

Síntesis de la 7^a Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas.

San Francisco 2000

ERIK FOLCH VIADERO,* LUIS E. SOTO RAMÍREZ*

Como todos los años, los expertos en VIH/SIDA de todo el mundo esperan esta conferencia con la esperanza de que se repita el fenómeno observado en Vancouver 1996 durante la XI Conferencia Internacional de SIDA. En esa ocasión se trataron los primeros y alentadores resultados de los esquemas antirretrovirales que incluían a los inhibidores de proteasas (IP). A casi cuatro años de ese suceso, con más experiencia en cuanto a su uso e infinidad de reportes en la literatura, aún enfrentamos una serie de dudas sin resolver:

- ¿Con cuál esquema de tratamiento se debe iniciar?
- ¿Qué significado clínico tienen las alteraciones de laboratorio que se observan en los pacientes bajo tratamiento con los inhibidores de proteasa?
- ¿Cuál es la nueva generación de medicamentos antirretrovirales?
- ¿Existe algún dato nuevo o alentador en cuanto al desarrollo de las vacunas?
- ¿Qué sucede con los pacientes tratados anteriormente con varios esquemas antirretrovirales?
- ¿Existe algún nuevo blanco en el ciclo viral susceptible de ser atacado con medicamentos?

Con el objetivo de solucionar algunos de estos interrogantes y generar otros, se desarrolló la tan esperada reunión de 3,200 expertos del mundo entero por primera vez en la ciudad de San Francisco. Los temas tratados se pueden incluir, en general, en los siguientes cuatro grupos:

- Ciencias básicas.
- Aspectos relevantes del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).
- La mujer con VIH/SIDA y la transmisión vertical.
- Nuevos medicamentos y vacunas.

CIENCIAS BÁSICAS

Durante la 7^a Conferencia se presentaron tres simposia y seis sesiones de diapositivas dentro de este rubro. A continuación se comentan los puntos más destacados de las mismas.

Muy interesante fue la presentación de la migración viral a través de la célula infectada, lo cual fue posible gracias a que Hope y col.¹ marcaron Vpr, una proteína accesoria incluida en los viriones, con un marcador proteico verde fluorescente. Así, mediante técnicas de co-localización y microscopía en video fue posible observar parte del ciclo viral en la célula huésped.

En otro estudio, Sheeter² y su grupo mostraron pruebas de un efecto citopático directo del VIH en las células infectadas mediante disruptión de la función mitocondrial en un proceso que activa la caspasa-9 e induce apoptosis. La infección de la célula ocurrió junto con una liberación de citocromo C y factor inductor de apoptosis de las mitocondrias al citoplasma, con lo cual se generó una reducción del potencial transmembrana de la mitocondria. Es decir, el VIH-1 provoca directamente apoptosis mediada por daño mitocondrial.

Con la intención de examinar el genotipo y el fenotipo de las cepas virales que se encuentran en los reservorios, Martínez-Picado y col.³ examinaron la resistencia fenotípica y genotípica de virus obtenidos de linfocitos infectados en forma latente, de 12 pacientes con supresión sostenida de carga viral. Identificaron mutaciones de resistencia en 4 de 5 pacientes que tenían episodios de viremia transitoria, pero no así en siete sujetos con supresión sostenida. Esto indica que los episodios transitorios de viremia promueven mutaciones de resistencia al tratamiento antirretroviral.

Debido al creciente interés por eliminar los reservorios latentes y promover la erradicación viral mediante TARAA, Stellbrink y col.⁴ estimularon célu-

* Departamento de Infectología.
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

las infectadas en forma latente mediante IL-2 antes y durante el tratamiento antirretroviral, pero no lograron un efecto de la IL-2 en la producción viral, la magnitud de la infección latente o el control inmunológico de la infección por el VIH. Una posible complicación derivada de intentar “purgar” los reservorios mediante IL-2 es contribuir a la replicación viral al agregar nuevas células infectadas.

Quizá el reporte que más atrajo la atención en este rubro fue el del origen del VIH. La Dra. Bette Korber,⁵ del laboratorio de Los Alamos, realizó un análisis filogenético del VIH-1 por medio de la computadora de mayor capacidad en el mundo y llegó a la conclusión de que los primeros casos de infección en el hombre se presentaron, muy probablemente, en 1929, transmitidos por chimpancés y, desde ese momento, ha habido diferentes introducciones (episodios de transmisión) que han originado los diversos subtipos del VIH-1.

ASPECTOS RELEVANTES DEL TARAA

De acuerdo con la tendencia de los últimos años, los reportes de TARAA en pacientes sin tratamiento previo (vírgenes al tratamiento) son alentadores, ya que constituyen un grupo de buen pronóstico y las opciones y tolerancia al tratamiento continúan en aumento. Sin embargo, en este grupo de pacientes destaca la controversia en cuanto al mejor momento para iniciar el tratamiento. Moore y col.⁶ presentaron un estudio retrospectivo para evaluar el grado y la duración de la respuesta en 674 pacientes que iniciaron TARAA. El grado de respuesta (porcentaje de pacientes con carga viral menor a 400 copias/mL) y la duración (24 semanas) fue proporcional al nivel de CD4+ basal. Esto sugeriría que el inicio temprano del tratamiento (> 350 células CD4+/mm³) tiene un beneficio pronóstico para los pacientes. Sin embargo, Tebas y col.⁷ apoyaron el tratamiento diferido mediante un modelo de Markov en una población hipotética de 10,000 pacientes infectados que iniciarían tratamiento inmediatamente, o en 5, 10, 15 ó 20% de la población por año. Con base en esto, el modelo predijo que sin importar la velocidad de progresión, en general, el éxito terapéutico, además del retraso en el desarrollo de la multirresistencia, ocurrirían con un inicio tardío del tratamiento.

De lo anterior sólo se puede concluir que, para empezar el tratamiento, es indispensable esperar hasta que el paciente se encuentre listo, dada la importan-

cia del apego, pero no se debe esperar *demasiado*. En este sentido, es importante recordar que las recomendaciones de la DHHS del año 2000⁸ sólo sugieren tratamiento para los pacientes con menos de 350 células CD4/mm³, persistiendo la indicación de ofrecerlo con cuentas entre 350 y 500.

En cuanto al tratamiento de rescate, el Dr. Scott Hammer⁹ mostró los resultados de ACTG398, donde comparó la respuesta a un esquema con amprenavir + abacavir + efavirenz + adefovir y los pacientes fueron asignados al azar para recibir saquinavir, indinavir, nelfinavir o un placebo de IP. Lo interesante de dicho estudio es que mostró que el incremento del número de medicamentos no mejora la respuesta; según sus propias palabras: “más medicamento no necesariamente es mejor”.

Un gran número de presentaciones abordaron el tema de los reservorios y su profundo impacto en la dirección de los estudios actuales y futuros. Su importancia radica en que a la luz de las evidencias más recientes, existen dos alternativas probables: una es diseñar medicamentos con mayor potencia capaces de erradicar los reservorios en menor tiempo y la otra “purgar” o activar los linfocitos que se encuentran infectados en forma latente.

Uno de los temas más controvertidos fue: “los esquemas de tratamiento con interrupción programada”,¹⁰⁻¹² que consisten en suspender el TARAA de manera temporal y programada en pacientes con títulos indetectables de carga viral, con el propósito de exponer al sistema inmunitario a los antígenos virales en forma intermitente a medida que se refuerza con el tratamiento antirretroviral. Por desgracia, aunque en alguno de los estudios se observó una respuesta citotóxica, no fue del grado esperado y, como se había indicado previamente, en pacientes con mal apego el sistema inmunitario no es capaz de crear una respuesta citotóxica de intensidad suficiente para controlar un virus con tan elevado grado de variación y velocidad de replicación. También es importante mencionar que no se observó desarrollo de resistencia genotípica en los aislamientos de los pacientes que participaron en dichos estudios.

En un metanálisis presentado por Bartlett y col.¹³ se incluyó a 3,000 pacientes vírgenes al tratamiento que se trajeron después con esquemas de TARAA, compuestos por tres ITRN, dos ITRN+ un IP o dos ITRN + un ITRNN. A las 24 semanas de tratamiento, 69% de los pacientes tenían carga viral < 400 copias/mL y 55% < 50 copias/mL. A las 48 semanas fueron 55 y 46%, respectivamente. La proporción de pacientes

con carga viral < 50 copias/mL y la elevación de CD4+ a las 48 semanas fue similar en los tres grupos de tratamiento.

En este mismo estudio se demostró que la respuesta ideal al TARAA desde el punto de vista virológico (carga viral menor de 50 copias/mL) ocurre en 75% de los individuos sin tratamiento previo, disminuye a 65% si existe historia de uso previo de ITRAN y a 25% si hay antecedente de uso de IP.

En cuanto a toxicidad de los IP, destacaron los reportes recientes acerca de la osteoporosis y el TARAA presentados por Tebas y col.¹⁴ y Hoy y col.,¹⁵ identificados por disminución de la densidad mineral ósea, aunque ninguno de los dos estudios demostró una relación con redistribución grasa o duración del IP. También resultó importante el reporte de Klein y col.,¹⁶ quienes encontraron retrospectivamente en 4,526 pacientes con TARAA un riesgo de cardiopatía coronaria de 5.5 episodios por 100,000 personas/año, mientras que los pacientes VIH+ sin tratamiento manifestaron un riesgo de 5.7 casos/100,000 personas/año. Coplan y col.,¹⁷ por su parte, llegaron a conclusiones similares.

LA MUJER CON VIH/SIDA Y LA TRANSMISIÓN VERTICAL

Siguen siendo de gran interés los resultados del tratamiento perinatal. Fiscus y col.¹⁸ y Peters y col.¹⁹ corroboraron en Carolina del Norte y Nueva York una disminución de la transmisión vertical debida al uso del tratamiento antirretroviral combinado con cesárea. La tasa de transmisión fue, aproximadamente, del 3%.

Mientras tanto, el grupo de Hopkins,²⁰ que en el mes de octubre pasado fue objeto de gran reconocimiento por su reporte referente al uso de nevirapina como dosis única en Uganda, en esta ocasión fue cuestionado por presentar resultados de riesgo de transmisión heterosexual de VIH con respecto a la carga viral y ETS. El cuestionamiento, de tipo ético, se debió a que los pacientes con ETS fueron asignados para recibir al azar tratamiento antibiótico repetido o se les envió a la clínica local para ser tratados de acuerdo con el estándar local, lo cual no hubiera sido permitido en Estados Unidos. Es importante resaltar que en este estudio se corroboró que la transmisión heterosexual depende, en apariencia, de concentraciones de carga viral plasmática, sin haber encontrado transmisión en ningún caso cuando la carga viral era igual o menor a 1,500 copias/mL. Asimismo, ningún

individuo con circuncisión se infectó en este estudio, hecho que remarca la posible utilidad de esta práctica y ofrece posibilidades para el mejor entendimiento de los mecanismos de adquisición viral.

En cuanto a los reportes recientes acerca de las diferencias en la carga viral de hombres y mujeres, Blair y col.²¹ mostraron que 1,309 mujeres vírgenes al tratamiento tenían concentraciones 40-57% menores de carga viral que 2,467 hombres estudiados, aunque esto no se tradujo en tiempo de desarrollo de infecciones oportunistas definitorias o de muerte, lo cual indica que no se requiere un cambio en las guías de tratamiento.

Un estudio realizado por Kuhn y col.²² en Sudáfrica resultó muy interesante al reportar que la respuesta inmunitaria celular contra el VIH adquirido por exposición *in utero* se encontró en 30% de 86 bebés no infectados, nacidos de madres VIH positivas. Al parecer, esta respuesta celular protege contra la subsiguiente transmisión durante el parto o a través de la leche materna.

NUEVOS MEDICAMENTOS Y VACUNAS

En la sesión 73, Eron y col.²³ realizaron una interesante revisión de los nuevos medicamentos y resaltaron los atributos de los que a su juicio son los más atractivos: cuatro inhibidores de proteasas (ABT378/r, tipranavir, BMS 232632 y MK944A), tenofovir (un análogo nucleótido), AG1549 y MKC-442, que son ITRNN.

ABT378/r es un nuevo IP sinérgico con ritonavir, lo cual permite su dosificación dos veces al día. Los resultados mostrados en pacientes vírgenes de tratamiento²⁴ y multitratados²⁵ fueron muy alentadores, debido a las elevadas concentraciones alcanzadas, en el rango de 30 veces la necesaria para inhibir VIH susceptible, sin mutaciones relacionadas con resistencia.

Tipranavir es un nuevo IP no péptido con actividad contra el VIH susceptible y actividad *in vitro* contra 90% de las cepas resistentes a tres o más IP. Su potencia es moderada, pero puede incrementarse si se usa con ritonavir dos veces al día.²⁶

Sanne y col.²⁷ presentaron también los resultados de la fase II del nuevo IP BMS 232632, con adecuada potencia y respuesta a las 16 semanas.

De la misma forma, se presentaron los estudios y discusiones acerca de un buen número de nuevos medicamentos con novedosos mecanismos de acción, como inhibidores de fusión, inhibidores de CCR5,

inhibidores de CXCR4 e inhibidores de integrasa; pero, con la excepción de T-20, los demás se encuentran en estadios tempranos de desarrollo.

En relación con las vacunas, la conferencia estuvo marcada por el optimismo de los nuevos enfoques y perspectivas a futuro, además de la preocupación en relación con el acceso limitado de la población en general a los tratamientos actuales, así como la premura por evitar la expansión epidemiológica actual. Una esperanza significativa es el gran número de candidatos que en la actualidad se evalúan en primates, y que son capaces de inducir una respuesta citotóxica consistente, un suceso imposible hasta hace poco tiempo. Sin embargo, la traducción de estos ensayos novedosos a los ensayos clínicos ha sido costosa en términos de tiempo y dinero y los resultados sólo han cubierto aspectos de seguridad e inmunogenicidad, mientras que la eficacia continúa siendo desconocida y difícil de probar.

CONCLUSIONES

Como se aprecia, los avances presentados en esta conferencia son limitados; los más importantes fueron los relacionados con mayores efectos negativos de los medicamentos o la mala respuesta a los esquemas de rescate.

Aun así, los resultados de los ensayos de nuevos medicamentos incluidos en los grupos ya conocidos y los nuevos blancos, además de la expansión del conocimiento de la fisiopatogenia de esta infección y sus formas de transmisión, mantienen muy en alto la esperanza de los expertos y del mundo entero.

REFERENCIAS

- (De la 7^a Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas)
- Hope T, et al. Intracellular trafficking of HIV-1 particles and viral proteins. Abstract S26.
 - Sheeter D, et al. HIV-1 directly kills infected cells through disruption of mitochondria and activates caspase 9-induced apoptosis. Abstract 158.
 - Martínez-Picado J, et al. Selection of antiretroviral resistance in the latent reservoir of human immunodeficiency virus type 1 during successful therapy. Abstract 238.
 - Stellbrink HJ, et al. Influence of interleukin-2 (IL-2) on productive and latent HIV infection and on viral rebound. Abstract 240.
 - Korber B, et al. Timing the origin of the HIV-1 pandemic. Abstract L5.
 - Moore R, et al. Start HAART early (> 350 CD4+) or later? Evidence for greater effectiveness if started early. Abstract 522.
 - Tebas P, et al. When should we start? Use of Markov modeling

and decision analysis to evaluate the long-term implications of antiretroviral therapy. Abstract 523.

- Department of Health and Human Services and Henry J. Kaiser Family Foundation. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Enero 19 del 2000.
- Hammer S, et al. A randomized placebo-controlled trial of saquinavir, indinavir or nelfinavir in combination with amprnavir, abacavir, efavirenz & adefovir in patients with protease inhibitor failure. LB7.
- García F. Structured cyclic antiretroviral therapy interruption in chronic infection may induce immune response against HIV-1 antigens associated with spontaneous drop in viral load. LB11.
- Carcelain G, et al. Intermittent interruptions of antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients do not induce immune control of HIV. Abstract 356.
- Orenstein JM, et al. Rapid activation of lymph nodes upon interrupting HAART in HIV-infected patients following prolonged viral suppression. Abstract 358.
- Bartlett J, et al. Meta-analysis of efficacy of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. Abstract 519.
- Tebas P, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. Abstract 207.
- Hoy J, et al. Osteopenia in a randomized, multicenter study of protease inhibitor (PI) substitution in patients with the lipodystrophy syndrome and well-controlled HIV viremia. Abstract 208.
- Klein D, et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease among HIV-positive patients? Additional follow-up. Abstract 33.
- Coplan P, et al. Myocardial infarction incidence in clinical trials of 4 protease inhibitors. Abstract 34.
- Fiscus SA, et al. Increased use of maternal combination antiretroviral therapy and elective cesarean section to reduce perinatal HIV transmission in North Carolina. Abstract 706.
- Peters V, et al. Trends to reduce perinatal HIV transmission in New York City. Abstract 707.
- Quinn TC, et al. Viral load and risk of heterosexual transmission of HIV-1 among sexual partners. Abstract 193.
- Blair J, et al. Do gender differences in viral load predict differences in HIV disease progression? Abstract 195.
- Kuhn L, et al. HIV-1 specific T-helper cell responses detected at birth: Protection against intrapartum and breast feeding-associated transmission of HIV-1. Abstract 702.
- Eron J, et al. The prospect for new agents in the management of treatment failure. Abstract S34.
- Gulick R, et al. ABT-378/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV+ patients: 72 weeks. Abstract 515.
- Deeks S, et al. ABT-378/ritonavir suppresses HIV RNA to < 400 copies/mL in 84% of PI-experienced patients at 48 weeks. Abstract 532.
- Wang Y, et al. The safety, efficacy, and viral dynamics analysis of tipranavir, a new-generation protease inhibitor, in phase II study of antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients. Abstract 673.
- Sanne I, et al. Safety and antiviral efficacy of a novel once-daily HIV-1 protease inhibitor, BMS 232632: Preliminary results from a phase II clinical trial. Abstract 672.