de lopinavir mas de 100 veces. Anteriormente, la dosificación usual era de 3 capsulas dos veces al día (total of 800/200 al día), pero recientemente se ha aprobado el uso de la tableta (200 mgs/50 mgs) (que no necesita refrigeración a diferencia de la capsula) con mayor cantidad de medicamento activo y que permite la dosificación de 2 tabletas dos veces al día. En los Estados Unidos este medicamento forma parte de uno de los 2 regímenes de elección para iniciar terapia en pacientes infectados con VIH. Entre las ventajas de este medicamento, sus altos niveles sanguíneos, le otorga una alta potencia para pacientes que recién empiezan terapia por primera vez y también para pacientes que tienen virus con resistencia a PI's. Por otro lado, además de los problemas gastrointestinales iniciales (nausea, diarrea y vomitos), la principal preocupación es la posibilidad de desarrollar diferentes grados de dislipidemia (elevación de lípidos: colesterol, triglicéridos) después de cierto tiempo.

Nelfinavir (Viracept)

Fué el cuarto PI que entró al mercado y por muchos años fué el PI más frecuentemente usado. Inicialmente se aprobó para ser dosificado 3 veces al día, pero posteriormente se demostró que 5 pastillas (250 mgr) dos veces al día era igualmente efectivo. Últimamente ha sido reformulado con una nueva pastilla de 625 mgs que permite administrar 2 pastillas dos veces al día. Este es, sin embargo, uno de los pocos PI's que no puede ser “boosted” con ritonavir. Por lo que Viracept no se usa tanto como antes. El efecto adverso más considerable es la diarrea, que en algunos casos puede ser severa, pero además de la diarrea la droga es bien tolerada. Otro aspecto favorable es su perfil de resistencia que permite el uso de otros PI's en caso de falla virológica a este PI (en general, ausencia de resistencia cruzada).

Ritonavir (Norvir)

Uno de los primeros PI's en aprobarse. Como se mencionó arriba, actualmente no se usa como PI debido a su pobre tolerabilidad (en particular diarrea y parestesia periorales). Es por eso que actualmente su uso está prácticamente restringido a elevar los niveles sanguíneos de otros PI's (booster) para lo cual se usa una dosis pequeña o “dosis de bebé.” Esa dosis que varía de 100 mgs al día a 100 mgs 2 veces al día es generalmente bien tolerada. La base de esas interacciones esta en que ritonavir inhibe el metabolismo (procesamiento por el cuerpo) de otras drogas, incluyendo de ella misma, lo que hace que los componentes activos de las drogas tengan niveles sanguíneos más altos y por más tiempo. Esto permite que otros PI's se puedan tomar una o dos veces al día y además se reduce significativamente el riesgo de desarrollo de resistencia a los medicamentos.

Saquinavir (Invirase)

Fué el primer PI en entrar al mercado en 1995 para el tratamiento de VIH y actualmente es el único presente en varias formulaciones. La forma original fué de cápsulas duras de Invirase, pero debido a su pobre absorción (y por ende pobre efectividad) fué mejorada por las de capsulas blandas (Fortovase) con mejor absorción intestinal (y así mejores niveles en la sangre). Esta última presentación ha sido sustituida por la nueva presentación de cápsulas de Invirase 500 mgs con lo que la cantidad de pastillas a tomar por día ha disminuído (2 capsulas dos veces al día mas ritonavir 100 mgs). Un régimen de una vez al día está en estudio. Este medicamento es bien tolerado excepto por problemas gastrointestinales moderados y parece ser potente. Hay actualmente estudios grandes que comparan las cápsulas de 500 mgs más ritonavir a otros regímenes de tratamiento más conocidos. Se han hecho ya varios estudios que han mostrado que este tratamiento es potente y tolerable.

Tipranavir (Aptivus)

Es el penúltimo de los PI's aprobados en el mercado norteamericano (TMC-114 fue el último PI aprobado, en Junio 2006). Dadas sus características químicas, es co-administrado con ritonavir (500 mg tipranavir + 200 mgr ritonavir dos veces al día). Su principal característica es que mantiene potencia contra el VIH aún en presencia de virus con alto número de mutaciones que confieren resistencia. Cuando se usa Tipranavir es importante que se incluyan otras medicinas a las que el virus del paciente no sea resistente. Deberían haber por lo menos 2 medicinas en el régimen a la que el paciente no tiene resistencia (que es totalmente sensible).

Los resultados de uno de los estudios de esta droga fueron particularmente sorprendentes por su efectividad cuando se usó con pacientes que recibieron por primera vez Fuzeon en adición de Tipranavir. Los principales efectos colaterales son gastrointestinales, en parte pueden ser explicado por la relativamente alta dosis de ritonavir, y el potencial de daño al hígado. Fuzeon fué el primer inhibidor de la entrada del virus en ser aprobado, y se describirá más adelante.

TMC-114 (darunivir, Prezista)

Este es el más nuevo PI en ser aprobado por la FDA en junio de 2006. Los estudios demostraron que es muy potente para los pacientes con VIH que son resistentes a otros inhibidores del proteasa. Los estudios han encontrado que la medicina es tolerable y segura ya que no se observó efectos secundarios o toxicidades extremas en los estudios conducidos hasta la fecha. Este PI también se co-administra con dosis bajas de ritonavir (600 mg de TMC-114 + el 100 mg de ritonavir dos veces al día). Para los pacientes con resistencia al tipranavir o resistencia extensa a los demás PI's, se espera que TMC114 sea una nueva adición muy provechosa a las opciones de la terapia. Similar a lo mencionado arriba sobre tipranavir, es muy importante utilizar TMC-114 junto con por lo menos 1 y preferible con 2 medicinas adicionales a las cuales el paciente sea completamente sensible. Esto también se aplica a todos los regimens. Mencionamos esto acá porque frecuentemente estos pacientes tienen resistencia a muchos medicamentos (los medicamentos no trabajan) cuando llegan al punto de necesitar tipranavir o TMV-114. El uso de pruebas de resistencia puede ser útil en identificar otras medicinas a la que el paciente es sensible. Los pacientes por supuesto serán completamente sensibles a las nuevas clases de medicinas que no se han utilizado antes como por ejemplo los inhibidores de la integrasa o Fuzeon. Se han planeado estudios que van a comparar TMC-114 una vez al día con Kaletra en pacientes naives al tratamiento.

Inhibidores de fusión viral: “inhibidores de entrada”

Para que el virus se integre en las células es preciso que se cumplan 3 pasos: El primero es la unión del VIH a la molécula del CD4 que se encuentra en la superficie de la célula (macrófago a linfocito T). El segundo es la unión del VIH con uno de dos “co-receptores” (llamados CCR5 o CXCR4), también presentes en la superficie la célula humana y el paso final es la fusión del virus a la célula, lo que resulta en la inyección del material genético del virus hacia la célula, a partir de lo cual el virus va a poder reproducirse. Cada uno de estos pasos puede ser inhibido, y las clases de drogas se llaman: inhibidores de

la unión o acoplamiento antagonistas de los co-receptores e inhibidores de la fusión, respectivamente. A los tres grupos de drogas, se les llama, como grupo: inhibidores de la entrada. Actualmente la única medicina disponible de este grupo es un inhibidor de la fusión (Fuzeon). Un antagonista de los receptores (inhibidor) llamado Maraviroc va a ser terminado de estudiar y probablemente este disponible pronto. Los inhibidores de unión están siendo estudiados en pacientes y se espera que pronto estén disponibles.

T-20 (Enfurvitide, Fuzeon)

Es el prototipo de los inhibidores de la fusión entre el virus y la célula y fué el primero en ser aprobado, y es muy potente. Es una molécula relativamente grande, como la insulina, y similarmente, debe ser administrada en forma de una inyección subcutánea (bajo la piel). Fué aprobada para uso comercial en los Estados Unidos y Europa en 2003. Fuzeon es potente y efectivo en pacientes que han experimentado falla virológica y resistencia a regímenes anteriores. Puede usarse en combinación con Tipranavir o TMC-114 y otras medicinas para tratar de poner un régimen. Los efectos adversos relacionados a Fuzeon están mayormente asociados a su administración subcutánea: aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen reacciones locales, mayormente induración local leve (pequeños bultitos en la piel en el lugar de la inyección). Debido a su administración parenteral (por inyección) y a sus reacciones en la piel, el uso de este medicamento esta mayormente restringido a pacientes con pocas opciones terapéuticas, ya sea por alta resistencia viral o por multiple intolerancia a medicamentos. Es importante mencionar que hay un nuevo tipo de jeringa que hace que la administración sea más facil y cause menos reacciones en la piel. Investigadores han encontrado un medicamento de este tipo, pero de segunda generación (más avanzado), que podría administrarse sólo una vez por semana (o aún menos frecuentemente) y podría tener menos reacciones en la piel cuando se inyecta. Esta medicina está aún en estadíos tempranos de desarrollo y aún no ha sido estudiado en pacientes.

Medicamentos en desarrollo

Hay un buen número de medicamentos que están en fases finales de desarrollo y algunos otros que están en etapas iniciales de estudio. Paralelamente la investigación continúa intentando y descubrir nuevos medicamentos para el tratamiento del VIH. El inventario de medicamentos en estudio es grande lo que proporciona mucha esperanza para que el VIH sea más fácilmente manejable y que los pacientes puedan tener esperanza de vivir una vida más larga y productiva. Es importante destacar que actualmente hay 2 nuevas clases de medicamentos que están en fases finales de desarrollo y se espera de que esten disponibles en aproximadamente 1 año: un inhibidor de la integrasa, y un inhibidor de la entrada que es realmente un antagonista del co-receptor. El inhibidor de la integrasa **MK-0518** de la compañía Merck está en la etapa final de desarrollo (estudio en fase III). Es potente, parece ser bien tolerable y con pocos efectos secundarios, y será administrado dos veces al día. La droga Maraviroc que es un inhibidor del co-receptor, de la compañía Pfizer que también es potente y está en la etapa final del desarrollo, se espera que pronto esté disponible. Estas medicinas y otras más que están en desarrollo se describen abajo. Otros medicamentos particularmente importantes son dos NNRTIs que se han estudiado en pacientes: TMC-125 y TMC-278, discutidos abajo.

NNRTI's nuevos (Nukes)

ACH-126,433 (Elvucitabine)

Es un nuevo nucleosido que es efectivo contra VIH y el virus de la hepatitis B (HBV). Algunos estudios han mostrado potencia aún en presencia de numerosas mutaciones de que confieren resistencia a los NRTI's, por lo que se espera que sea útil en pacientes que han usado los nukes disponibles actualmente. Este medicamento tiene una vida intracelular tan larga (lo que permite que permanece en la sangre por tiempo largo), lo que permite dosificación menos frecuente, inclusive posiblemente una vez por semana. Estudios preliminares han mostrado menor toxicidad mitocondrial que los nukes

disponibles actualmente. En los estudios preliminares se ha visto que un efecto colateral importante con la dosis usada es leucopenia (disminución de glóbulos blancos en la sangre) y rash. Hay estudios que van a estudiar si se podrian usar menores dosis para evitar esos efectos adversos.

SPD-754 (previamente BCH-10652, ahora llamado AVX754)

Esta sustancia tiene similitud química con 3TC, sin embargo mantiene actividad en presencia de mutaciones que afectan los nukes (hasta 5). Debido a eso este medicamento es una buena esperanza para aquellos pacientes con resistencia viral significativa, en particular de los nucleosidos disponibles actualmente. En los estudios preliminares se ha visto que esta medicina es potente, parece ser bien tolerada y se absorbe bien (buena biodisponibilidad). Un medicamento similar a este se caracteriza por problemas dermatologicos (de piel) serios, pero hasta el momento, en estudios en animales (monos) solo se han visto problemas de piel leves. Este medicamento se está estudiando en pacientes que tienen resistencia a 3TC y a FTC.

GS 7340

Es un nucleótido análogo y es la pro-droga de tenofovir. El objetivo de esta droga es mejorar los niveles intracelulares de tenofovir. Estudios en animales han mostrado concentraciones de la droga muy altas en los ganglios linfáticos, y eso hace suponer que la potencia será más alta que la de tenofovir.

Hay varios nucleósidos más en estudios tempranos.

Nuevos NNRTI's

Etravirine (TMC-125) es un NNRTI que está en investigación por Tibotec (Johnson y Johnson) y que los estudios iniciales demostraron que es eficaz en pacientes con resistencia a los NNRTI's que se usan actualmente (nevirapine y efavirenz). TMC-125 se toma dos veces un día. Los estudios continúan y podemos esperar ver más resultados en 2007. Se espera el programa de acceso expandido para TMC-125 por Agosto-Septiembre del 2006. Este programa proporcionará el acceso a los pacientes que necesitan TMC-125 para componer un régimen eficaz.

TMC-278 Es un NNRTI nuevo, también siendo estudiado por Tibotec (J&J), pero está en estudios de desarrollo más iniciales que TMC-125 y también parece ser potente y eficaz. Este NNRTI se toma una vez al día y está en estudios para ser parte de un regimen inicial y quizás también podría ser utilizado después de que exista resistencia a otros NNRTI.

Nuevos Inhibidores de Proteasa

Brecanavir es un inhibidor de la proteasa que parece prometedor. En un pequeño estudio inicial en pacientes con experiencia y resistencia extensas a inhibidores de la proteasa, esta medicina se encontró que era potente y segura. Un estudio más grande en fase II está en curso. **SPI-256 y PL-100** son dos prometedores inhibidores de proteasa en estudios pre-clínicos (no se han estudiado en pacientes) que parecen ser potentes y pueden que sean eficaces para el VIH que es resistente a otros inhibidores del proteasa.

Inhibidores Del Encaje

Ésta es una nueva clase de medicinas contra el VIH, y por lo tanto podría ser eficaz para pacientes con resistencia a las medicinas actualmente usadas.

TNX-355 es un inhibidor del post-encaje en desarrollo. Ésta medicina es tan potente que reduce la carga viral del VIH en 1.5 logs en un estudio de 14-21 días, y parece que por ahora es segura y bien tolerada. Desafortunadamente, esta medicina es administrada por inyección o infusión, lo que limitará su uso. Sin embargo va a poder ser útil para pacientes que han usado varios regímenes y tienen opciones muy limitadas de tener un régimen de HAART efectivo. La compañía farmacéutica Bristol-Myers Squibb tiene un programa de desarrollo de inhibidores del encaje y ha presentado resultados de varias me-

dicinas estudiadas en pacientes con el objetivo de intentar desarrollar una droga con características óptimas. **BMS-4588043** fué estudiado por 10 días en pacientes que recibían tratamiento por primera vez (naïve) y dió como resultado reducciones de 1 log de la carga viral. Sin embargo se necesitaron dosis tan altas como de 1800 mgs por lo que el estudio fué parado para evaluar otras medicinas potenciales con características mejores. Un inhibidor del encaje como este podría ser útil como medicina de primera línea para pacientes con y sin resistencia a medicamentos.

Inhibidores de la maduración

PA-457 es el primer inhibidor de la maduración que es estudiado. En un estudio inicial y pequeño, la droga redujo la carga viral del VIH entre 0.75 y 1.5 logs y parece ser efectiva en pacientes con resistencia a medicinas contra el VIH. Hay más estudios en curso, otros inhibidores de la maduración están en estudios iniciales de investigación.

Antagonistas del Co-receptor

Según lo explicado anteriormente, para que el VIH pueda entrar en las células del cuerpo y reproducirse, el VIH tiene que encajarse al receptor CD4 de la célula y también a otros receptores, también llamados los "co-receptores". Los más importantes de estos co-receptores se llaman CXCR4 y CCR5. El tipo de VIH que utiliza principalmente el receptor CXCR4 se conoce como "X4" y el que utiliza CCR5 se llama virus "R5." En general, la mayoría de los virus del VIH que los pacientes tienen son R5 (aproximadamente 80% de todos los virus). El virus R5 es más común en pacientes con un CD4 relativamente más alto y con cargas virales más bajas. Los virus X4 son más comunes en pacientes con enfermedad avanzada (SIDA). Las medicinas inhibidores de la entrada se llaman inhibidor R5 (o antagonistas) si tiene actividad antiviral contra los virus R5. O sea que previene el encaje del VIH al co-receptor R5. Las medicinas que inhiben el encaje co-receptor X4 se llaman los inhibidores o los antagonistas X4. Tres inhibidores CCR5 estaban en desarrollo hasta hace poco tiempo, sin embargo, el desarrollo de un inhibidor X4 es más difícil aunque los investigadores están intentando desarrollar las drogas X4. Dos de las medicinas del inhibidor CCR5 han tenido ciertos inconvenientes en los estudios de investigación, pero la 3ra medicina del inhibidor CCR5 llamada **Maraviroc** está progresando bien y está casi lista para su uso en pacientes.

El estudio del inhibidor CCR5 de la Compañía GlaxoSmithKline fué parado porque se descubrió toxicidad al hígado en un número pequeño de pacientes. **Vicriviroc** es otro inhibidor CCR5, en este caso de la Compañía Schering, cuyo estudio en pacientes naïve al tratamiento (que nunca habían recibido antiretrovirales) fué parado debido a que el estudio fué mal diseñado. No hubo señales que causaran preocupación sobre la seguridad de la medicina, pero existieron fallas virológicas (el virus no fué suprimido eficazmente) y se pensó que esto pudo haber sido debido a la dosificación baja de la medicina. El estudio en pacientes experimentados con tratamientos, continúa aunque se han encontrado algunos casos de cáncer en un número pequeño de pacientes. Estos pacientes tenían enfermedad muy avanzada (SIDA) así que el estudio continúa porque se piensa que el desarrollo de cánceres podría ser debido a la enfermedad avanzada del VIH (SIDA) y no a Vicriviroc. Se espera que el estudio de esta medicina en pacientes naïves sea comenzado nuevamente pero esta vez con dosis más altas.

No se espera que las drogas del inhibidor R5 sean eficaces (tenga actividad antivirus) para los pacientes con VIH X4. Hay un análisis de sangre que puede ayudar a decirle si usted tiene virus R5 o X4. Esta prueba se llama análisis del tropismo. Debido a que esta prueba tiene algunos defectos, se está intentando encontrar una prueba mejor.

Maraviroc es un inhibidor CCR5 que se ha demostrado que es potente contra el VIH, y está actualmente en los estudios en fase III, la etapa final del desarrollo antes de la aprobación del FDA y la disponibilidad en las farmacias. Se espera que la medicina esté disponible en las farmacias a mediados del 2007. El fabricante (Compañía Pfizer) está planeando un programa acceso ampliado (disponible para al-

gunos pacientes antes de su aprobación por la FDA) para finales de 2006, para aquellos pacientes que necesiten esta medicina para componer un régimen eficaz de la terapia. No se han reportado toxicidades preocupantes del estudio en fase III o de estudios anteriores. Esta medicina pertenece a clase nueva y por lo tanto se espera que sea potente y eficaz para pacientes experimentados en tratamientos y para los naïves a tratamientos.

Vicriviroc (SCH-D) Esta medicina es un inhibidor R5 y su estudio en pacientes naïves a tratamientos (que nunca recibieron antiretrovirales anteriormente) esta suspendido, pero como se menciona arriba, el estudio en pacientes con el VIH avanzado continúa. La compañía está planeando empezar pronto los nuevos estudios.

Inhibidores de la integrasa

El desarrollo de los inhibidores de la integrasa es un progreso mayor en el tratamiento para el VIH. La compañía farmacéutica Merck ha logrado desarrollar un inhibidor de la integrasa a lo largo de 10 años. La integrasa es una de las más importantes enzimas que necesita el VIH para reproducirse dentro de las células humanas. Después que el VIH entra a las células (humanas) es esta enzima, la integrasa, la que logra que el material genético del virus se una al material genético de la célula humana. Actualmente hay dos inhibidores de la integrasa que están siendo estudiados en pacientes. **MK-0518** lo está desarrollando Merck. Es muy potente y parece ser seguro y tolerable. Puede ser usado por pacientes experimentados (y con grados de resistencia) o naïves al tratamiento. Se reportó que en un estudio con pacientes que tenían mucha resistencia a los medicamentos para el VIH, que esta medicina fué muy efectiva; el promedio de reducción de la carga viral por paciente fué de 2 logs y un porcentaje alto de pacientes fué capaz de tener una carga viral indetectable. En forma similar, en un estudio preliminar de 24 semanas en pacientes que nunca antes habían tomado medicamentos contra el VIH se mostró que el MK-0518 fue muy potente y seguro. Ya que los inhibidores de la integrasa es una clase nueva de medicaciones, se espera que sean potentes y efectivos para aquellos pacientes que tengan resistencia a las 4 clases de medicamentos actualmente en uso para el tratamiento del VIH: Nukes, NNRTI's, inhibidores de proteasa e inhibidores de la fusión (Fuzeon, T-20). Por esta razón, se espera que los inhibidores de la integrasa sean muy útiles para el tratamiento de pacientes con resistencia. MK-0518 se dosifica dos veces al día y se espera que esté disponible para finales del 2007. Los inhibidores de la integrasa van a ser óptimos para combinarse con las medicinas nuevas, tales como tipranavir, Fuzeon, y TMC-114 (Presista) en pacientes con mucha resistencia a las medicinas contra el VIH. Merck va a proveer MK-0518 a través de un Programa de acceso expandido que se espera empezar en Septiembre del 2006 para aquellos pacientes que necesiten la medicina para formar un Nuevo régimen efectivo.

Otro inhibidor de la integrasa es **GS-9317** de la compañía Gilead Sciences. Esta medicina también parece ser muy potente pero está en estadíos más iniciales de desarrollo que MK-0518. Recientemente se reportaron los resultados de un estudio de 10 días que mostró que la carga viral bajó 2 logs con esta medicina. Un estudio grande de fase II con esta medicina empezó en 2006. Esta medicina se puede usar con una dosis baja de ritonavir por lo que puede ser dosificada una vez al día y con mayor efectividad.

3 Claves para convertir el VIH en una enfermedad crónica manejable

- Iniciar el tratamiento en el tiempo apropiado.
- No espere por mucho tiempo
- Seleccionar un régimen TARSA que la persona VIH se sienta cómoda.
- Una adherencia completa y total!

Empezando la Medicación

¿Cuándo empezar?

Cuando empezar la terapia antiretroviral ha sido materia de debate desde el inicio de la era HAART en 1996. En general podemos decir que las recomendaciones de cuándo empezar la terapia han variado según desde un punto en el que ha habido mayor entusiasmo con la posibilidad de erradicación (cura) de la infección (empezar tempranamente) al otro punto, cuando ha habido mayor preocupación con la posibilidad de disminución de adherencia y desarrollo de resistencia y los efectos colaterales a largo plazo de los medicamentos (empezar terapia más tardamente).

Actualmente, de acuerdo a las recomendaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS), **todos los pacientes con SIDA o con síntomas relacionados al SIDA deberían empezar terapia antiretroviral.**

Para pacientes sin síntomas: Si la cuenta **del CD4 es menor a 200** se recomienda empezar terapia. Para pacientes con **CD4 entre 200 y 350** células se recomienda ofrecer la terapia junto con una discusión completa sobre las ventajas y desventajas de esta.

Para pacientes con **CD4 > 350** células/mm³, si la carga viral es **menor 100,000** copias/mm³ se recomienda deferir (no empezar) la terapia. Pero con pacientes con **CD4 > 350** y carga viral **> 100,000** la recomendación dice "algunos médicos tratan, pero la mayoría recomienda posponer la terapia."

Es importante tener en cuenta que las recomendaciones de la oficina federal son solo recomendaciones, lo que significa que la decisión de cuándo empezar finalmente se hace entre el clínico y el paciente. Esta

decisión no se debería de hacer sino hasta después de una discusión amplia entre el paciente que tenga en cuenta las ventajas y desventajas de empezar la terapia inmediatamente, o de lo contrario posponerla para después, basado en la situación individual de cada paciente. Se debería tener en cuenta que en los 2 últimos años muchos estudios han determinado que al empezar la terapia tempranamente, cuando la cuenta de CD4 se encuentra sobre 350 y aún más, sobre 500, la respuesta a la terapia es mayor y los pacientes mantienen un mejor estado de salud. Hay varias consideraciones que se deben de tener en cuenta. Una vez que la terapia se empieza hay riesgo de desarrollar efectos adversos (indeseados), aunque en los últimos años las nuevas terapias han sido capaces de reducir los riesgos de efectos colaterales. Adherencia total es necesaria para prevenir el desarrollo de resistencia (ver sección de adherencia).

Como ve, la cuenta de CD4 generalmente se considera más útil para predecir la progresión de la enfermedad que la carga viral en el momento de hacer la decisión de cuándo empezar la terapia. Si hay dudas, otra variable se puede tomar en consideración, la cual es la relación CD4/CD8. En un estudio grande se encontró que un paciente tenía un mayor riesgo de muerte si empezaba la terapia cuando la relación de CD4/CD8 era de 15% o menor.

Las guía del DHHS actualmente recomienda el uso **de pruebas de resistencia** para pacientes que están por empezar terapia por primera vez, ya que uno se puede infectar con un virus que ya es resistente si así era el virus de la persona quién lo contagió. Esa presencia de resistencia puede reducir la respuesta a ciertas medicinas contra el VIH, por lo que esas pruebas de resistencia pueden ser útiles en la selección de regímenes más efectivos. Pruebas de resistencia también se usan en pacientes que han pasado por muchas terapias antiretrovirales y tienen resistencia a muchas de estas medicinas. Esas pruebas pueden ayudar en identificar qué medicinas pueden ser efectivas y cuáles no.

Tabla 4. Indicaciones para el Inicio de Terapia Antiretroviral en Pacientes con Infección Crónica por VIH-1

La Guía de DHHS dice: El momento óptimo para iniciar terapia antiretroviral en pacientes con CD4 > 200 células/mm³ no es sabido. Esta tabla proporciona una guía más bien general en lugar de recomendaciones específicas para algún paciente individual. Todas las decisiones que se refieren al inicio de la terapia, deben ser hechas en base al pronóstico según lo determinado por el conteo de CD4 y el nivel de la carga viral indicado en la Tabla 4 de la Guía del DHHS, los riesgos y beneficios potenciales de la terapia, y la predisposición del paciente de aceptar la terapia. (La tabla 4 muestra la probabilidad de progresar a SIDA o morir en un número de años basado en el conteo de CD4, carga viral y otra información socioeconómica). Esta tabla se puede usar para ayudar en el momento de decidir cuándo empezar la terapia.

Categoría Clínica	Conteo de células CD4*	HIV RNA en plasma	Recomendación
Enfermedades relacionadas al SIDA o Síntomas severos*	Cualquier Valor	Cualquier Valor	Tratar
Asintomático**	CD4+T células <200/mm ³	Cualquier Valor	Tratar
Asintomático	CD4+T células <200/mm ³ pero ≤350/mm ³	Cualquier Valor	Debe ofrecer tratamiento al paciente después de una completa discusión sobre los beneficios y desventajas (ver texto).
Asintomático	CD4+T células >350/mm ³	≥100,000	Muchos médicos recomiendan posponer el tratamiento, pero algunos otros médicos los tratan (ver texto).
Asintomático	CD4+T células >350/mm ³	<100,000	Posponer tratamiento

* La definición de SIDA para el Centro de Control de Enfermedades (CDC), en 1993. Síntomas severos incluye fiebre o diarrea inexplicable >2-4 semanas, candidiasis oral, o pérdida de peso >10% de forma inexplicable.

Un análisis de 13 estudios hechos en Europa y Norteamérica encontró que: CD4 bajo, cargas virales altas, uso de drogas endovenas, y edad de más de 50 años fueron todos factores que predijeron progression a SIDA o muerte en pacientes que empezaban por primera vez terapia antiretroviral.

¿Con que empezar?

Los principales objetivos del uso de HAART son:

- (1) reducir la morbilidad (disminuir las probabilidades de enfermarse mejorar y mantener la salud) y
- (2) reducir la mortalidad (disminuir las probabilidades de morir prematuramente) relacionado a VIH,
- (3) mejorar la calidad de vida,
- (4) recuperar y preservar la función inmunológica y
- (5) mantenimiento máximo de la supresión viral.

Se ha visto, que el régimen de tratamiento inicial es de crucial importancia para lograr los objetivos mencionados a largo plazo ya que el paciente no ha tenido contacto previo con antiretrovirales y eso hace que sea poco probable que tenga resistencia a las drogas antiretrovirales. Los estudios han mostrado que si el paciente es adherente (toma las medicinas como lo indicado) a un buen régimen, este régimen puede ser efectivo por muchos años. Los estudios por el momento han sido de hasta 10 años, ya que este es el tiempo que el HAART ha estado disponible, y esos estudios muestran que los pacientes se mantienen indetectables y en realidad muchos pacientes se mantienen indetectables por 10 años en el mismo régimen. Definitivamente, una adherencia completa y estricta es importante para lograr esto. Una vez que se desarrolla la resistencia se vuelve mucho más difícil mantener el virus suprimido por largo tiempo. Como se mencionó anteriormente, **las pruebas de resistencia** pueden ser útiles al seleccionar la terapia inicial de los pacientes cuando éstos se infectan con virus de personas que tienen resistencia a las medicinas. Por ejemplo si las pruebas de resistencia muestran que usted tiene resistencia a los NNRTI's, entonces sería aconsejable que empiece con un régimen basado en inhibidores de proteasa. En forma similar, también se ha demostrado, que **las pruebas de resistencia** también benefician en la elección de la terapia de un paciente cuando éste falla a un régimen en particular.

Por todo lo discutido en la sección anterior, es muy importante individualizar el régimen teniendo en consideración numerosos factores que incluyen: efectos adversos potenciales, interacciones entre los medicamentos (incluyendo hierbas y medicamentos caseros), potencial del paciente de tener buena adherencia al regimen futuro, enfermedades concomitantes, seguridad de un posible embarazo y el grado de efectividad y potencia necesario para la situación de un paciente con una situación en particular. Al seleccionar un régimen es importante considerar que éste régimen se acomode lo mejor posible a la rutina diaria del paciente, su estilo de vida y sus preocupaciones particulares sobre efectos adversos. Con el número de antiretrovirales disponibles, las posibles combinaciones de medicamentos son grandes, sin embargo algunos regímenes han producido mejores resultados que otros en estudios grandes. Tomando esa evidencia en consideración, una delegación del Departamento de Salud y Servicios

Humanos de los Estados Unidos (DHHS) hacen recomendaciones específicas sobre los regímenes iniciales sobre los cuales hay buena evidencia derivada de estudios controlados. Esas recomendaciones son actualizadas regularmente con nuevas informaciones de nuevos estudios y nuevos medicamentos. Después que un nuevo medicamento se hace disponible, se hacen estudios y cuando los resultados están disponibles se evalúan y las recomendaciones se pueden cambiar.

Hay tres categorías de regímenes potenciales para iniciar:

Basados en NNRTI's, basados en PI's y triple NRTI's. Esa clasificación es debido a que esos regímenes son los que han generado mayor cantidad de información clínica significativa incluyendo resultados de estudios clínicos. Los regímenes de PI y NNRTI incluye dos NRTI's, y la razón de eso es porque combinaciones con 2 NRTI's han sido los componentes más usados en los regímenes y que han demostrado suficiente potencia para tener una larga duración. El régimen de triple NRTI es Trizivir e incluye 3 nucleosidos en una sola pastilla: abacavir, AZT y 3TC. En las recomendaciones del DHHS se usa el término "preferido" para el tratamiento inicial de pacientes con infección por VIH cuando los estudios clínicos han demostrado eficacia óptima y durabilidad con tolerabilidad y facilidad de uso aceptable. "Alternativos" son los regímenes recomendados para pacientes en los cuales los estudios clínicos han mostrado eficacia pero son considerados alternativos debido a desventajas en términos de actividad antiviral, durabilidad, tolerabilidad o facilidad de uso comparados con los regímenes "preferidos." Las recomendaciones relacionadas a los 2 NRTI's de base como parte de los regímenes preferidos o alternativos son hechas por el panel del DHHS basado en la potencia antiviral y durabilidad, toxicidades a corto y largo plazo, riesgo de interacciones entre drogas, probabilidad de desarrollo de resistencia y la conveniencia de la dosis. Un resumen de las recomendaciones específicas se muestran en la tabla # 6.

Las pautas de DHHS recomiendan como la terapia de primera línea para el tratamiento inicial: Si se usa un regimen NNRTI, entonces el medicamento "preferido" es efavirenz (Sustiva). Si se usa un régimen PI, el medicamento "preferido" es Kaletra. Se prefiere Kaletra porque se considera el PI más potente.

Atazanavir (Reyataz) es un medicamento de selección inicial deseado, dentro del grupo de los PI's, porque es fácil tolerar y conveniente y no aumenta los lípidos (colesterol y los triglicéridos), además es potente, pero es categorizado por las pautas como régimen alternativo para el tratamiento inicial. Kaletra y atazanavir, ambos tienen perfiles únicos de resistencia. Puesto que Kaletra fue aprobado hace 7 años y atazanavir hace 2 años, hay más información y estudios de investigación sobre Kaletra. Efavirenz es la opción más frecuente como terapia de primera línea dentro de la categoría de NNRTI debido a su potencia, administración una vez al día, y perfil de seguridad. Los PIs tienden a tener un perfil preferido de resistencia comparado a NNRTIs.

Mencionado como regímenes alternativos están nevirapina, dentro

Diabetes y VIH

Entre las personas VIH+ el trastorno en la tolerancia a la glucosa y la diabetes se hace más prevalente, y muchos de los VIH+ se mantienen sin ser diagnosticados. Es importante que si usted es VIH+ hacerse la prueba y valorar el trastorno de tolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes.

Los factores de riesgos para la Diabetes incluyen:

- ❖ Edad mayor de 45 años
- ❖ Sobre peso
- ❖ Historia de diabetes en familiar en primer grado
- ❖ Inactividad física
- ❖ Afro-Americanos & Hispánicos tienen alto riesgo
- ❖ Hipertensión (presión sanguínea 140/90mmHg)
- ❖ Niveles elevados de colesterol, triglicéridos 250mg/dl

Pruebas sugeridas para el trastorno de intolerancia a la glucosa y diabetes:

- (1) Es recomendado hacer una prueba de glucosa en sangre en ayuna
- (2) 2-horas post-glucosa es una prueba de 2da elección
- (3) Una elevación del índice de la masa corporal (BMI>30) y una prueba en ayuna del colesterol y triglicéridos podría predecir una diabetes.

del grupo de los NNRTI, y dentro del grupo de PI's: atazanavir, fosamprenavir, fosamprenavir + dosis baja de ritonavir (boosted), saquinavir + dosis baja de ritonavir, indinavir + dosis baja de ritonavir, y nelfinavir.

Hay otra organización, que es llamada la Sociedad Internacional del Sida (IAS, de sus siglas en Inglés) compuesta por médicos e investigadores de todo el mundo. Esta organización también publica su Guía al Tratamiento. Para la primera línea de tratamiento al empezar medicamentos por primera vez, ellos incluyen todos los inhibidores de proteasa con dosis baja de ritonavir: Kaletra, saquinavir/r, fosamprenavir/r, atazanavir/r. En los Estados Unidos, sin embargo, las recomendaciones del DHHS parecen tener más peso.

Regímenes Antirretrovirales Recomendados Como Terapia Inicial Contra VIH-1

Estas son las recomendaciones del DHHS. Los pacientes junto a sus médicos o trabajadores de salud deben decidir cuál terapia podría ser la más efectiva para el paciente, y también decidir cuándo empezar la terapia. Los pacientes deben ser informados para que puedan discutir con sus médicos sobre sus casos individuales y así llegar a la mejor decisión de cuándo y con qué régimen empezar. Al final esas son decisiones personalizadas que hay que hacer en casos individuales, a diferencia de las pautas generales del DHHS que son hechas por paneles de muchos médicos e investigadores considerados expertos que se reúnen para hacer esas recomendaciones.

Tabla 5. Tratamiento Inicial, Regímenes Preferidos y Alternativos a Regímenes Preferidos

Componentes Preferidos	NNRTI efavirenz (All)	IP- Atazanavir + ritonavir (All) fosamprenavir + ritonavir (2x/día) (All) Lopinavir/ritonavir (2x/día) (All) (co-formulated)
Componentes Preferidos	Tenofovir/emtricitabine (co-formulated) (All); o zidovudine/lamivudine (co-formulated) (All)	
Más		
Componentes Alternativos a Preferidos	NNRTI nevirapine (BII)	IP- Atazanavir (BIII) Fosamprenavir (BIII) Fosamprenavir + ritonavir (1x/día) (BIII) Lopinavir/ritonavir (1x/día) (BIII) (co-formulated)
Componentes Alternativos a Preferidos	Abacavir/lamivudine (co-formulated) (BII) didan sine (emtricitabine o lamivudine) (BII)	
		(NNRTI u Opciones IP- en orden alfabético)

Cuándo Cambiar de Régimen

La definición de éxito o falla al tratamiento depende de varias circunstancias en cada paciente en particular y los objetivos de la terapia para ese individuo en particular. Por ejemplo, en pacientes en su primer regimen antirretroviral, los objetivos son más ambiciosos pero simples que en los pacientes muy experimentados en regímenes. En los pacientes en su primer regimen, y probablemente en el segundo y aún quizás en tercer régimen, el objetivo usual es la supresión viral completa (lograr que la carga viral baje por debajo de 50 copias/ml) con el incremento correspondiente en CD4. En la medida que los pacientes van usando más y más regímenes con cada vez menos opciones terapéuticas, las opciones terapéuticas cambian de la supresión viral total a la protección contra eventos clínicos mediante el mantenimiento del CD4 al mas alto nivel posible. Aunque el objetivo clave de la terapia es siempre la reducción de la carga viral a menos de 50 copias/ml en la medida de lo posible, puede ser más aceptable tener un objetivo menos riguroso cuando los pacientes han tenido fallas terapéuticas en el pasado y que tengan resistencia a medicamentos en los que puede ser difícil lograr conseguir un régimen que logre bajar la carga viral a menos de 50 copias/ml. Sin embargo, con la disponibilidad de las nuevas medicinas (TMC 114, TMC 125, MK-0518, Maraviroc Tipranavir y Fuzeon) el objetivo de la terapia debe ser lograr una carga viral de < 50 copias/ml. Aún para pacientes con resistencia a medicamentos ahora ese objetivo es más fácilmente alcanzable con estas nuevas medicinas disponibles. Las recomendaciones de IAS dicen: "en el caso de uso previo de medicamentos, las pruebas de resistencia deberían de hacerse cuando el paciente está tomando el régimen que está fallando. Los estudios con lo nuevos medicamentos antirretrovirales han demostrado que es posible alcanzar cargas virales de menos de 50 copias/ml aún en casos de pacientes con mucho uso anterior de medicamentos. Si por lo menos no se pueden identificar 2 medicamentos útiles, se debe considerar muy seriamente mantener el régimen que está fallando hasta que nuevas medicinas estén disponibles, siempre y cuando haya estabilidad clínica e inmunológica." De acuerdo a lo anterior, la falla de un regimen se podría definir como la incapacidad de alcanzar esos objetivos.

En forma más detalladas, se define falla a un tratamiento desde los siguientes puntos de vista:

Falla Viroológica: carga viral sobre 400 copias/ml después de 24 semanas de empezado el régimen, o >50 copias/ml después de 48 semanas, o cargas virales repetidas sobre 400 copias/ml después de haber suprimido exitosamente el virus a menos de 400 copias/ml. La detección repetida de la carga viral sobre el nivel de detección, mientras se toma medicamentos en forma adherente, se define como rebote virológico. Algunos médicos o trabajadores de salud prefieren una definición más rigurosa de la falla virológica. Ellos requieren que la carga viral baje a menos de 50 copias/ml después de empezar la terapia, y si no ocurre dentro de 8 semanas, se debería considerar un cambio en el régimen.

Falla inmunológica: se define como la falla en incrementar el CD4 de 25 a 50 células/mm³ sobre el nivel basal durante el primer año, o una baja en el CD4 bajo el nivel basal mientras está en medicamentos. En general, se espera que la terapia HAART eleve la cuenta de CD4 del paciente en varios cientos. Algunos pacientes han tenido una respuesta muy buena a la terapia al usar regímenes potentes y han tenido incrementos de 100 a 1,000 células/mm³.

Falla clínica: Se define como la ocurrencia o recurrencia de enfermedades oportunistas después de 3 meses de empezada la terapia antirretroviral, lo que significa que el sistema inmunológico no ha mejorado. Se excluye en esta definición el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Esta situación ocurre cuando el sistema inmunológico ha mejorado tanto que está respondiendo a una infección latente que tiene el paciente.

Es importante puntualizar que en pacientes muy experimentados, un régimen que está fallando virológicamente puede continuar ofreciendo beneficios clínicos e inmunológicos por tiempo considerable, posiblemente debido a una disminución en la virulencia del

VIH. O también es posible, aunque no probable, que un paciente tenga éxito virológico (carga viral < 50 copias/ml), pero que el CD4 no aumente.

Entre las posibles causas de la falla al tratamiento se mencionan las siguientes: Uso previo de terapia no óptimas (por ejemplo uso de "monoterapia en el pasado-un solo medicamento), pobre adherencia a los regímenes debido probablemente a pobre tolerabilidad a los medicamentos, o efectos colaterales de las medicinas, variación individual en el metabolismo de los medicamentos, interacciones negativas entre medicamentos, potencia inadecuada y resistencia pre-existente a las medicinas contra el VIH.

Opciones de Tratamiento para Pacientes con Resistencia a los Medicamentos

Si un paciente ha recibido uno o más regímenes, ¿cuáles son las opciones? Gracias a los avances en investigación, actualmente hay varias buenas opciones de tratamiento.

Un inhibidor de proteasa puede usarse después que un paciente ha fallado un régimen que contenga NNRTI's, y hay varios PI's que se pueden usar. Terapia basada en un NNRTI se puede usar después que un paciente ha fallado PI's.

Si un paciente ha estado en varios regímenes y ha desarrollado resistencia a varias medicinas, hay varias opciones posibles. **T-20 (Fuzeon)**, un inhibidor de la fusión (inhibidor de la entrada), puede ser útil. Es una droga muy potente y es igualmente potente sin importar resistencia a otras drogas. Es administrado por inyección subcutánea, que puede causar dolor en el sitio de la inyección. Un 50% de pacientes presentan leve dolor en los sitios donde se inyectan Fuzeon. Cerca del 20% este dolor es moderado. Y cerca del 1-2% presenta dolor severo que requiere analgésicos o que limita sus actividades usuales. **TMC-114** es un inhibidor de proteasa nuevo apenas aprobado en Junio de 2006. Es muy potente aún en pacientes que usaron inhibidores de proteasa anteriormente y que tienen resistencia a medicamentos, además parece seguro y tolerable. **Tipranavir** es también un inhibidor de proteasa muy potente que se puede usar en pacientes con resistencia a medicamentos. En algunos pacientes puede asociarse a hepatotoxicidad. También de mucha importancia como opción de tratamiento para pacientes con experiencia previa con varios regímenes y resistencia a medicamentos contra el VIH está **el inhibidor del integrasa de Merck (MK-0518)**. Está en la etapa final de estudio en pacientes y se espera que esté disponible a finales de 2007. Los pacientes con resistencia a medicamentos van a ser completamente sensibles a esta droga puesto que es de una nueva clase de las drogas contra el VIH, y hasta ahora parece ser seguro y tolerable. Antes de septiembre de 2006 se espera que Merck abra **un Programa de Acceso Ampliado (EAP)**, que proporcionará el acceso temprano a MK-0518 para los pacientes que necesitan una nueva medicina para formar un régimen eficaz. Hable con su doctor sobre esto. Según lo mencionado, MK-0518 es tan potente que redujo la carga viral del VIH cerca de 2 logs en estudios de pacientes con extensa resistencia a medicinas. **TMC-125** es un NNRTI nuevo que parece eficaz para los pacientes con resistencia a otros NNRTI's actualmente disponible. Tibotec está abriendo **un Programa de Acceso Ampliado** en Agosto-Septiembre para los pacientes que necesitan TMC-125 para poder componer un régimen eficaz. **Maraviroc** es otra opción del tratamiento. Es un inhibidor de la entrada que es potente y está en etapa final del desarrollo. Esta medicina es otra opción del tratamiento para los pacientes con mucha resistencia a medicinas. Pertenece a una nueva clase de medicinas, así que los pacientes con resistencia a las medicinas actualmente en uso, deben ser sensibles a esta medicina. Usted tendrá que realizar una prueba para ver si es sensible (si le va a funcionar) la medicina, esta prueba se llama un análisis del tropismo. Pfizer, la compañía que está desarrollando Maraviroc, está planeando un programa del acceso ampliado a finales del 2006 para los pacientes que pueden necesitar esta medicina para construir un régimen eficaz de terapia.

Adherencia

Adherencia: muy importante para el éxito del tratamiento contra el VIH

Los dos ingredientes más importantes del éxito del HAART son (1) seleccionar una terapia adecuadamente potente y tolerable que se adecúe al paciente, y (2) una adherencia completa y total. Con estos dos ingredientes satisfechos un paciente puede tener muchos años de éxito en el mismo régimen y alcanzar salud y longevidad. Una esperanza de vida normal es posible. Éstos son los dos ingredientes claves para hacer del VIH una enfermedad crónica manejable. Los estudios han seguido a pacientes por diez años en HAART, que es lo que HAART ha estado disponible, y han encontrado que los pacientes que alcanzan un nivel de replicación viral < 50 copias/ml rápidamente y luego lo mantienen por 2 años, son los que se van a mantener indetectables por 10 años. La clave está en los primeros meses de terapia. El objetivo es alcanzar < 50 copias/ml en las primeras semanas de terapia y mantener una adherencia completa por los 2 primeros años. Si un paciente logra esto y continúa con una buena adherencia, entonces la enfermedad por el VIH llega a ser una enfermedad crónica manejable. Una vez más, escoja el régimen correcto y mantenga una adherencia completa.

El éxito de todos los regímenes antiretrovirales se basa en la habilidad de los medicamentos de reducir la replicación viral al mínimo nivel de replicación. Los estudios han determinado que una adherencia casi perfecta (> 95%) es necesaria para mantener la replicación viral a ese nivel mínimo. Por ejemplo, si usted está tomando HAART dos veces al día, ese régimen se toma 14 veces a la semana, y 95% de 14 es 13.3. A lo largo de 2 semanas ese régimen se tomó 28 veces y 95% es 26.6.

También se ha determinado que aún una disminución mínima en la adherencia (de 95% a 90%) puede resultar en una reducción marcada en las tasas de supresión viral. Esta información haría parecer que los retos para el tratamiento antiretroviral son demasiado grandes, especialmente si consideramos que el tratamiento para el VIH es a largo plazo. Sin embargo es importante considerar que es de esperar que los pacientes y sus médicos colaboren en identificar las barreras contra la adherencia y finalmente mantener los beneficios de la terapia. Hay ciertas estrategias que han sido útiles en otras enfermedades crónicas que son relevantes de mencionar en esta infección.

Mejorando la adherencia

Algunos pacientes infectados con esta infección además se encuentran en un medio social y/o familiar desorganizado y caótico. Esas circunstancias son más frecuentes en aquellos con problemas de salud mental, uso de drogas o sin hogar. No es sorprendente que la adherencia a los medicamentos en estos grupos sea percibida como no óptima. La adherencia puede ser mejorada mediante la consejería antes y cuando los pacientes empiecen los antiretrovirales. Ese tipo de consejería debe incluir información sobre el uso correcto de los antiretrovirales, necesidad de restricciones en la dieta, manejo de los efectos colaterales mientras se sigue al paciente durante las semanas iniciales del tratamiento. Los grupos de apoyo para la adherencia son bastante comunes y pueden ser muy útiles. Cuando empiece la terapia debe de estar preparado a saber cuáles son los retos y para estar listo a hacer el compromiso.

Otra preocupación está cuando se **detiene la terapia**. Esto a menudo se llama las "interrupciones del tratamiento" o los "feriados de medicamentos". Debido a que los pacientes pueden cansarse de tomar los medicamentos durante días y años y de mantener adherencia completa, en algunas ocasiones los pacientes desean a veces parar la terapia o hacer una interrupción, también llamado un feriado de medicamentos. Es importante tener presente que resultados de varios estudios fueron divulgados en 2006 y encontraron que interrumpir la terapia puede dar lugar a serias consecuencias negativas incluyendo el desarrollo de resistencia y problemas de salud. Si

un paciente tiene deseo de interrumpir terapia, es importante discutir esto con el doctor o el clínico y no hacerlo el solo.

Infección por VIH y hepatitis viral crónica (B/C) o co-infección

Infección por VIH y hepatitis viral crónica (B/C) o co-infección

La hepatitis es la inflamación del hígado, y puede ser aguda o crónica (más de 6 meses). Entre las causas más comunes de la hepatitis crónica está la hepatitis causada por los virus de B y de C (hepatitis viral). La discusión sobre esta clase de hepatitis es importante durante la discusión de la infección del VIH porque estas hepatitis y el VIH comparten rutas comunes de transmisión. Además de la relativa alta frecuencia con que los individuos con VIH tienen co-infección con hepatitis C o hepatitis B, la hepatitis viral es una condición seria que puede limitar o complicar el tratamiento para el VIH. Vamos a revisar estas dos condiciones. De especial importancia es que el VIH puede acelerar el curso de la hepatitis C o B y así progresar considerablemente más rápidamente ya que el VIH suprime el sistema inmune. Los individuos infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) pero sin el VIH puede que demoren 20 a 30 años para desarrollar las complicaciones serias de la hepatitis relacionadas con el hígado, aún más, la mayoría de los individuos infectados sólo con VHC no desarrollan complicaciones serias tan rápido y frecuente como los coinfectados. Cuando una persona está coinfectada con VIH y VHC las complicaciones relacionadas con la hepatitis la progresión es más rápida, en 5 a 10 años.

La hepatitis C es transmitida sobre todo compartiendo la parafernalia usada al administrarse drogas por inyección. Esto incluye compartir la jeringuilla con otra persona pero también parece haber riesgo de transmisión al compartir otra parafernalia, como algodón, olla, y el agua. Varios estudios recientes han encontrado riesgo asociado a la transmisión sexual del VHC entre los individuos VIH+, particularmente los hombres que tienen sexo con hombres, que practican actividades sexuales riesgosas o tienen ETS (enfermedades de transmisión sexual). Cuando la pareja sexual tiene ETS, que por supuesto incluye sífilis y el VIH, el riesgo de la transmisión sexual de VHC parece aumentar. Tener parejas sexuales múltiples, tener sexo anal, y cualquier otro tipo de actividad sexual que pueda romper la mucosa (capa protectora fina que reviste al ano y la vagina) parece aumentar el riesgo para la transmisión sexual de VHC.

Hepatitis B

La infección causada por el virus de la hepatitis B (VHB) es una condición seria que es muy común en todo el mundo. Esta infección puede causar hepatitis viral crónica. Con el tiempo, esta hepatitis crónica puede conducir a la cirrosis, al fallo del hígado (hepática) y o al cáncer del hígado. El VIH y VHB comparten rutas comunes de transmisión (sexual, agujas contaminadas, y transfusión de productos sanguíneos). Hasta 90% de pacientes infectados VIH tienen marcadores serológicos (huellas en la sangre) de infección por VHB en el pasado, pero solamente de 5 a 10% tienen co-infección crónica activa con el VIH y VHB.

La infección del VIH afecta negativamente la hepatitis B. Primero, disminuye las posibilidades de resolución de la infección inicial de la hepatitis B (y por lo tanto progresar a hepatitis viral crónica con el riesgo que eso significa para el desarrollo de complicaciones futuras); en segundo lugar, acelera la progresión de la hepatitis. Y puesto que el VIH acelera la progresión de la hepatitis por VHB es importante no retrasa el tratamiento del VHB por mucho tiempo.

Después de iniciarse la era de HAART, el tratamiento de VHB y VHC en pacientes coinfectados es aún más importante debido a que se espera que los individuos infectados con VIH vivan vidas sanas y largas. Con respecto al tratamiento de esta infección, últimamente han habido varios avances importantes.

Hay actualmente varias medicinas disponibles para el tratamiento

de la hepatitis B. Por un lado está el interferón alfa (interferon pegilado), aunque su papel en pacientes co-infectados es menos claro. De otro lado, puesto que la reproducción del virus de la hepatitis en el ser humano tiene un paso en el cual utiliza la transcriptasa reversa (similar al VIH), los nucleósidos pueden ser utilizados. El interferón Pegylado se ha estudiado en individuos VIH negativos con HBV, pero no en individuos de VIH+. Los resultados de estudios han demostrado que el interferón pueden tener capacidad única de mejorar la respuesta del sistema inmune al HBV, así como un efecto antiviral que reduzca la carga viral de HBV.

Los nucleósidos orales actualmente disponibles para el tratamiento de VHB son 3TC, adefovir, tenofovir, FTC y entecavir que fue aprobado en 2005. Paralelamente, hay varios medicamentos orales en varios estadios de desarrollo, por lo que se espera que en el futuro cercano hayan nuevos medicamentos disponibles.

Actualmente, el regimen preferido en un paciente co-infectado con el VIH/VHB, y que ha tomado la decisión de comenzar terapia para VIH (HAART) incluye FTC o 3TC junto con tenofovir. Truvada es una pastilla que consiste de una combinación fija de FTC y tenofovir lo que hace que sea una opción preferida debido a su potencia y conveniencia. FTC, 3TC y tenofovir son todos medicamentos activos contra los virus VIH y VHB. Para los pacientes con resistencia a FTC o 3TC, el tenofovir parece ser la medicina más potente contra VHB.

Se ha demostrado en estudios que entecavir es medicina más potente contra VHB en pacientes naïve al tratamiento de VHB, sin embargo es solamente activo contra VHB. No es activo contra el VIH. Por lo que no es tan conveniente usarlo en pacientes co-infectados, pero puede ser considerado. ¿Cómo debe de usarse en pacientes co-infectados? En una de dos maneras. Si un paciente no esta listo para comenzar HAART usted puede comenzar terapia contra VHB sólo con entecavir. De otra forma, al comenzar HAART usted puede agregar entecavir. Si la decision es de comenzar terapia del VIH y de VHB, usted puede comenzar un régimen de HAART y además agregar entecavir. Un aspecto importante del tratamiento de VHB es resistencia a las medicinas. Entecavir ha sido estudiado por ahora por dos años y no se ha encontrado resistencia en pacientes que han tomado entecavir. Otras medicinas contra HBV han llegado a resistencia. Lamivudine tiene los índices más altos de la resistencia. Tenofovir, por otro lado, parece tener índices más bajos de resistencia y también parece ser muy potente. Tenofovir solamente ha sido aprobado para la terapia contra VIH, pero hay estudios en curso para conseguir que tenofovir sea aprobado como terapia contra el VHB.

La terapia de combinación de dos medicinas orales anti-VHB así como la combinación de interferon pegilado más 3TC ha sido evaluado en varios estudios. Los resultados no han demostrado que la terapia combinada sea mejor que el uso de un solo medicamento para la reducción de la carga viral de VHB. Se han planeado más estudios para continuar evaluando la posibilidad de una terapia combinada. Pero, por el momento, los estudios han mostrado que la terapia combinada puede tener un efecto importante en la reducción de la resistencia a las medicinas. Por esta razón el uso de terapia combinada tiene un beneficio significativo.

Hepatitis C

La frecuencia de infección por Hepatitis C varía considerablemente según el grupo de pacientes co-infectados con VIH que consideremos. El grupo con la mayor tasa de infección es el grupo cuyo factor de riesgo ha sido el de recibir productos sanguíneos contaminados (hemofilia, transfusiones) y el uso de drogas intravenosas. VHC se ha convertido en uno de los mayores problemas en personas infectadas por VIH. Aproximadamente el 30% de las personas infectadas con VIH estan también infectadas con VHC. Pero entre los individuos infectados de VIH por medio de uso de drogas intravenosas, el porcentaje de co-infección asciende al 90%. Probablemente, VHC se ha convertido en la principal causa de hospitalización y muerte entre las personas con VIH. Es sumamente importante hacerse la prueba para VHC y en el caso de ser positivo para el mismo, poder

hablar de tratamiento con el clínico y tal vez un especialista del hígado (hepatólogo).

Una de las diferencias entre las Hepatitis B y C es que la hepatitis C lleva a cronicidad en el 80% de los casos, trayendo la posibilidad de cirrosis y cáncer de hígado. Por otro lado, el 85-90% de los adultos infectados con VHB se curan espontáneamente.

Hay bastante evidencia que demuestran que la infección por VIH afecta negativamente la progresión de la Hepatitis C, disminuyendo el tiempo de progresión a cirrosis y aumentando la frecuencia de complicaciones. Por otro lado, la presencia de VIH aumenta el riesgo de complicaciones durante el tratamiento para VHC. Al igual que en VHB, es importante considerar comenzar el tratamiento para Hepatitis C y no atrasar la terapia por mucho tiempo.

Tratamiento para la hepatitis C: el futuro parece prometedor

Actualmente, el tratamiento establecido, y el más eficaz para la hepatitis C es **interferon pegilado y ribavirin**, ambos para los pacientes mono-infectados y co-infectados, aunque la posibilidad de éxito es menor para los individuos co-infectados. El interferón pegilado es administrado una vez por semana en forma de inyección subcutánea (debajo de la piel) y el ribavirin son píldoras que se toman diariamente.

Esta terapia es a menudo difícil de tolerar. Los efectos secundarios más comunes del interferón son disminución de las células rojas y blancas de la sangre que pueden causar la fatiga, depresión, irritabilidad, y síntomas de gripe. El ribavirin, por otra parte, puede causar un tipo particular de anemia, que se puede asociar a fatiga. Debido a las complicaciones potenciales y que muchos pacientes que toman la terapia experimentan efectos secundarios del tratamiento, es importante determinar la probabilidad del éxito en la semana 12 del tratamiento. Si hay o no respuesta al tratamiento, o si la respuesta es mínima, se puede considerar parar el tratamiento. Si hay respuesta al tratamiento (una disminución de por lo menos 2 logs de carga viral de VHC) se justifica continuar el tratamiento por 48 semanas o más. Después de 24 semanas de comenzar la terapia contra VHC, la carga viral se debe repetir otra vez para ver si se encuentra indetectable. Si es indetectable, es aceptable continuar terapia. La supervisión periódica de la carga viral de VHC mientras se recibe la terapia es recomendable, y si no se encuentra indetectable, se puede considerar suspender la terapia debido a la posibilidad de efectos secundarios o toxicidad. Por otro lado, si un paciente tiene una cierta respuesta a la terapia (que se acerca a los 2 logs) en la semana 12, se puede justificar la continuación de terapia hasta la semana 16-24 para ver si se logra una respuesta exitosa, en lugar de abandonar esta posibilidad. Si finalmente ocurre esa respuesta tardía a la terapia, se recomienda extender la terapia a 18 meses en lugar de 1 año, con la esperanza de la realización de la meta de la terapia: eliminación de CHV, a menudo llamada erradicación o "curación."

Nuevas terapias en Desarrollo

Es importante saber que hay algunas nuevas medicinas prometedoras para VHC que están en desarrollo, por lo que se espera que haya nuevas medicinas disponibles en el futuro cercano para el tratamiento de esta condición. Varias medicinas nuevas administradas oralmente (administradas como píldoras) para el tratamiento de VHC están en estadios iniciales de desarrollo. Actualmente se están estudiando en pacientes y parecen ser prometedoras. Se espera que estas medicinas sean más fáciles de tomar, más convenientes, más tolerables, y que tengan menos efectos secundarios. Pero estas drogas serán utilizadas en terapia de combinación, junto con interferon pegilado, y quizás con ribavirin. Actualmente, el más desarrollado es **el inhibidor de proteasa de VHC llamado VX-950**. Es muy potente. Es una píldora tomada cada 8 horas. En un estudio de 14 días, VX-950 se mostró como muy potente capaz de lograr una disminución de 4.4 logs en la carga viral de VHC. En un estudio de 28 días la

combinación de VX-950 y de Pegasys demostró una reducción potente en la carga viral de HCV de 5.5 logs. Un estudio grande de fase II ha sido comenzado a principios de 2006 que va a estudiar la combinación de VX-950 junto con el interferon pegilado (Pegasys) y el ribavirin. Un nuevo enfoque a la terapia será evaluado en este estudio. El éxito del tratamiento a las 12, 24, y 48 semanas de la terapia será evaluado. Un **segundo inhibidor de proteasa de VHC: SCH503034** también ha comenzado un estudio grande de fase II a principios de 2006 en el que se usará junto con interferon pegilado (Pegintron) más el ribavirin. En un estudio de 14 días esta medicina demostró menos potencia, con una reducción de 1.4 logs en la carga viral de VHC.

Similar a lo que sucede con el VIH, la resistencia a los medicamentos desempeñará un papel importante en las nuevas terapias de combinación contra el HCV que son estudiadas. Los inhibidores del proteasa de VHC se asocian a resistencia de la droga. Los estudios de fase II y III planeados para los dos inhibidores de proteasa de VHC van a producir información sobre cómo utilizar estas nuevas terapias. Estudios adicionales van a ser conducidos durante los años próximos con todas las medicinas nuevas para informarnos cómo utilizarlas.

Hay otras medicinas más contra VHC en fases iniciales de desarrollo. En particular, Merck divulgó en junio 2006 los resultados iniciales de un estudio realizado en chimpancés de su medicina MK-0608, que es **un inhibidor de la polimerasa de VHC**. Este medicamento parece muy potente demostrando una reducción de 5.7 logs en la carga viral de VHC después de solamente 7 días de tratamiento en los chimpancés. Se han planeado estudios en seres humanos, y si la potencia demostrada en chimpancés se comprueba en humanos, esta medicina podría ser la más potente. En Marzo de 2006 Roche divulgó resultados de un estudio de 14 días de su inhibidor de polimerasa que administra oralmente: R1626. Demostró una reducción de 1.2 logs en la carga viral de VHC en pacientes, y se están planeando otros estudios de este medicamento en los pacientes. Viropharma divulgó en Marzo de 2006 los resultados de un estudio de 14 días de su medicamento VHC-796 que es un inhibidor de la polimerasa de VHC, que demostró una reducción de 1.4 logs en la carga viral de VHC en pacientes VHC+. Algún día todas estas medicinas se podrán utilizar juntas en la terapia de combinación para VHC.

Albuferon es un tipo de interferón que se está estudiando y que se administra cada 2 semanas o quizás cada 4 semanas por inyección subcutánea. Hasta ahora en los estudios iniciales, parece ser similar en potencia y seguridad al interferon pegilado comunmente usado. Hay un número de medicamentos más en estadios iniciales de desarrollo.

NM-283 es un inhibidor de la polimerasa de VHC que parecía ser potente en los estudios iniciales, sin embargo durante su estudio se encontraron fallas. Se está evaluando una dosis más baja debido a los efectos secundarios y a la toxicidad. **Viramidine** es un medicamento nuevo que fué estudiado como sustituto de la ribavirina porque produce menor riesgo de anemia que ribavirina, pero este medicamento también tuvo fallas en su desarrollo. Por lo que nuevos estudios van a tener que realizarse.

Hay varias medicinas mas en fases tempranas de desarrollo.

Es importante considerar eso para próximo futuro interferon pegilado y quizás ribavirina van a tener que utilizarse conjuntamente con estas medicinas nuevas.

Es muy importante la prueba para VHC. Se recomienda que cada persona que tenga VIH se haga pruebas para descartar VHC y VHB. Debido a que la infección por VIH, acelera la progresión de la enfermedad producida por VHC, es muy importante recibir los cuidados médicos y ser supervisado de cerca, y considerar empezar terapia. No deje que la enfermedad de HCV se salga de control porque esto puede ser muy serio para su salud.