

# VIH: I+T

INVESTIGACIÓN Y TERAPIA

## Elevando la Barrera a las Resistencias



### SIMPOSIO

Dr. Dale Kempf:  
"La resistencia no es algo necesariamente inevitable"

$$IQ = C_{min} / EC_{50}$$



### XII CURSO FIT

Calidad de vida y prevención,  
eje de las reivindicaciones

▶ 20 AÑOS DE LUCHA CONTRA EL SIDA



## Resistencia: mejor prevenir que curar

**VIH: I+T** es una publicación de Abbott Laboratories destinada a los profesionales sanitarios relacionados con la investigación y el tratamiento de la infección por VIH, utilizando recursos internos y externos con el propósito de ofrecer la mejor y más actual información.

Edita:



**ibáñez & Plaza** Asociados, S. L.  
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

www.ibanezyplaza.com  
ediciones@ibanezyplaza.com  
Bravo Murillo, 81  
28003 Madrid  
Tel: 91 553 74 62  
Fax: 91 553 27 62

Portada, diseño y autoedición:

**GPG**

Impresión:

**Neografis S.L.**

Soporte Válido:

97-R-CM

**VIH: I+T** no se identifica necesariamente con las opiniones expuestas por sus colaboradores.



**ABBOTT LABORATORIES, S.A.**

Josefa Valcárcel, 48  
28027 Madrid  
Tel: 91 337 52 00  
Fax: 91 337 53 06

**H**asta la llegada de Kaletra los regímenes terapéuticos han venido teniendo una duración ciertamente desalentadora. Las mutaciones de resistencia del VIH a los fármacos terminan por aparecer más pronto que tarde y las terapias deben ser sustituidas por inservibles. Las conclusiones de la fase retrospectiva del estudio VIHVR+ son elocuentes en este sentido: la duración de las sucesivas líneas de tratamiento antirretroviral va disminuyendo progresivamente: 560, 360, 330 y 202 días, para las pautas primera, segunda, tercera y cuarta, respectivamente.

*¿Se pueden prevenir las resistencias para prolongar la durabilidad de los regímenes terapéuticos? El Dr. Dale Kempf, experto de primer orden en la materia, entiende que sí y que éste debe ser un objetivo fundamental tanto para la investigación farmacéutica como para la aplicación clínica. El ejemplo de Kaletra en pacientes "naïve" ofrece, hasta el momento, fundadas razones para la esperanza. El hecho de que al cabo de más de cuatro años estos pacientes no tratados previamente con antirretrovirales sigan sin presentar resistencias a los IP da pie a una conclusión obvia: una terapia de inicio adecuada es condición básica para garantizar la durabilidad de la respuesta.*

*El simposio sobre resistencias celebrado recientemente en Madrid ha puesto de relieve que este tema ha dejado de ser una cuestión "emergente" y debe ser considerado como problema de primer orden. Y, como tal, debería abordarse en las propias pautas generales de manejo antirretroviral. Un mayor conocimiento generalizado de la posibilidad de mutaciones del VIH y de resistencias cruzadas entre fármacos, debe constituir ya una asignatura para el clínico, especialmente a la hora de escoger el régimen con que iniciar el tratamiento de un nuevo paciente.*

*Por otra parte, como ha señalado el Dr. Nick Hellman, los tests de de resistencia fenotípica y genotípica deberían ser usados para conseguir un óptimo manejo del paciente, y muy en concreto: después de fracaso terapéutico, durante el embarazo y en pacientes recientemente infectados.*

*La prevención de resistencias, junto con la búsqueda de regímenes más sencillos para el paciente, está auspiciando hoy ensayos de simplificación como el abordado en el estudio NEKA (Nevirapina + Kaletra), sin análogos de nucleósidos. Los buenos resultados del ensayo pueden abrir asimismo nuevas alternativas donde eficacia, tolerancia y comodidad se conjuguen para potenciar la adhesión y conseguir mayor durabilidad. O, al menos, en consonancia con lo que debe ser un tratamiento adecuado para una enfermedad que, al cabo de dos décadas de lucha, comenzamos a denominar "crónica", aunque con reparos.*



# sumario

## NUESTRA PORTADA



El cociente de inhibición (IQ) aplicado a la farmacología del VIH es un nuevo parámetro que ha encontrado unánime acogida en la clínica, por su gran utilidad a la hora de establecer una terapia enfocada no al fracaso sino a la máxima durabilidad. El IQ es elemento decisivo para conseguir una elevada barrera a las resistencias, una escalera suficientemente alta como para evitar que las mutaciones del VIH sobrepasen el límite de riesgo. El Dr. Dale Kempf, uno de los máximos expertos en resistencias del VIH, es entrevistado en este número, que al mismo tiempo ofrece, entre otros temas, el Simposio de Prensa celebrado en marzo sobre "20 años de lucha contra el SIDA" y el XII Curso de FIT, donde se hizo un repaso a la actualidad terapéutica del VIH/SIDA, enfocado sobre todo desde la óptica del paciente.

VIH: I+T Volumen 8 • Número 1 • MAYO 2003

1

### Editorial

Resistencia: mejor prevenir que curar

3-10

### Seminario

XX años de lucha contra el SIDA ·  
M<sup>a</sup> Jesús Pérez, Dr. Ángel Burgos y Dr. Federico Pulido



11-17

### Simposio

Resistencia: La mejor forma de luchar contra ella es evitarla

18-19

### Congreso

Retrovirus e I. Oportunistas

20

### Experiencia



La experiencia de los MIR en la asistencia a pacientes VIH+

21-23

### ONGs · Vigo XII Curso FIT



Calidad de vida y prevención, eje de las reivindicaciones

24-26

### Nutrición

Importancia de la nutrición en los pacientes con infección por VIH



28

### Testimonio

18 reflexiones, 18 consejos: Seis años de Testimonio



...



CON LA IDENTIFICACIÓN DEL VIH-1 POR LOS DOCTORES ROBERT GALLO Y LUC MONTAGNIER SE INICIA EN 1983 LA LUCHA FARMACOLÓGICA Y SOCIOLOGICA CONTRA EL VIH/SIDA. AL CUMPLIRSE DOS DÉCADAS DE AQUELLOS DÍAS HISTÓRICOS, ABBOTT LABORATORIES ORGANIZÓ UN SEMINARIO DE PRENSA, CON OBJETO DE COLABORAR A LA MEJORA DE LA INFORMACIÓN SANITARIA. LA REUNIÓN, EN LA QUE PARTICIPARON 19 PERIODISTAS DE OTROS TANTOS MEDIOS, ABORDÓ LA REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS TEMAS Y CONCEPTOS HABITUALMENTE UTILIZADOS EN EL TERRENO DE LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. LAS PONENCIAS Y EL COLOQUIO POSTERIOR PUSIERON DE RELIEVE EL PODEROSO AVANCE CONSEGUIDO, ESPECIALMENTE DESDE LA INTRODUCCIÓN DE LOS INHIBIDORES DE PROTEASA EN 1996, QUE HA SERVIDO PARA IR CONSOLIDANDO EL CONCEPTO DE ENFERMEDAD CRÓNICA RESPECTO AL VIH/SIDA, CON UNA MEJORA SIGNIFICATIVA DE LA CALIDAD DE VIDA, SOBRE TODO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS. SIMULTÁNEAMENTE, AFLORARON LAS NUMEROSAS INCÓGNITAS QUE EVIDENCIAN EL LARGO CAMINO AÚN POR RECORRER.



*Dr. Pulido y Dr. Burgos, ponentes del seminario*

MARÍA JESÚS PÉREZ, GERENTE DE VIROLOGÍA DE ABBOTT:

“Hoy los fármacos funcionan y han mejorado la calidad de vida de los pacientes”

**M**aría Jesús Pérez, gerente de la Unidad de Virología de Abbott Laboratories, describió el proceso de la epidemia desde sus albores hasta nuestros días, y el paralelo progreso en la terapia antirretroviral que, gracias al hallazgo de los inhibidores de proteasa, ha conseguido en un tiempo récord convertir en crónica una enfermedad que comenzó considerándose irremediamente mortal.

En 1983 se aísla por primera vez el VIH1, el agente etiológico del SIDA, y causante de la mayoría de los casos de la actual pandemia y concretamente de la infección en España. En 1986 se aísla el VIH2, otra variedad de este virus, más localizada en África y otros países del Tercer Mundo.

En el ámbito de la lucha contra el VIH hay que señalar, como primer hito, la comercialización en 1985 de la pri-

mera prueba serológica para el diagnóstico de la infección por parte de Abbott laboratorios. Se trata de una prueba para identificar si una persona es seropositiva o es negativa.

En el terreno terapéutico el primer acontecimiento histórico es la aprobación en 1986 del AZT por la FDA norteamericana como medicamento antirretroviral.

El segundo antirretroviral en aparecer es el ddl, otro inhibidor de la



## El primer hito en la lucha contra el VIH es la comercialización, en 1985, de la prueba serológica de Abbott para el diagnóstico de la infección

transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN), al igual que el AZT.

Posteriormente, aparece el ddC, nuevo ITIAN, y comienza a imponerse como pauta la biterapia con AZT.

En estas fechas puede hablarse ya de que en España hay unos 120.000 portadores, cifra que más o menos se ha mantenido hasta ahora, aunque es difícil definirla con exactitud, dado que no existe un registro de seropositivos.

### 1996: LOS IPS ROMPEN LA TENDENCIA

El año 1996 marca una decisiva inflexión en la lucha contra el VIH y se abre paso la idea de que es posible cambiar el curso natural de la infección. Ello se debe a la aparición de los inhibidores de la proteasa (IP) del VIH, una nueva clase de antirretrovirales, con distinta diana de actuación. Es el caso de Ritonavir (Norvir®), de Abbott, primer IP que recibió la autorización del Ministerio de Sanidad para su venta en España (28/10/96). Los datos de los estudios clínicos habían demostrado que la adición de este producto a la terapia habitual conseguía reducir la progresión de la enfermedad y aumentar la supervivencia un 50%. La administración de los IPs se establece en combinación con los ITIANs.

### SIGLO XXI: AVANCES DECISIVOS

Ya en los albores del siglo XXI se incorporan al arsenal terapéutico los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIANN), el Efavirenz y la Nevirapina. En el año 2001 Abbott comercializa un inhibidor de proteasa de nueva generación, Lopinavir, que se administra combinado con Ritonavir, bajo el

nombre de Kaletra. Con su introducción, Abbott empieza a plantearse el concepto de que la terapia antirretroviral puede ser duradera, mantenerse durante un tiempo prolongado. Se empieza a investigar si es posible prevenir la resistencia, si es posible ejercer una presión farmacológica sobre el virus de tal grado que se impida que el virus mute y pueda escapar a la acción de los medicamentos.

Por otro lado, se potencia la investigación de fármacos que actúen sobre nuevas dianas del virus: inhibidores de la fusión, inhibidores de la integrasa, vacunas. Todo este esfuerzo está animado por la certeza de que los fármacos funcionan, los pacientes ya no se mueren y además los fármacos han mejorado la calidad de vida del paciente, aunque aún quedan aspectos que pueden mejorar.

Desgraciadamente también sabemos que hoy por hoy es imposi-

ble conseguir la erradicación, aunque nunca debe perderse la esperanza.

### INICIATIVAS DE APOYO AL TERCER MUNDO

Por lo que respecta al compromiso de Abbott Laboratories en la lucha contra el SIDA, las acciones e iniciativas se han venido desarrollando tanto en el campo de la farmacología, ya descrito, como en el del diagnóstico y la nutrición. En diagnóstico se siguen introduciendo nuevos productos (test de carga viral y de resistencias genotípicas, autoanalizadores tanto para VIH como para VHC). En nutrición se cuenta con un alimento líquido (ProSure®), para pacientes que sufren pérdidas importantes de peso (caquexia).

En el terreno de la cooperación filantrópica con el Tercer Mundo hay que destacar tres programas en marcha: "Step Forward for the World's Children", programa de ayuda a huérfanos de víctimas del Sida, en varios países de África, en India y en Rumanía; "Abbott Access", para suministro a precio de coste de pruebas rápidas de detección de VIH, así como de Ritonavir y Lopinavir en 68 países actualmente; y "Prevention of Mother to Child Transmisión", programa conjunto con Boehringer Ingelheim, compañía que comercializa la Nevirapina, y que consiste en realizar las pruebas de Abbott a las mujeres embarazadas para conocer si están infectadas, y en caso afirmativo administrar la Nevirapina en el momento anterior al parto, lo que parece reducir en gran medida el riesgo de transmisión vertical.

RESUMEN DE LA INTERVENCIÓN  
DE M<sup>a</sup> JESÚS PÉREZ

**El año 1996 marca una decisiva inflexión en la lucha contra el VIH y se abre paso la idea de que es posible cambiar el curso natural de la infección**



# El VIH produce diariamente entre 1.000 y 10.000 millones de viriones



EL DR. ANGEL BURGOS, GERENTE MÉDICO MARKETING DE LA UNIDAD DE VIROLOGÍA DE ABBOTT, ENUMERÓ Y DESCRIBIÓ LOS DIFERENTES ESTUDIOS CLÍNICOS QUE SE REALIZAN COMO CONDICIÓN PREVIA PARA LA APROBACIÓN DE LOS FÁRMACOS, HIZO UN REPASO DESCRIPTIVO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH DESDE EL ÁNGULO CIENTÍFICO-MÉDICO Y COMENTÓ LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN LA ACTUALIDAD.

Se calcula que en un solo día se producen en el cuerpo humano infectado entre mil y diez mil millones de viriones.

Una vez establecida la infección, el organismo es capaz de responder ante el virus con la producción de anticuerpos que intentan neutralizarlo. A medida que se producen estos anticuerpos, la carga viral va disminuyendo. Pero confor-

me continúa la producción de viriones, llega un momento en que el sistema inmunológico es incapaz de soportar el efecto patógeno del virus, los linfocitos caen, la carga viral aumenta drásticamente y se abre la puerta a las enfermedades oportunistas. En muchos casos la situación conduce al fallecimiento.

## ANTIRRETROVIRALES

En la actualidad se dispone de los siguientes fármacos antirretrovirales:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa.
  - ✦ Análogos de nucleósidos: AZT, 3TC, ddI, ddC, d4T, Abacavir.
  - ✦ Análogos de nucleótidos: Tenofovir.
  - ✦ No nucleósidos: Nevirapina, Delavirdina, Efavirenz.
  - ✦ Estos fármacos actúan ya dentro de la célula tratando de impedir la transformación del ARN viral en ADN, para que el virus no pueda integrarse en el genoma del linfocito T4.
- Inhibidores de la proteasa.
  - ✦ Ritonavir, Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir.

- ✦ Bloquean la enzima encargada de cortar las grandes cadenas de proteínas destinadas a ensamblarse en el núcleo del virus, que posteriormente saldrá por gemación.
- Hidroxiurea.
- ✦ Comenzó a utilizarse años atrás, pero actualmente está en desuso.
- Nuevos fármacos en desarrollo: FTC, dOTC, DAPD (análogos de nucleósidos), Emivirina, Capravirina, DMP/D963, TMC-120 (no nucleósidos), Atazanavir, Tipranavir, Mazenavir, L-756,423.
- Simultáneamente, se está investigando en fármacos que actúen sobre dianas diferentes:
  - ✦ Inhibidores de la fusión: Enfuvirtide, T-1249, PRO 542, FP-21399. Bloquean la fusión del virus con la membrana del linfocito T4.
  - ✦ Inhibidores de la integrasa: Zintevir, S-1360, L-708, 906, L-731,988. Diseñados para bloquear el paso del ADN transformado del virus al ADN de la célula.

**RESUMEN DE LA INTERVENCIÓN DEL DR. BURGOS**



DR. FEDERICO PULIDO (HOSPITAL 12 DE OCTUBRE):

## “En la práctica no disponemos más que de 2 ó 3 buenas opciones de TARGA para cada paciente”

EN SU EXPOSICIÓN A LOS PERIODISTAS EL DR. FEDERICO PULIDO SE CENTRÓ ESPECIALMENTE EN LAS CONSIDERACIONES Y CIRCUNSTANCIAS QUE CONCURREN A LA HORA DE DISEÑAR UN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PARA UN PACIENTE DETERMINADO, ASÍ COMO EN LA RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE.

El objetivo del tratamiento antirretroviral no es únicamente que la carga viral sea indetectable, sino que las personas dejen de morir, que tengan menos enfermedad por VIH, y que la calidad de vida se mantenga en aquellos que la tienen aceptable, y mejore en los que la tienen muy mala.

Los pacientes de VIH mueren o enferman porque el virus ataca a su sistema inmunológico. Por tanto, el objetivo inicial será evitar que el sistema inmunológico se destruya. Y en aquellos que ya lo tienen destruido, habrá que compensar el daño para que el sistema inmune pueda volver a defenderles. Simultáneamente, habrá que intentar atajar al virus, controlar su replicación lo más intensamente posible y durante el mayor tiempo.

A finales de 1995 Europa registraba una mortalidad por SIDA de alrededor de un 20-25% de los pacientes al año. Tras la introducción de los inhibidores de proteasa y los tratamientos combinados, en el año 97 el porcentaje de mortalidad se reduce por debajo del 5%.



**“Es fundamental asegurar la durabilidad de las combinaciones de tratamiento seleccionadas; una combinación duradera debe ser : potente, sencilla y tolerable”**

Al mismo tiempo se observa un drástico descenso de las enfermedades oportunistas y una recuperación del sistema inmunológico, cuantificada en un incremento medio de 400 células, tanto en los pacientes que empezaban con las defensas muy deterioradas como en los que empezaban con defensas más normales.

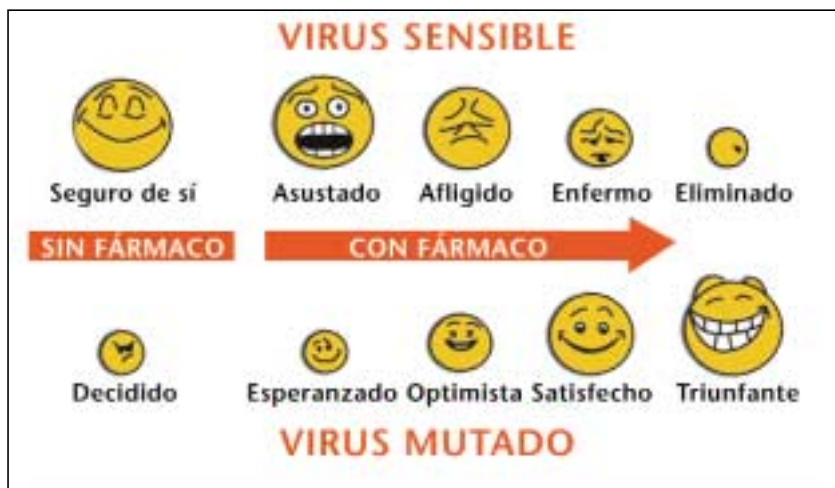
El control de la carga viral es el principal marcador de la evolución de la enfermedad.

### ¿DÓNDE ESTAMOS?

La disponibilidad de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha cambiado radicalmente el pronóstico de las personas que viven con VIH/SIDA. Sin embargo, la imposibilidad de erradicar el VIH del organismo obliga a realizar el tratamiento de por vida. Aunque existe un número creciente de fármacos antirretrovirales, la necesidad de combinarlos, la existencia de incompatibilidades entre ellos y la aparición de resistencia cruzada entre fármacos de una misma familia, hacen que en la práctica no dispongamos más que de 2 ó 3 buenas opciones de TARGA para cada paciente.

En este contexto es fundamental asegurar la durabilidad de las combinaciones de tratamiento seleccionadas. Una combinación duradera debería ser : potente, sencilla y tolerable.

El concepto de durabilidad puede ser enfocado como una ecuación en que participan tres factores: el virus, el fármaco y el paciente.



### BARRERA GENÉTICA FRENTE A VIRUS MUTANTE

En lo que respecta al virus, un aspecto fundamental es lo que se llama barrera genética. Aunque los virus dentro de un paciente sean VIH-1, todos presentan pequeñas variantes, las cuasiespecies. En ellas hay un virus predominante, que está más preparado para replicar y hacerse el dueño del organismo. Pero hay otros que aguardan su oportunidad. Cuando se administran los fármacos, el primer virus que cae, el que peor los resiste, es justamente ese virus "salvaje". Pero ocurre que hay otros virus que por naturaleza tenían alguna mutación que los hacen resistentes a los fármacos. Ello obliga a utilizar en principio tratamientos triples, porque es más difícil que el virus sea resistente a todos ellos.

El nuevo concepto denominado barrera genética está representado por una escalera. Cada mutación del virus es un escalón hacia arriba, que lo hace más resistente. La resistencia se mide por la cantidad de fármaco que necesitamos para inhibirlo. Un virus será sensible a un fármaco cuando el nivel más bajo de concentración de este fármaco en la sangre esté por encima de la cantidad necesaria para inhibir al virus.

Cuando éste va ascendiendo en la escalera llega un momento en que la cantidad de fármaco que se necesita es superior a la cantidad de fármaco real administrado. Esto quiere decir que no estamos inhibiendo al virus, que se ha hecho resistente. Frente a los inhibidores de proteasa clásicos: Indinavir, Ritonavir, Saquinavir y Nelfinavir, con dos o tres mutaciones el virus era capaz de adquirir resistencia.

El panorama ha variado con la aparición de un nuevo tipo de fármaco, segunda generación de los IP, como es Lopinavir+Ritonavir (Kaletra). Se ha demostrado que bajas dosis de Ritonavir añadidas a Lopinavir aumentan mucho los niveles de éste. De tal modo, el virus tiene por delante muchos escalones (mutaciones) antes de que sea precisa más cantidad de fármaco para contenerle.

Este nuevo concepto que llamamos barrera genética se ha visto plasmado en la experiencia clínica. Así vemos, en el caso de Kaletra, que cuando el fármaco se enfrenta a un virus que presenta entre 0 y 5 mutaciones, prácticamente todos los pacientes responden clínicamente; si tiene 6 ó 7, la mayoría sigue respondiendo todavía. Mientras que ninguno de los antirretrovirales previos sería capaz de funcionar frente a 7 mutaciones.

**En las cuasiespecies del VIH hay un virus predominante, que está más preparado para replicar y hacerse el dueño del organismo**

### FÁRMACO Y COCIENTE DE INHIBICIÓN

El segundo factor a considerar es el fármaco. Recientemente ha sido acuñado el concepto de "cociente de inhibición" (IQ). Los niveles de fármaco en la sangre nunca son estables. Hay que conseguir que cuando se administra la siguiente dosis, el fármaco aún no haya descendido a concentraciones insuficientes. Esto es algo que sucede muchas veces porque el paciente olvida la medicación o se la toma unas horas más tarde de lo debido, con lo que las concentraciones de algunos fármacos llegan a situarse por debajo de niveles capaces de frenar el virus y así le dan opciones para que replique y mute hacia cepas resistentes.

Hay dos formas de evitarlo. La primera es disponer de fármacos más potentes. De este modo harán falta pequeñas cantidades en la sangre para frenar bien al virus. La segunda consiste en aumentar los niveles del fármaco, pero ello conlleva posible riesgo de toxicidad. Una tercera vía es utilizar fármacos potentes y a la vez conseguir aumentar no los niveles en general sino los mínimos, de forma que el fármaco permanezca en plasma de una manera más estable: un nivel suficiente de concentración valde para evitar la replicación y la resistencia, y unos niveles máximos no excesivos para no entrar en la zona de toxicidad. El cociente inhibitorio expresa la diferencia entre la con-



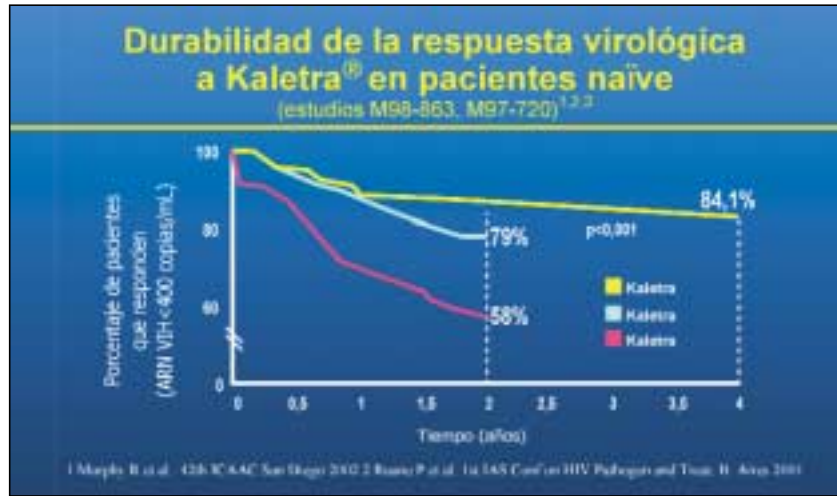


concentración mínima y la concentración necesaria para frenar al virus.

El IQ ha sido hasta ahora el principal talón de Aquiles de los inhibidores de proteasa. Con Kaletra, la utilización de Lopinavir potenciado con Ritonavir determina que los niveles mínimos suban mucho, hasta 75 veces de diferencia. De este modo, se consigue en primer lugar que, al estar bien frenado, el virus tenga mayor dificultad para hacer mutaciones; y, por otra parte, necesitará muchas para conseguir sobrepasar el nivel valle.

### EL DECISIVO FACTOR DEL PACIENTE

El paciente es el tercer factor de la ecuación de durabilidad y no el menos importante. De su adhesión a la terapia depende el éxito o el fracaso. El "margen de perdón" es un concepto surgido a la luz del comportamiento del paciente hacia su terapia. Hay fármacos muy rígidos, que no "perdonan" ningún fallo. En cambio, otros ofrecen un estimable margen de perdón. Es el caso de Lopinavir-Ritonavir. Administrado cada 12 horas, sus niveles mínimos en sangre son muy superiores a los necesarios para inhibir al virus. Pero incluso tales concentraciones mínimas siguen estando muy por encima



de los niveles necesarios hasta las 24 horas. Esto significa que si el paciente se despista o se retrasa en una toma probablemente no va a tener importancia.

El cumplimiento terapéutico está estrechamente ligado a la tolerancia a los fármacos. En este terreno no todos los tratamientos son iguales, ni todos los pacientes toleran igual. Los efectos adversos alteran la durabilidad de los tratamientos. Pueden ser de menor entidad, pero afectando a la calidad de vida del paciente: diarrea, vómitos, cefalea... Hay otros efectos adversos más

serios, como alteraciones del sistema nervioso central, pesadillas, mareos, cálculos renales; en algunos casos pueden presentar toxicidad para el hígado. Todo esto obliga al clínico a hacer equilibrios para diseñar el tratamiento más adecuado para cada paciente.

### EL PARADIGMA DE KALETRA

El estudiado ejemplo de Kaletra se presenta como un logro en el aspecto de la durabilidad, condición básica del tratamiento antirretroviral para conseguir que realmente la enfermedad sea crónica. Las características de Kaletra le convierten en el fármaco más preparado para conseguir durabilidad:

- Es potente y activo frente a virus con elevado número de mutaciones de resistencia.
- Posee concentraciones sanguíneas muy superiores a las necesarias para inhibir la replicación viral, lo que dificulta la aparición de resistencias.
- Permite flexibilidad en los horarios y se tolera bien.

En definitiva, los resultados clínicos confirman una durabilidad superior a la de los inhibidores de proteasa "clásicos".

(RESUMEN DE LA INTERVENCIÓN DEL DR. PULIDO)

### Estudio VIHVR+: aumentar la durabilidad

Para conocer la duración de las sucesivas pautas de tratamiento antirretroviral -según refirió el Dr. Pulido- se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico en 10 hospitales españoles: La Paz (Madrid), Virgen de la Victoria (Málaga), Xeral Cies (Vigo), La Fe (Valencia), Basurto (Bilbao), Ramón y Cajal (Madrid), Clínic (Barcelona), 12 de Octubre (Madrid), Móstoles (Madrid) y Carlos III (Madrid). El ensayo ha estudiado una muestra de 401 pacientes que iniciaron su primer tratamiento antirretroviral entre enero de 1997 y abril de 2000 (antes de la introducción de Kaletra).

Los resultados, publicados en "Medicina Clínica" (nº 19, 2002), indican que la duración de las sucesivas líneas de tratamiento antirretroviral va disminuyendo progresivamente: 560, 360, 330 y 202 días, para las pautas primera, segunda, tercera y cuarta, respectivamente. La intolerancia y los efectos adversos fueron las principales causas de modificación del tratamiento.

A la vista de estos resultados, según el Dr. Pulido, pone de relieve "la necesidad de más antirretrovirales, mejorar los que tenemos en sus características de potencia, sencillez y tolerancia, y hace falta utilizarlos mejor".

# Resistencia: la mejor forma de luchar contra ella es evitarla

La resistencia es el peor efecto adverso de la terapia antirretroviral. "La mejor forma de luchar contra ella es evitarla." Tal es el lema que presidió el simposio sobre resistencias, organizado por Abbott Laboratories, que tuvo lugar el 5 de marzo pasado en Madrid, con la participación un centenar de especialistas en VIH y la intervención de los Dres. Bonaventura Clotet (que actuó como moderador), Nick Hellman, Dale Kempf y Esteban Ribera.

De las distintas ponencias y el coloquio posterior se dedujeron las siguientes conclusiones:

- Los tests de resistencia fenotípica y genotípica deberían ser usados para conseguir un óptimo manejo del paciente, después de fracaso terapéutico, durante el embarazo y en pacientes recientemente infectados.
- La peculiar farmacocinética de Kaletra (LPV/r) le permite

mantener elevados niveles en plasma y, al mismo tiempo, pasar rápidamente por la zona de presión selectiva del virus y desaparecer cuando, en un momento dado, el fármaco deja de ser tomado por el paciente.

- En la actualidad se abren buenas perspectivas de simplificación terapéutica a través de ensayos de ahorro de ITIAN, como el que aborda el estudio NEKA (Nevirapina+Kaletra), que está demostrando una buena respuesta, escasa proporción de abandonos, con efectos adversos de escasa relevancia y una mejora notable de la toxicidad mitocondrial.
- Se ha frenado el descenso del uso de IP, que determinó la aparición de los No Nucleósidos, e incluso ha aumentado el número de pacientes tratados los últimos semestres, siendo Kaletra actualmente el IP más utilizado.



## Test de resistencia para optimizar la terapia antirretroviral

DR. NICK HELLMAN

VICEPRESIDENTE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA, VIROLOGIC, EE.UU.

Los tests de resistencia del VIH a los fármacos se han convertido en una eficaz herramienta para guiar las decisiones clínicas, según explicó el Dr. Hellman en su ponencia.

En la actualidad los índices de resistencia farmacológica y los patrones de resistencia específica no están generalmente definidos con claridad. Estos índices pueden variar según los regímenes de tratamiento, el historial clínico, el estadio de la enfermedad y

el método de cálculo utilizado. **Sin embargo, puede afirmarse que, en general, los índices son más elevados en pacientes pretratados que en "naïve" y asimismo lo son cuando se utilizan regímenes menos potentes.**

Tras una minuciosa descripción de los tipos de discordancia fenotipo-genotipo y de las mutaciones que caracterizan la actividad del VIH frente a distintos fármacos y combinaciones, el ponente estable-

ció las siguientes conclusiones:

- Los tests de de resistencia fenotípica y genotípica deberían ser usados para conseguir un óptimo manejo del paciente, después de fracaso terapéutico, durante el embarazo y en pacientes recientemente infectados.
- Las correlaciones genotipo/fenotipo son complejas debido al escaso conocimiento de las interacciones entre mutaciones.



# ¿Se puede prevenir la resistencia?

**DR. DALE KEMPF**  
I+D ANTIVIRALES, ABBOTT PARK, EE.UU.

La posibilidad de prevenir la resistencia del VIH y las condiciones para tratar de conseguirlo fueron analizadas por el Dr. Kempf en su intervención, que utilizó como escenario para ello el estudio comparativo 863 entre Kaletra y Nelfinavir (326 y 327 pacientes, respectivamente).

De acuerdo con el análisis de Kaplan Meier, la incidencia de resistencia a cada componente del régimen (IP, 3TC y d4T) fue significativamente inferior en los tratados con Kaletra que en los tratados con Nelfinavir, pese a que los ITIAN eran idénticos en los dos brazos de este estudio comparativo aleatorio.

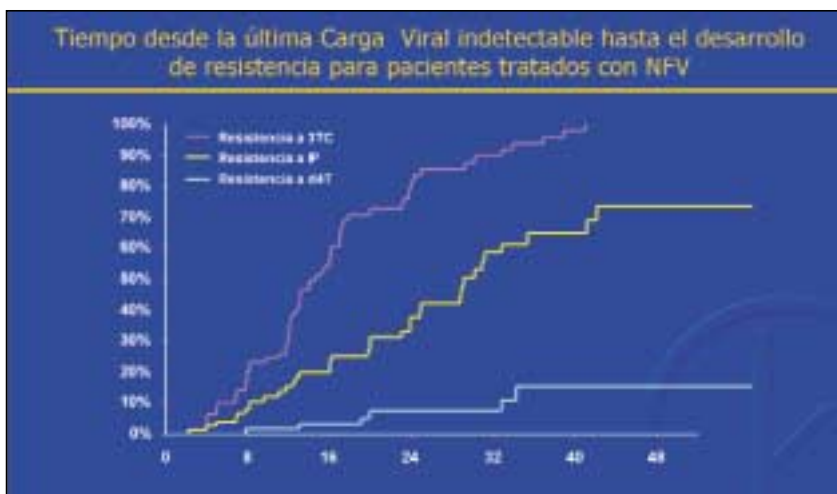
Durante los periodos de carga viral detectable el análisis de las tasas de resistencia indicó lo siguiente:

La resistencia a 3TC y NFV se

observó frecuentemente en el primer genotipo disponible.

- La replicación viral persistente en la terapia NFV/d4T/3TC se asoció a alto riesgo de resistencia a 3TC y NFV.

- La replicación viral persistente en el caso de la combinación LPV/r + d4T/3TC se asoció a moderado riesgo de resistencia a 3TC, pero a bajo riesgo de resistencia a LPV o a d4T.

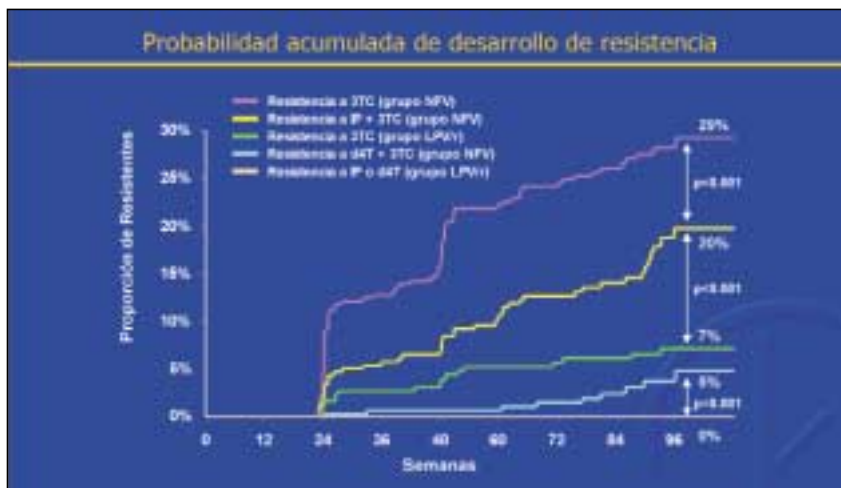


**Las mutaciones secundarias frente al IP emergieron más rápidamente en los pacientes tratados con Nelfinavir que en los tratados con LPV/r**

**RESUMEN**

Alto Riesgo	3TC (grupo NFV) > Resistencia a IP (grupo NFV)
Riesgo Moderado	3TC (grupo Kaletra) ~ d4T (grupo NFV)
Bajo Riesgo	Resistencia a d4T/Resistencia a IP (grupo Kaletra)





**En los pacientes tratados con LPV/r no aparecieron nuevas mutaciones/polimorfismos que presentasen algún efecto perceptible sobre la sensibilidad fenotípica a LPV**

### ELEVADOS NIVELES EN PLASMA

La fortaleza de Kaletra frente a la resistencia del VIH se explica por sus elevados niveles en plasma, que permanecen por encima de la zona de presión selectiva del virus. La farmacocinética de Lopinavir, apoyada en el efecto potenciador de Ritonavir, proporciona elevados y persistentes niveles en plasma. Pero, al mismo tiempo, cuando Ritonavir no

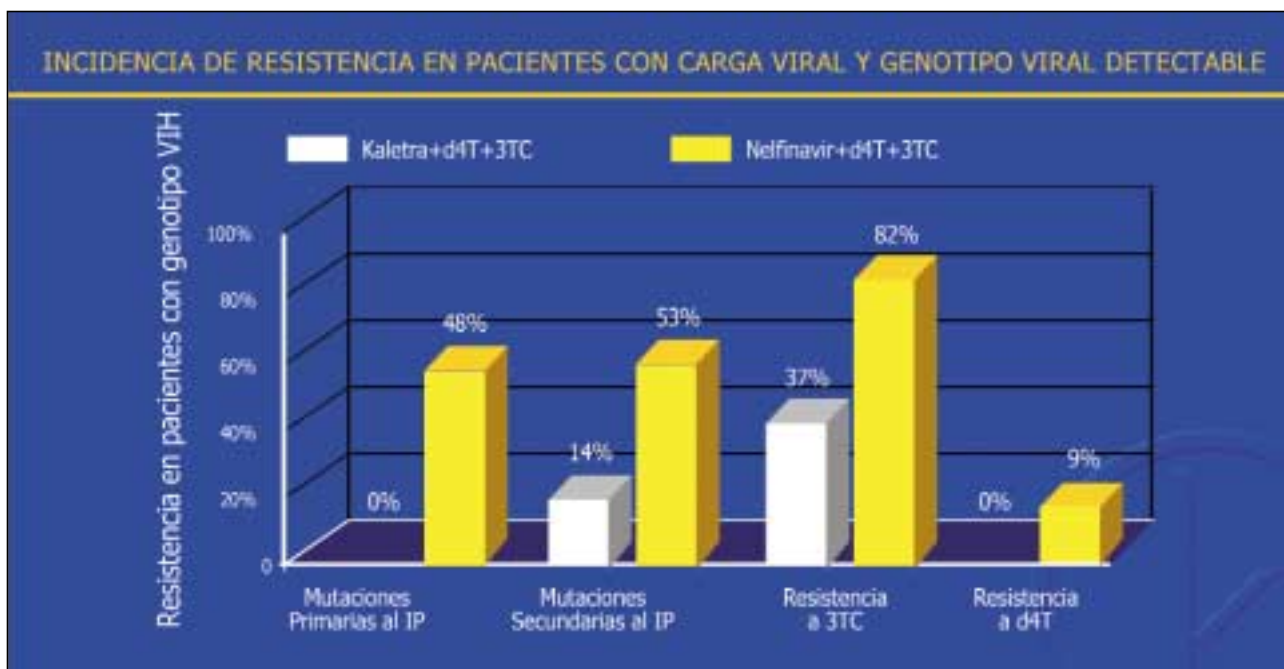
está presente, Lopinavir "cae en picado" y pasa rápidamente a través de la zona de presión selectiva, lo que priva al virus del tiempo necesario para desarrollar resistencia frente al fármaco.

### ESTUDIO 863: KALETRA Y NELFINAVIR

Las conclusiones del Dr. Kempf, relativas al estudio comparativo 863

entre Kaletra y Nelfinavir son las siguientes:

- Las mutaciones secundarias frente al IP emergieron más rápidamente en los pacientes tratados con LPV/r que en los tratados con LPV/r.
- En los pacientes tratados con LPV/r no aparecieron nuevas mutaciones/polimorfismos que presentasen algún efecto perceptible sobre la sensibilidad fenotípica a LPV.





## Experiencias en rescate, "naïve" y simplificación

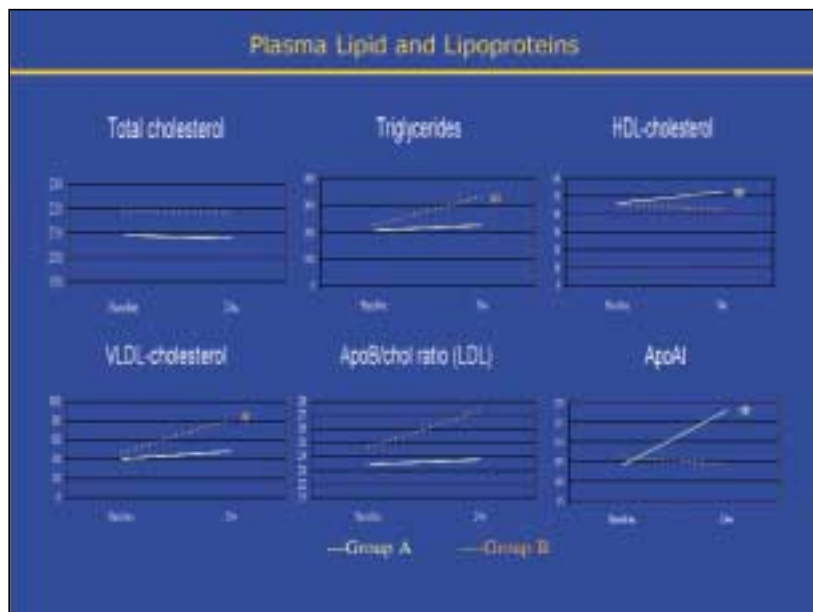
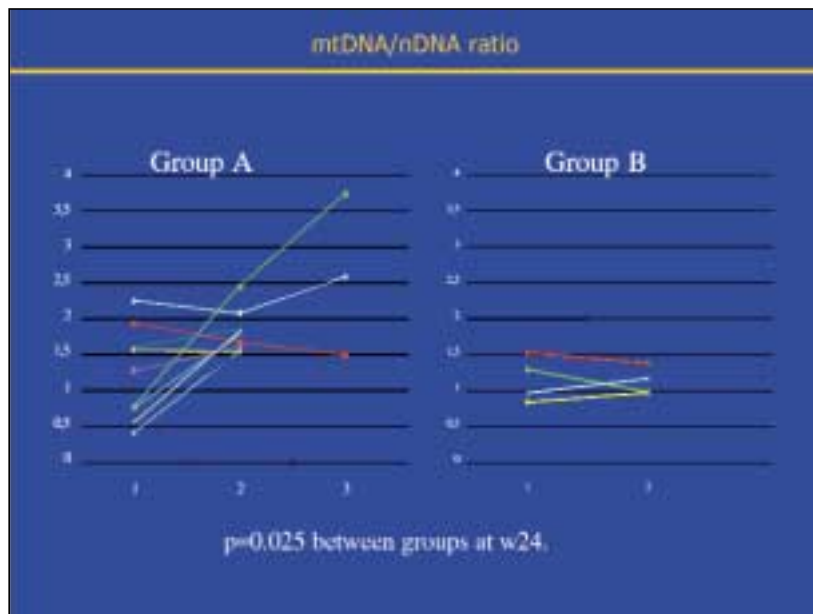
**DR. BONAVENTURA CLOTET**  
HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL, BADALONA

El Dr. Clotet ofreció los resultados referentes a los tratamientos con Kaletra en la Unidad de VIH de su hospital. Los pacientes incluidos en el programa de acceso expandido que cambiaron a Kaletra por intolerancia a su anterior régimen, sin presentar fracaso virológico, mantuvieron la supresión viral a las 24 semanas en un 90%. Los pacientes con fracaso virológico al régimen anterior consiguieron carga viral indetectable (<80 copias) en un 45% tras 24 semanas de iniciar Kaletra.

Por otra parte, en pacientes con fracaso a más de cuatro regímenes distintos, el 41% presentaba una carga viral inferior a 400 copias/ml, "lo cual no está nada mal en este contexto", y además tres cuartas partes presentaban recuentos superiores a 250 CD4, "lo que a nivel clínico tiene también un gran significado".

"Pero además -comentó el Dr. Clotet-, de introducirse en nuestro arsenal terapéutico como fármaco de rescate, creo que indudablemente tiene una gran aplicación tanto en terapia de "naïve" como de simplificación sin análogos de nucleósidos."

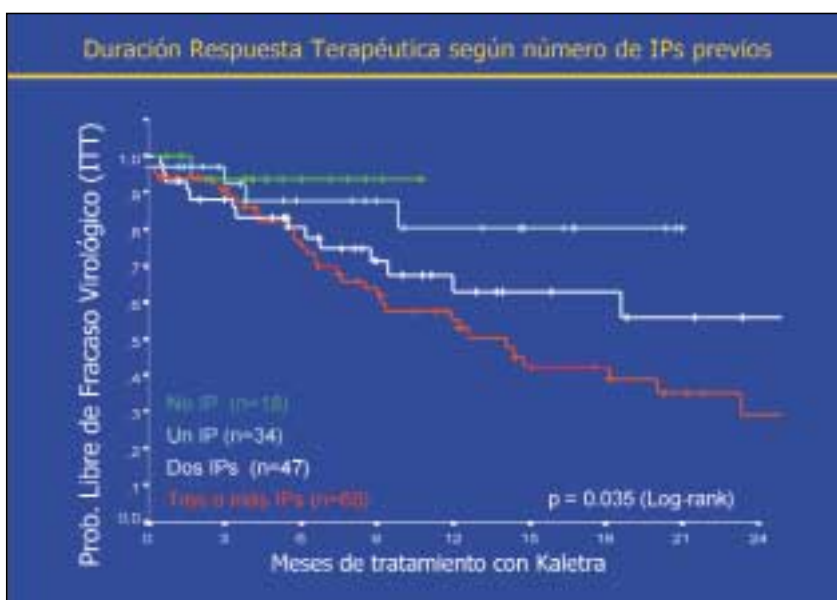
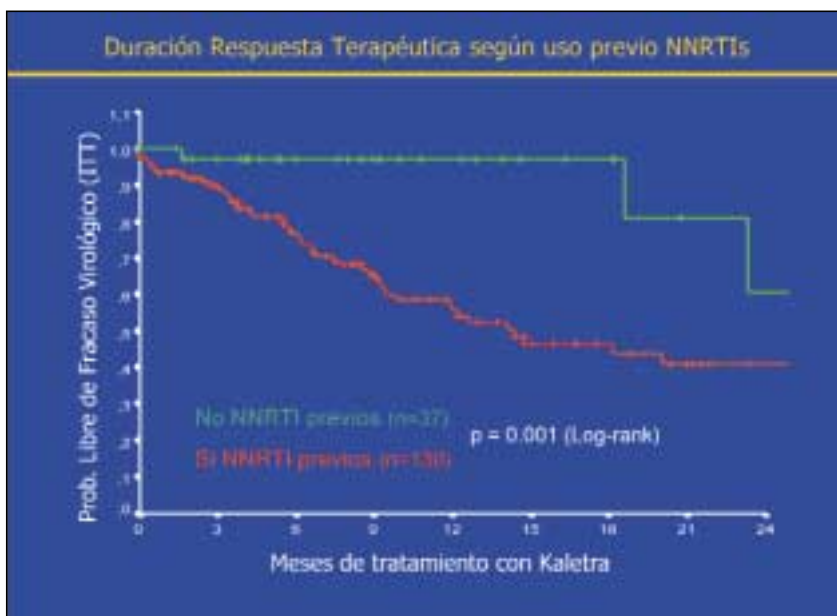
Ilustrando este aspecto de estrategia de simplificación, en su segunda presentación el Dr. Clotet describió el estudio NEKA (Nevirapina+Kaletra). Los resultados muestran ausencia de fracasos virológicos, escasa proporción de abandonos, buena tolerancia y una mejora notable de la toxicidad mitocondrial y del perfil lipídico. Asimismo, merece ser destacado el incremento de CD4, traducido en >200 células desde el nivel basal, "lo cual no es esperable con ningún otro régimen terapéutico".



# Kaletra: de la investigación a la realidad



**DR. ESTEBAN RIBERA**  
HOSPITAL VALL D'HEBRÓN, BARCELONA



"El descenso progresivo del uso de IP, iniciado con la aparición de los No Nucleósidos, se ha frenado e incluso ha aumentado el número de pacientes tratados con IP los últimos semestres. Kaletra es actualmente el IP más utilizado en el Hospital Vall d'Hebrón." Esta es la conclusión más destacada de las que ofreció el Dr. Esteban Ribera como colofón a su ponencia.

El especialista expuso la experiencia de su centro con pacientes tratados con Kaletra, experiencia que pone de relieve la eficacia del inhibidor de nueva generación, en este caso en pacientes con amplio historial terapéutico.

El resto de las conclusiones de la ponencia revelan que:

- Kaletra ha sido un fármaco muy eficaz, pues alrededor del 50% de los pacientes (intensamente pretratados) siguen presentando carga viral indetectable tras un periodo de tiempo prolongado (hasta 2 años), con un importante aumento de linfocitos CD4.
- Factores de buen pronóstico son: poca experiencia previa con ARV (ninguna o una pauta de TARGA, ninguno o un IP, no nucleósidos), no más de 5 mutaciones a IP, cociente de inhibición elevado.
- Tras fracaso virológico prolongado los pacientes en tratamiento con Kaletra + Saquinavir + ITIAN presentan: moderado aumento de mutaciones a IPs, ligero incremento de resistencia a IPs, ligero incremento de resistencia a ITIAN.



DR. DALE KEMPF

*“La resistencia no es algo necesariamente inevitable”*



Para el Dr. Dale Kempf, experto de reconocido prestigio internacional en este campo, “la resistencia es algo que no tiene por qué ocurrir, no es algo necesariamente inevitable”. El conocimiento, cada vez más amplio, sobre la probabilidad de desarrollo de resistencia en el uso de diversos regímenes, está potenciando la capacidad de los clínicos para poder manejar los fármacos en diferentes situaciones con la mirada puesta en prevenir el desarrollo de resistencias. “Porque –recuerda el Dr. Kempf- si se abre paso a virus altamente resistentes, el sistema inmune comenzará a desmoronarse y el paciente puede llegar a morir. Por eso tratamos de analizar cuál es el riesgo de desarrollo de resistencia a largo plazo, del mismo modo que procuramos establecer el riesgo a largo plazo de la elevación de lípidos u otros parámetros.”

-¿Sería ésta una de las mejores medidas para optimizar el comienzo de la terapia?

-En efecto. Hoy es muy evidente que en función del régimen con que se

inicie el tratamiento, la posibilidad de desarrollar resistencias va a ser más o menos alta o evitable.

**UN ESTUDIO PARADIGMÁTICO**

-¿Qué hay de nuevo, en términos generales, en el terreno de las resistencias del VIH frente a la terapia antirretroviral?

-Nuestros estudios, en su parte más actual, han analizado la probabilidad de aparición de resistencias. Cuando un paciente comienza una terapia antirretroviral específica, existe riesgo de que se presente resistencia en el transcurso del tiempo. Uno de nuestros trabajos ha abordado el análisis del riesgo al cabo de dos años. Los pacientes estaban tomando tres fárma-

cos y el ensayo se centró en el desarrollo de resistencia para cada uno de ellos. Este estudio comparaba dos regímenes diferentes: por un lado, Kaletra más los análogos de nucleósidos 3TC y d4T; y, por otro, el también inhibidor de proteasa Nelfinavir junto con los mismos análogos. Lo que encontramos fue que, si observamos la situación al cabo de dos años, la posibilidad de desarrollo de resistencia por parte de Nelfinavir es de en torno al 20 por ciento. Para 3TC, en combinación con Nelfinavir, es del 30 por ciento. Entretanto, en el caso de los que tomaron Kaletra, la resistencia fue del 0 por ciento a Lopinavir y la probabilidad de resistencia de 3TC, en su combinación con Kaletra, fue también significativamente menor, alrededor del 7 por ciento.

**MENOR ADHESIÓN = MAYOR RESISTENCIA**

-Los niveles subóptimos de fármaco son considerados factor de aceleración de nuevos virus resistentes y, potencialmente, de resistencia cruzada. ¿Cómo podría evaluarse la relación entre la falta de adhesión al tratamiento y la aparición de resistencia?

*“En función del régimen de inicio, la posibilidad de desarrollar resistencias será más o menos alta”*

-En efecto, ya desde los primeros estudios sobre resistencia se observó que aquellos pacientes que tenían niveles más bajos de fármaco, desarrollaban resistencia más rápidamente. Esta fue una de las razones que, a la hora de desarrollar Kaletra, nos indicaron que debíamos conseguir mantener niveles farmacológicos muy altos, de modo que la resistencia se viese frenada en comparación con lo que ocurría en otros regímenes terapéuticos. Pero está claro que el desarrollo de resistencia depende no sólo de los niveles medios del fármaco en un paciente determinado, sino de la fidelidad al tratamiento. De modo que si el paciente comienza a olvidar dosis o a tomarse "vacaciones terapéuticas", el virus puede comenzar a replicar y es entonces cuando la resistencia tiende a aparecer. Distintos estudios coinciden en resaltar la relación entre una menor adherencia y una mayor presencia de resistencias.

### LA AUSENCIA DE RESISTENCIAS A KALETRA

-Ustedes han estudiado los mecanismos teóricos que dan como resultado la ausencia de resistencia a Kaletra en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales. ¿Cómo se describen, en síntesis, estos mecanismos?

## "El desarrollo de resistencia depende no sólo de los niveles medios del fármaco en un paciente determinado, sino de la fidelidad al tratamiento"

-Como es sabido, Kaletra es la co-formulación de dos fármacos, Lopinavir, que es el componente activo, y Ritonavir, que bloquea el metabolismo de Lopinavir. De modo que mientras Ritonavir está presente, Lopinavir se mantiene muy elevado. Pero si se pierden dosis, entonces el nivel de Ritonavir desciende mucho. Y cuando esto sucede, Lopinavir comienza a caer, pero lo hace muy rápidamente, por la ausencia de Ritonavir en la combinación. En consecuencia, mientras el nivel de Lopinavir se mantiene en sus niveles habituales, muy elevados, no hay lugar a resistencia; y cuando desciende por falta de nueva dosis, lo hace tan rápidamente que no deja tiempo para el desarrollo de mutaciones resistentes. Este peculiar perfil farmacocinético de Kaletra explica esa

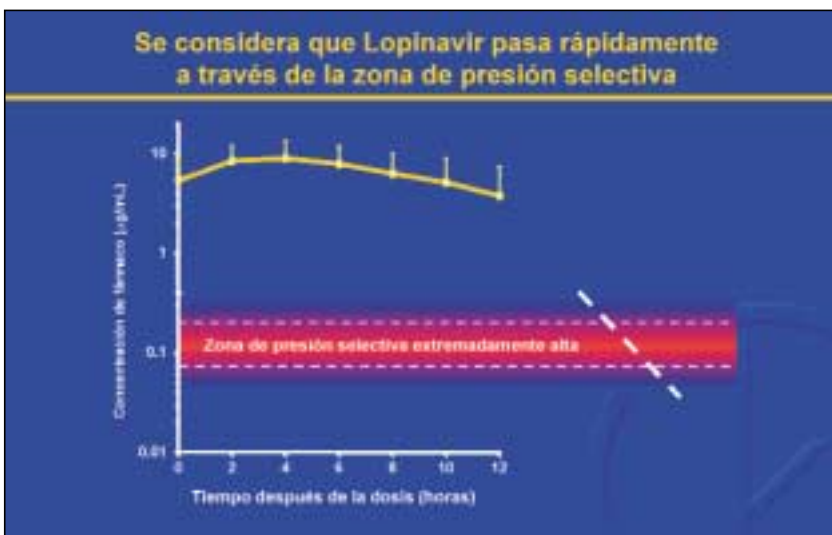
ausencia de resistencias constatada en los pacientes "naïve".

-Esta ausencia de resistencias constituye un récord en la clínica del VIH/SIDA. ¿Cuál es la situación a día de hoy y cómo la valora usted?

-La realidad es que en ninguno de los ensayos llevados a cabo hasta el momento en pacientes "naïve" a antirretrovirales se ha observado resistencia alguna a Kaletra. La observación se ha centrado en unos 500 pacientes de diversos estudios. Esto no significa que tal resistencia no vaya a producirse en algún momento. Pero lo que esto significa es que estamos ante un acontecimiento singular. Y que en la clínica se traduce en que si un paciente comienza su tratamiento con Kaletra, incluso aunque su adherencia no sea perfecta, va a ser muy difícil que desarrolle resistencia, lo que le va a conceder más oportunidades.

-Los tests de resistencia están siendo incorporados a la práctica clínica. ¿Significan realmente una herramienta útil, en lo que respecta a los resultados clínicos?

-Entiendo que sí lo son. Así lo muestran diversos estudios. Cuando tratamos a un paciente que ha fracasado ya a otro régimen, el test de resistencia puede ser valioso para decidir tanto qué nuevo fármaco incorporar como, especialmente, qué fármacos evitar.



## El peculiar perfil farmacocinético de Kaletra explica la ausencia de resistencias en los pacientes "naïve"

MEJOR RESPUESTA VIROLÓGICA PARA LPV/r QUE PARA FAPV/r EN EL ESTUDIO CONTEXT

# Kaletra: novedades hasta el CROI

Los datos actualizados de Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) fueron presentados en la 10ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (Boston, febrero de 2003), en los distintos aspectos de su aplicación a la clínica del VIH/SIDA.

Dejesus y cols. (abstract nº 178) presentaron resultados preliminares, a 24 semanas, del estudio CONTEXT. Se trata de un estudio abierto, aleatorizado, que trata de demostrar la no-inferioridad de Fos-Amprenavir (FAPV) asociado con Ritonavir y administrado una (1.400/200 mg QD) o dos veces al día (700/100 mg BID) frente a Lopinavir/r (LPV/r) administrado dos veces al día (400/100 mg BID). Tras 24 semanas de tratamiento, se constató una reducción de la carga viral media de 1,46, 1,48 y 1,63 log<sub>10</sub> en los grupos FAPV/r QD, FAPV/r BID y LPV/r BID, respectivamente; mientras que el porcentaje de pacientes con carga viral inferior a 50 copias de ARN-VIH/ml fue de 40%, 42% y 48%, respectivamente. Aunque los resultados en los pacientes tratados con FAPV fueron sensiblemente inferiores a los obtenidos en pacientes tratados con LPV/r, se mantuvieron los criterios de no-inferioridad de APV establecidos en el protocolo. Se debe esperar al final del estudio para comprobar si estos criterios se mantienen a las 48 semanas. En lo que al apartado de seguridad se refiere, todos los fármacos del estudio fueron, en general, muy bien tolerados, no encontrándose diferencias entre grupos de tratamiento.

En el contexto del estudio M97-720 (Kaletra/d4T/3TC en 100 pacientes "naïve"), un trabajo de M. King, L. Perrin, S. Yerly, K. Real et al. demuestra que el hecho de no alcanzar el nivel de  $\leq 3$  copias/ml a la semana 72

no se asocia con pérdida de respuesta virológica al cabo de 4 años de terapia basada en LVP/r. Las observaciones al cabo de estas 204 semanas indican para esta terapia respuestas virológica e inmunológica sostenidas:  $<400$  copias/ml en el 71%,  $<50$  copias/ml en el 70%, y un incremento medio de



440 CD4/mm<sup>3</sup>. El recuento basal de ARN-VIH y de CD4 no afectó a las respuestas virológica e inmunológica.

**Una experiencia clínica de inicio con Kaletra en monoterapia ha sido llevada a cabo por el grupo de G. Pieron, J. Mieras, C. Kantor, D. Bulgin et al. en un estudio piloto. Las conclusiones señalan que la monoterapia con Kaletra a 8 semanas de tratamiento fue eficaz y bien tolerada en pacientes intolerantes a ITIs y el 80% (12/15) de los pacientes en monoterapia con Kaletra consiguieron  $<50$  copias/ml de ARN-VIH.**

## SIN RESISTENCIA PRIMARIA AL IP

En el terreno de las resistencias, un estudio desarrollado por D. Kempf, M. King, E. Bauer, J. Moseley et al. sobre la base del ensayo M98-863 (comparativo de LPV y NFV) ha analizado la incidencia y acumulación de la resistencia a IP y ITIAN en pacientes que recibían Kaletra o Nelfinavir como terapia de inicio. La incidencia de resistencia resulta

significativamente más baja en los pacientes tratados con Kaletra, no observándose resistencia primaria al IP en estos pacientes. Por otra parte, los denominados estudios SOKRATES han dado pie a establecer paradigmas "probabilísticos" frente a los secuencias que han venido rigiendo hasta ahora. Estos estudios tienen como objetivo la incidencia de resistencia a Kaletra en 975 y 476 pacientes en su primer o segundo TARGA basado en IP, respectivamente. Sólo 22 pacientes en su segundo TARGA presentaron resistencia a Lopinavir. La elección de los regímenes se ha venido decidiendo sobre la base de preservar futuras opciones; sin embargo, la actitud "probabilística" aconseja elegir los regímenes de acuerdo con la probabilidad de evitar la resistencia a largo plazo.

Finalmente, en lo que atañe a la elevación de los lípidos, los datos que se desprenden de estudios como el español piloto NEKA (sobre simplificación con reserva de ITIANs) indican que el paso a Kaletra (3 cápsulas BID) + Nevirapina (1 cápsula BID) se muestra seguro y eficaz a las 24 semanas en pacientes pretratados. Ambos regímenes (Kaletra/NVP y Kaletra/2NRTI) mostraron algún incremento en los niveles de lípidos, pero el de Kaletra/NVP demostró mejor perfil. En líneas generales, los incrementos de lípidos se han observado en los regímenes que incluyen ITIAN; se ha conseguido mejoría en los niveles de colesterol general, LDL y triglicéridos con agentes hipolipemiantes; se precisan nuevos estudios para comprender la etiología y patogénesis de los cambios de lípidos relacionados con el VIH, así como para desarrollar mejores estrategias de manejo terapéutico.



# La **respuesta** al primer régimen terapéutico determina en alto grado la **evolución** posterior

**E**l estado de la pandemia del VIH/SIDA, en sus distintos aspectos, fue objeto de análisis en la 10ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, celebrada en Boston los días 10-14 del pasado mes de febrero. Estos son aspectos de entre los más destacados en la Conferencia:

## EPIDEMIOLOGÍA

A finales de 2002 el total de personas que vivían con SIDA era cercano a los 42 millones. En esta dramática realidad destacan tres aspectos:

- La pobreza y la desigualdad de género están actuando como cofactores.
- La epidemia está en continua expansión en la Europa del Este.
- Menos del 1% de los infectados que la necesitan reciben actualmente terapia antirretroviral.

## TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

De los estudios de cohortes en Europa y Norteamérica se deduce que la respuesta a la terapia a los 6 meses es mayor predictor de resultado clínico que los valores basales de CD4 y carga viral.

La cuestión crucial acerca del momento de inicio de terapia ha sido abordada por diversos estudios. Concretamente el de Ferrer E. y col. es un estudio de cohortes observacional prospectivo cuyos resultados indican que el inicio de terapia a partir de unos niveles de 201-349 CD4 se asoció a riesgo



mayor de progresión de enfermedad, frente a niveles >350. Esta cifra de 350 es, en efecto, actualmente el límite que la clínica se inclina a establecer como referencia para el comienzo.

La respuesta a la cuestión sobre "con qué comenzar" alude a la necesidad de escoger pautas potentes, cómodas, poco tóxicas y sin resistencias cruzadas. Sin olvidar que la respuesta al primer régimen va a determinar en alto grado la evolución posterior.

El aspecto farmacocinético de los fármacos es objeto de atención creciente en el contexto clínico. En este sentido, en el CROI se ha puesto de relieve que en la actualidad todos los IP se están administrando en combinación con dosis bajas de Ritonavir, debido a su efecto "boosting" (potenciador).

## MANEJO DEL PACIENTE

Las interrupciones programadas de tratamiento siguen siendo objeto de controversia. Por el momento, el consenso de los especialistas se orienta a limitar estas experiencias a estudios clínicos y con mucha precaución.

En el contexto de los efectos adversos, la anómala redistribución de las grasas corporales es hoy la mayor preocupación en el paciente en tratamiento antirretroviral. Diversos recursos quirúrgicos y cosméticos están siendo utilizados ya en este terreno, con buenos resultados en muchos casos, aunque con recidivas en algunos.

Otra cuestión en estudio es el riesgo cardiovascular. Los estudios al respecto son contradictorios, no se ha demostrado de manera fehaciente la relación entre el accidente vascular y la terapia AR y están involucrados otros factores de riesgo como es el tabaco.

Un estudio comparativo, doble ciego, frente a placebo entre Trizivir y Efavirenz, en tratamiento de inicio, ha sido cancelado en EE.UU. a las 32 semanas de seguimiento, debido a la diferencia de eficacia en detrimento de Trizivir. Al respecto, el Departamento de Salud norteamericano (DHHS) ha enviado una carta a los médicos de aquel país, dando cuenta de la interrupción y exponiendo los detalles más relevantes del estudio. Entre éstos figuran los siguientes:

“Pacientes *naïve* a antirretrovirales que recibieron de forma aleatorizada una combinación de Abacavir, Lamivudina y Zidovudina (ABC/3TC/ZDV, Trizivir), experimentaron fracaso virológico antes y con más frecuencia que los pacientes que recibieron cualquiera de los otros dos tratamientos evaluados en el estudio. Estos otros dos regímenes fueron: 1) una combinación de 3TC y ZDV (Combivir) más Efavirenz (EFV, Sustiva), y 2) la combinación ABC/3TC/ZDV más EFV.”

DOBLE RATIO DE FRACASO EN LOS PACIENTES CON TRIZIVIR

## Cancelado a las 32 semanas un estudio comparativo entre Trizivir y Efavirenz

“Un total de 1.147 pacientes *naïve* a antirretrovirales fueron objeto de seguimiento para observar sus cambios en la carga viral y los recuentos de CD4. Al cabo de 32 semanas, 167 pacientes experimentaron fracaso virológico: 21% en el grupo de ABC/3TC/ZDV frente al 10% en los otros dos grupos.

“Como consecuencia de estos datos, el DSMB (Departamento de Farmacovigilancia norteamericano) recomendó detener el tratamiento en la rama ABC/3TC/ZDV. A los voluntarios se les han ofrecido otras alternativas de

tratamiento. El estudio, en las ramas con Efavirenz, continuará aproximadamente dos años más.”

La circular del DHHS concluye de este modo:

El riesgo de fracaso virológico es claramente factor básico a tener en cuenta a la hora de seleccionar un régimen antirretroviral de inicio.

### Fuentes:

[http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/clinical\\_alerts.html](http://www.nlm.nih.gov/databases/alerts/clinical_alerts.html)

<http://www.niaid.nih.gov/daids/default.htm>

ESTUDIO DE F. PALELLA Y COL. EN  
“ANNALS OF INTERNAL MEDICINE”

## El inicio temprano, con recuentos entre 200 y 350 CD4, supone un claro beneficio de supervivencia

Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral con recuentos de CD4 entre 200 y 350 ven claramente reducida su tasa de mortalidad con respecto a los que retrasan más el inicio de la terapia. Esta es la conclusión más importante del estudio de Frank Palella y colaboradores, publicado

en “Annals of Internal Medicine”, Los autores concluyen asimismo que el inicio más temprano de la terapia (con recuentos entre 350 y 500 CD4) puede suponer un beneficio aún mayor en términos de supervivencia.

El estudio comparó los índices de mortalidad en pacientes infectados por VIH que iniciaron tratamiento antirretroviral, y los de otros que aplazaron la terapia presentando distintos recuentos de CD4. Los autores recuerdan que “las actuales pautas de tratamiento, que permiten el retraso de la terapia ARV hasta un nivel de CD4 en ocasiones de 350 células y, en otros casos, de 200 células, reflejan una falta de consenso sobre los beneficios de un inicio más temprano.” “Sin embargo –señala el grupo de F. Palella– “creemos que es nuestra responsabilidad sugerir que el beneficio de actuar de

esta manera está todavía por demostrar. En cambio, nuestro estudio ha mostrado un claro beneficio de iniciar la terapia tanto entre los pacientes con 200-350 CD4 como entre los que están entre 350 y 500, ya que en todos los casos adelantar la terapia supuso mayor probabilidad de alcanzar viremia indetectable.”

Los resultados del estudio demuestran que la mayor tasa de mortalidad se dio entre los pacientes que no recibieron tratamiento, con independencia del número basal de CD4.

“A pesar de las posibles limitaciones de nuestro estudio –concluyen los autores–, proporciona una gran evidencia sobre el beneficio de supervivencia cuando se adelanta la terapia en pacientes entre 200 y 350 CD4.”

### Fuente:

“Annals of Internal Medicine” 2003; 138:620-626.

“CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS DE RESIDENTES”

# La experiencia de los **MIR** en la asistencia a pacientes VIH+

Los pacientes infectados por VIH han constituido desde el punto de vista clínico una caja de sorpresas para los médicos, especialmente para los especialistas en formación. Por este motivo, hemos querido recoger la experiencia vivida por muchos médicos residentes en la asistencia clínica de estos pacientes.” Los Dres. José Antonio Iribarren Santiago Moreno y Rafael Rubio expresan de este modo, en el prólogo de la obra, el interés que para la clínica del VIH/SIDA representa la publicación del libro que han coordinado, “Concurso de Casos Clínicos de Residentes en VIH”, patrocinado por Abbott Laboratories.

Este compendio es fruto del concurso convocado por el laboratorio, cuyos premios fueron adjudicados del siguiente modo:

#### PRIMER PREMIO

**MATILDE SÁNCHEZ CONDE**

(H. GREGORIO MARAÑÓN, MADRID)

#### SEGUNDO PREMIO

**JOSÉ LUIS MATAS NAVARRO**

(H. CLÍNICO SAN CARLOS, MADRID)

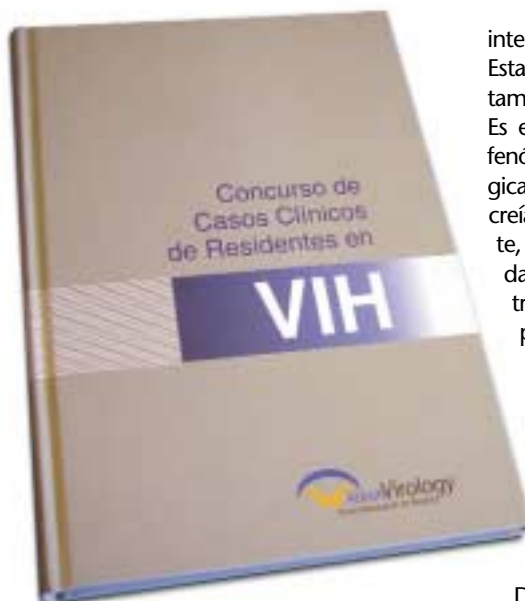
#### TERCER PREMIO

**ANTONIO RAMOS GUERRERO**

(H. VALME, SEVILLA)

El caso del primer premio lleva por título “Fiebre y lesiones cutáneas”. La Dra. Pilar Miralles, supervisora del caso, lo define como un reflejo descriptivo de lo que ha venido siendo el proceso de control del VIH/SIDA desde el cambio de monoterapia a TARGA.

En síntesis se trata de una mujer de 45 años, cuya infección por VIH, contraída por vía heterosexual, fue conocida en 1996 a raíz de una neu-



monía por *Pneumocystis carinii*. Al inicio del tratamiento con monoterapia presentaba una cifra ínfima de linfocitos CD4, con 9 cel/mm<sup>3</sup>. En febrero de 1997 comienza a recibir triple terapia, que enseguida produce mejora virológica e inmunológica, pero al cabo de diez días la paciente presenta por vez primera fiebre y lesiones cutáneas. Tras una exhaustiva realización de pruebas, es diagnosticada de infección diseminada por *Mycobacterium kansasii* con manifestación cutánea en forma de abscesos subcutáneos y osteomielitis del maléolo peroneal derecho y tercio proximal de tibia derecha. Es sometida también a tratamiento específico para esta infección hasta el año 2000. A la vista de que la carga viral se ha controlado, pero los CD4 se mantienen por debajo de 200/mm<sup>3</sup>, es decir, al existir una respuesta discordante, se le aplica

interleukina-2, a la que responde bien. Estabilizada la situación, se retira el tratamiento para *Mycobacterium kansasii*. Es entonces cuando surge el llamado fenómeno de reconstitución inmunológica: la infección por *M. kansasii*, que se creía controlada pero se mantenía silente, reaparece frente a la mayor capacidad de respuesta inflamatoria. Se reintroduce la terapia, que controla el problema, y es posteriormente retirada. En la actualidad la paciente se encuentra estable, sin lesiones y con una buena respuesta inmunológica consolidada.

#### DOS RASGOS PECULIARES

“El caso presenta dos características notables -comenta la Dra. Miralles-. Por una parte, la forma de aparición, dado que no es muy típica la presentación clínica en forma de abscesos aislados, sino, por el contrario, se trata de una forma de presentación rara y, además, más propia de pacientes inmunocompetentes. La segunda característica peculiar del caso es la reaparición de la infección oportunista a raíz de la reconstitución inmunológica. Este fenómeno ya se había descrito con otras enfermedades como *Mycobacterium tuberculosis* o Citomegalovirus.” Como señala la Dra. Miralles, las enfermedades oportunistas han descendido drásticamente a raíz de la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad, pero hay que establecer una excepción. Se trata de los linfomas, que no han experimentado la misma tendencia radical, probablemente porque su mecanismo patogénico es distinto.”





La mesa de la industria abrió las jornadas del XII Curso FIT, que moderó Ramón Espacio (a la derecha en la foto)

Las nuevas incorporaciones de fármacos al arsenal terapéutico, el perfil de las nuevas infecciones por el VIH, las novedades terapéuticas de mayor interés expuestas en el último congreso internacional sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, el abordaje de los riesgos cardiovasculares y la coinfección por VHC, fueron los temas desarrollados en el XII Curso FIT que tuvo lugar los días 4 y 5 del pasado mes de abril en Vigo. Asimismo, en el tradicional encuentro de la Fundación para Formación e Información sobre Tratamientos en el VIH/SIDA fue presentado el "Estudio de actitudes empresariales frente al VIH en la Comunidad Valenciana."

Las jornadas dieron comienzo con la denominada "mesa de la industria". El presidente de FIT, Peio López de Munain, hizo la presentación del curso. Seguidamente los representantes de los laboratorios Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Gilead y Roche dieron cuenta del actual estado de las investigaciones de sus empresas

## Calidad de vida y prevención, eje de las reivindicaciones de las ONGs del SIDA

en el terreno del VIH/SIDA, así como de los fármacos recientemente incorporados a la práctica clínica.

### PERFIL DEL NUEVO SEROCONVERSOR

El consumo de drogas (incluido el alcohol) como factor multiplicador del riesgo de contagio por su efecto desinhibidor, fue destacado por la Dra. Daniela Rojas, del Centro Santario Sandoval, en su intervención sobre "Nuevas infecciones por el VIH: perfil del seroconvertor reciente 2000-2002".

Los datos han sido obtenidos

de una muestra significativa de 41 pacientes, que no contrajeron el virus por vía sanguínea, sino exclusivamente sexual. El 95% eran hombres homosexuales y el 5% mujeres. Su nivel de formación era mayoritariamente alto. El promedio de vida sexual activa era de 14 años y el de parejas conocidas en ese periodo era de 206. Más de la mitad eran consumidores de droga, siendo los más jóvenes quienes más consumían. La tercera parte declaraba utilizar el preservativo con menor frecuencia cuando estaba bajo los efectos de las drogas.

**Dra. Daniela Rojas:  
"El consumo de drogas  
(incluido el alcohol) es,  
por su efecto  
desinhibidor, factor  
multiplicador del  
riesgo de contagio"**

En el coloquio posterior el Dr. Jose del Romero, coordinador del Centro Sanitario Sandoval, al tiempo de insistir en el papel preponderante de las drogas como potenciadoras del riesgo, aludió al aumento notable de enfermedades de transmisión sexual (ETS) clásicas, como la sífilis y la gonococia, que se detecta desde su centro.

Se puso de relieve asimismo la dificultad de fomentar la prevención entre la población heterosexual, ya que no se dispone de cauces adecuados para extender entre el gran público la conveniencia de asumirla. Hubo unanimidad en denunciar el fracaso de las campañas oficiales en este terreno. Se expuso el doble fenómeno de que, por una parte, la cronicidad que aportan los nuevos



*Los doctores Jorge del Romero y Daniela Rojas, del Centro Sanitario Sandoval*

tratamientos está cambiando la percepción de los riesgos, mientras por otro lado se cierra los ojos a la realidad de que sigue muriendo gente seropositiva, especialmente por hepatopatías.

### CRITERIOS ACTUALIZADOS

La Dra. Luz Martín Carbonero, del Hospital Carlos III de Madrid, hizo una actualización de las pautas anti-retrovirales y las nuevas estrategias de manejo de la enfermedad, a la luz de las aportaciones del CROI 2003. Recordó que se ha consensuado la cifra de 350 CD4 como límite míni-

mo a partir del cual debe iniciarse la terapia. Potencia, comodidad, escasa toxicidad y ausencia de resistencias cruzadas deben presidir el criterio de elección del tratamiento inicial. En las estrategias de rescate describió el papel del primer inhibidor de la fusión, el T-20, "administrable para pacientes con escasas opciones de tratamiento".

En el coloquio la Dra. Martín Carbonero mostró su preferencia hacia los IP a la hora de iniciar terapia, debido a que "los IPs aumentan más los CD4 y consiguen mayor descenso de la carga viral". Afirmó que "para empezar en gente que está mal prefiero un IP, y hoy el que mejor funciona es Lopinavir".

### COINFECCIÓN Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En el capítulo temático sobre coinfección y toxicidad intervino en primer lugar la Dra. Angeles Castro, del H. Juan Canalejo de La Coruña, que expuso los datos más recientes en torno al tratamiento de la hepatitis C en coinfección con VIH.

En cuanto al riesgo cardiovascular, preocupación emergente en el manejo del VIH/SIDA, la Dra. Celia Miralles, del H. Xeral-Ciés de Vigo, señaló que los factores que concu-



*Peio López de Munain, presidente de FIT*

rren en la enfermedad y la terapia, añadidos a los comunes a la población general, harían pensar en un mayor riesgo para estos pacientes. Sin embargo, los estudios manejados al respecto hasta ahora son contradictorios y podría decirse que sólo han servido para aportar confusión. Está claro que “el tabaco y cualquier enfermedad previa suponen mayor riesgo que la TARGA” comentó la Dra. Miralles, que, no obstante, se mostró partidaria de actuar como si el riesgo existiese y abordar el problema desde medidas higiénico-sanitarias e intervención en la terapia si fuese necesario.

### DISCRIMINACIÓN LABORAL DEL SEROPOSITIVO

En el terreno socio-psicológico el XII Curso FIT ha efectuado una interesante aportación con la presentación del “Estudio de actitudes empresariales frente al VIH en la Comunidad Valenciana”. Esta encuesta, que probablemente puede extrapolarse al resto del país, ofrece aspectos reveladores de la actitud hacia el seropositivo en el ámbito laboral, que ponen de relieve la discriminación persistente:

- Tres cuartas partes de los empresarios consultados (74,9%) declara



Ramón Espacio y la Dra. Celia Miralles, del H. Xeral-Cíes de Vigo

que en el caso de que hubiese una persona afectada por VIH/SIDA en su empresa, consideraría imprescindible saberlo.

- Aunque en la muestra sólo un 5,7% considera que conocer la existencia de un trabajador afectado por VIH/SIDA es causa justificada de despido en su empresa, sin embargo para los expertos ese porcentaje es mayor, al existir otros mecanismos como el “mobbing” o la presión moral que propician la marcha voluntaria del trabajador.
- La mitad de los empresarios (50,3%) señala que sí contrataría a un trabajador infectado asintomático, pero el porcentaje se

reduce al 25,7% cuando se trata de enfermos con sintomatología.

- Prácticamente la mitad (49,4%) de los empresarios consultados considera que incorporar a una persona infectada por VIH con síntomas supone un riesgo para la salud. En el caso de los asintomáticos, este porcentaje se reduce al 34% del total de los encuestados.
- Una tercera parte de los empresarios considera que los compañeros de trabajo no admitirían a un trabajador infectado sintomático, y un 40.9% cree que la incorporación a la empresa de un afectado por VIH/SIDA enrarecería el clima laboral.



José Antonio Sousa y la Dra. Luz Martín del H. Carlos III de Madrid

**Dra. Luz Martín:  
“Para empezar en gente que está mal prefiero un IP, y hoy el que mejor funciona es Lopinavir”**



D. DE LUIS <sup>1,2</sup>, R. ALLER <sup>2</sup>

# Importancia de la nutrición en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

<sup>1</sup>SECC. DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION CLINICA, H. UNIVERSITARIO DEL RIO HORTEGA (VALLADOLID),

<sup>2</sup>INSTITUTO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION CLINICA (IEN), FACULTAD DE MEDICINA DE VALLADOLID.

## INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA NUTRICIONAL

Aunque el pronóstico de los pacientes con infección por VIH ha mejorado desde la introducción de nuevas terapias, encabezadas por los inhibidores de la proteasa, la situación nutricional de los pacientes VIH sigue siendo un problema clínico.

Esta infección con características de pandemia se estima que afecta en todo el mundo a 31 millones de personas, calculándose que han fallecido 13 millones desde el comienzo de la infección (1).

Ante esta situación, el gasto sanitario en costes directos e indirectos generados por esta patología son elevados, no obstante nos encontramos en ocasiones en nuestra práctica clínica diaria que un paciente con infección por VIH esta recibiendo un tratamiento multidisciplinar correcto sin prestar atención en la situación nutricional, que condiciona sin duda la situación clínica y el pronóstico de morbi-mortalidad.

Uno de los primeros problemas que no deberíamos olvidar en estos pacientes es la tendencia a la desnutrición grave y a la caquexia, por ello en las poblaciones africanas es denominada la enfermedad adelgazante (slim disease) (2), y en los países occidentales, síndrome

constitutivo (wasting syndrome).

Este síndrome de caquexia es definido como la pérdida de más de un 10% del peso corporal asociado a diarrea crónica (al menos dos deposiciones diarias durante un mínimo de un mes) o bien fiebre continuada y debilidad crónica (intermitente o continua) de 30 o más días, en ausencia de otra enfermedad concomitante u otra infección asociada a VIH que pudiera explicar la pérdida de peso (tumores, infecciones crónicas bacterianas, fúngicas, etc) (3). Esta caquexia por VIH, es una de las complicaciones que de manera independiente influye sobre la mortalidad de estos pacientes, suponiendo en muchos casos la única forma clínica de la infección, se estima que un 10 % de

los pacientes presentan este cuadro.

No obstante la desnutrición en el paciente infectado por VIH puede deberse a otras situaciones que no están relacionados con el wasting syndrome, pueden influir alteraciones en la ingesta oral y deglución (4), malabsorción intestinal (5) o incluso alteraciones del metabolismo con aumento del gasto energético basal.

## MARCADORES NUTRICIONALES DEL PACIENTE VIH

La pérdida de peso uno de los parámetros antropométrico más accesibles en cualquier consulta, puede facilitar gran información. Los trabajos que se han centrado en este problema han demostrado que la pérdida de peso es mayor si existe diarrea acompañante. Otro de los problemas que acompaña a la pérdida de peso es la anorexia. En la practica diaria se ha detectado que una pérdida de peso lenta (más de 4-5 kg en más de 4 meses) es secundaria a una patología gastrointestinal acompañada de diarrea con mínima afectación del apetito, sin embargo una pérdida acelerada de peso (4-5 kg en menos de 4 meses) con gran afectación del apetito marca la presencia de una enfermedad infecciosa secundaria (5), por tanto con este simple dato clínico nutricional podemos clasificar a los pacientes VIH en dos grandes grupos de manera diferenciada.

**Este síndrome de caquexia es definido como la pérdida de más de un 10% del peso corporal asociado a diarrea crónica**



En cuanto a los estudios de gasto energético y composición corporal, los datos en la literatura son contradictorios, probablemente por la gran heterogeneidad de pacientes VIH que podemos encontrar, con patologías asociadas y estadios diferentes. De este modo existen estudios que demuestran un aumento del gasto energético y otros donde se demuestra una disminución (6-7). También se han determinado cambios severos en la composición corporal, indicando disminución del agua corporal total y del potasio lo que se traduce en una pérdida de masa magra, con una gran pérdida de masa muscular (8).

Al analizar los parámetros bioquímicos, la mayoría de los estudios demuestran una disminución severa de albúmina (9). La hipoalbuminemia se ha correlacionado con la supervivencia, de este modo los pacientes con albúmina < 2,5 g/dl tienen una supervivencia que no alcanza 20 días, mientras el grupo con albúmina mayor de 3,5 g/dl la media de supervivencia alcanzó casi los 3 años. En otros estudios donde se realizó una estratificación por otros factores de riesgo como la edad y la situación inmunitaria del paciente, se ha demostrado como el riesgo de mortalidad se multiplicaba por 3,6 en pacientes con valores de albúmina de 3,5 g/dl (10). En cuanto al resto de proteínas utilizadas habitualmente como marcadores nutricionales, debemos señalar

que la transferrina, ha demostrado ser útil en la evaluación de desnutrición en estos pacientes. La transferrina en estos pacientes es necesario determinarla junto a la ferritina ya que no solo se eleva en situaciones muy frecuente en los pacientes con VIH como puede ser una hepatopatía o un proceso linfomatoso, si no que se ha considerado como un

### **En la actualidad existe una fórmula, Prosure®, que podría ser una buena herramienta de trabajo en estos pacientes para aumentar la masa magra**

marcador de progresión de la enfermedad. Niveles elevados de ferritina se han correlacionado con la disminución de los linfocitos CD4 (11). En cuanto a la prealbúmina, también ha demostrado su utilidad en detectar la desnutrición subclínica presente en estos pacientes, presentándose como un buen parámetro de control para evaluar la intervención nutricional que realicemos sobre estos pacientes (12). En algunos trabajos se ha señalado que la hipertrigliceridemia presente en estos

pacientes puede ser un marcador inicial de la progresión de la infección por el virus y del estado evolutivo de la infección (13). Incluso en la actualidad los nuevos tratamientos antiretrovirales presentan como efecto secundario una profunda alteración del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, estas alteraciones como ha demostrado recientemente nuestro grupo pueden ser reversibles con un tratamiento adecuado (14).

### **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA DESNUTRICIÓN EN PACIENTES VIH**

La desnutrición en los pacientes VIH es por tanto un factor de morbimortalidad, pero a diferencias de otros factores este es un factor corregible. El abordaje terapéutico es múltiple, teniendo en cuenta que además podemos tratar las alteraciones metabólicas que generan la desnutrición, como son el aumento de interleukinas (interleukina 1, interleukina 6, interferón gama, factor de necrosis tumoral alfa), estos factores producen anorexia a nivel central con un aumento del gasto metabólico (15).

El abordaje nutricional depende de la fase en la que se encuentre el paciente. De este modo el plan nutricional en la fase asintomática, se basa en establecer una alimentación sana, con un plan de alimentación individualizada según los grupos de alimentos y las posibilidades socio-económicas del paciente (16). Es necesario explicar a estos pacientes como mejorar la calidad nutritiva de la dieta (modificaciones en el aporte proteico y/o calórico), cuestiones de higiene alimentaria, revisar la medicación antiretroviral e infecciosa y explicar su acción sobre la alimentación, así como, proporcionar información sobre complementos proteicos y suplementos vitamínicos.

En los pacientes con una sintomatología instaurada es necesario seguir más de cerca de estos pacientes con recomendaciones claras para modificar la textura de los alimentos, las cantidades y densidades calóricas. Junto a estas

modificaciones dietéticas es necesario en ocasiones añadir complementos orales, teniendo en cuenta características de composición como son la fibra, osmolaridad, fuente de hidratos de carbono y proteínas, tipo de grasa, fórmulas poliméricas u oligoméricas, sabor y coste económico. Existen estudios donde el aporte de un suplemento oligomérico enriquecido en antioxidantes disminuía las infecciones intercurrentes así como los ingresos comparado con otro grupo suplementado con un complemento polimérico isocalórico e isonitrogenado (17). Nuestro grupo ha demostrado recientemente como la suplementación oral junto a un programa de educación nutricional es superior en este grupo de pacientes que un programa aislado de educación nutricional (18). En este estudio los pacientes que recibieron además de la educación nutricional una suplementación oral (fórmula normocalórica y normoproteica), aumentaron su peso en 2 kg. En otro trabajo también hemos demostrado como la utilización de fórmulas especiales con modificación de la ratio de ácidos grasos poliinsaturados omega 3/omega 6 es superior que la suplementación oral convencional, con un mayor aumento de peso y una mejoría en la situación inmunológica, probable-

## El estado nutricional de los pacientes VIH es un factor independiente de morbimortalidad, con una génesis múltiple y a veces no aclarada

mente debido a la disminución del proceso inflamatorio crónico subyacente que presentan estos pacientes (19). En la actualidad existe una fórmula en el mercado (PROSURE®), con un perfil mejorado en ácidos omega 3, que podría ser una buena herramienta de trabajo en estos pacientes para aumentar la masa magra. En algunas ocasiones es necesario iniciar un soporte nutricional artificial, enteral y/o parenteral, en función de la integridad anatómica y funcional del tubo digestivo (20).

Además en las diferentes fases de la infección podemos utilizar fármacos estimulantes del apetito. Se han utilizado fármacos como acetato de megestrol, un progestágeno sintético activo por vía oral, la dosis no está definida y oscila entre 40-800 mg/día,

alcanzando aumentos significativos en el peso (21). Entre los efectos secundarios que debemos vigilar en estos pacientes están la impotencia, colestasis intrahepática, hiperglucemia y alteraciones menstruales en mujeres. Otro fármaco que ha demostrado su utilidad es el dronabinol, es el principal ingrediente de la marihuana, con actividad antiemética y estimulante del apetito. Las dosis oscilan entre 5-20 mg día, demostrando aumento del peso del paciente (22).

También se ha utilizado la hormona de crecimiento recombinante (23), testosterona (24), oxandrolona (25), talidomida (26) e incluso fármacos que disminuyen directamente los niveles de factor de necrosis tumoral (27)

En conclusión, **el estado nutricional de los pacientes VIH es un factor independiente de morbimortalidad, con una génesis múltiple y a veces no aclarada. Su correcta evaluación con parámetros antropométricos y bioquímicos, así como, la aplicación de un tratamiento nutricional es importante para el correcto tratamiento integral de estos enfermos, y debería estar incluida en el proceso diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.**

## Referencia

1. Weekly epidemiological record 1999. 26 Jun. N 26, 199-198. World health Organization. Geneva.
2. Polo Rodríguez RM. Nutrición en el paciente VIH positivo. *Seisida* 1996;7: 521-524.
3. CDC. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:3-15.
4. Greene JB. Clinical approach to weight loss in the patient with HIV infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:573-586.
5. Kotler DP. Malnutrition in HIV infection and AIDS. *AIDS* 1989;3:175-180.
6. Melchior JC, Salman D, Rigaud D, Lepout C, Bouvet E, Detruich P, Vilde JL. Resting energy expenditure is increased in stable malnourished HIV infected patients. *Am J Clin Nutr* 1991;53:437-441.
7. Kotler DP, Tierney Ar, Brenner SK, Coutour S, Wang J, Pierson RN. Preservation of short-term energy balance in clinically stable patients with AIDS. *Am J Clin Nutr* 1990;51:7-9.
8. Schwenk A, Beisenherz A, Kremer G, Diehl V, Salzberger B, Fätkenheuer G. Bioelectrical impedance analysis in HIV infected patients treated with triple antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 1999;70:867-873.
9. Chlebowski RT, Grosvenor MB, Bernhard NH, Morales LS, Bulcavage LM. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1288-1231.
10. Guenter P, Muirahain N, Simons G, Kosos K, A, Cohan Gr, rudenstein R, Turner JL. Relationship between nutritional status, disease progression, and survival in HIV infection. *J Acquir Immune Defic*

*Syndr* 1993;6:1130-1138.

11. Riera A, gimferrer E, Cadafalch J, Remacha A, Martin S. Prevalence of high serum and red cell ferritin levels in HIV infected patients. *Haematologica* 1994; 79:165-167.
12. Shetty PS, Watrasiewicz KE, Jung RT, James WPT. Rapid tumor-transport proteins: an index of subclinical protein-energy malnutrition. *Lancet* 1979;4:230-232.
13. Gomez Sirvent JL, Alonso Socas MM, Santolaria Fernandez FJ, Gonzalez Reimers CE, Rodriguez Moreno F, Essardas Daryanani H. Prognosis value of triglyceride levels in early HIV infection. *AIDS* 1994;8: 1740-1741.
14. De Luis DA, Aller R, Bachiller P, Tortosa JL. Reversibilidad de hipertriglicéridemia intensa secundaria a indinavir con fenofibrato micronizado. *Med Clinica* 1999;113:716-717.
15. Segura Fernandez E, Domenech Cienfuegos J, Perez Guzman E, Guerrero Sanchez, Escibano Moriana JC, Perez Cano R. Valoración senada del estado nutricional de enfermos infectados por el VIH. Papel del sistema de necrosis tumoral/receptores del mismo. *Rev Clin Esp* 1999;14:790-795.
16. Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento, 4 edición. Cap 22, Soporte dietético nutricional en la infección por VIH/SIDA. S. Johnston y AM Pita; 456-473.
17. Chelowski RT, Beall G, Grosvenover M, Lillington L, Weintraub N, Ambler C, Richards E. Long term effects of early nutritional support with new enterotrophic peptide-based formula vs standard enteral formula in HIV infected patients: randomized prospective trial. *Nutrition* 1993;6:507-512.
18. DA de Luis, P Bachiller, R Aller, O Izaola. A randomized prospective trial for human immunodeficiency virus infection using a poli-

meric standard formula as a nutritional treatment vs dietary counselling program. *Med Clin (Barc)* En prensa 2003.

19. DA de Luis, P Bachiller, R Aller, O Izaola. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus infection using an enterotrophic peptide based formula enriched with n3 fatty acids. A randomized prospective trial. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:1048-1062.
20. Dowling S, Kane D, Chua A. An evaluation of percutaneous endoscopic astrostomy feeding in AIDS. *Int J Std and AIDS* 1996;7:106-109.
21. Bell SJ, Hestnes JC, Wanke C, Forse RA. Megestrol acetate in patients with AIDS related cachexia. *J Parent. Enteral Nutr.* 1996;20:165-166.
22. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother* 1993;27:827-831.
23. Nguyen B, Clerici M, Venzon D. Pilot study of the immunologic effects of recombinant human growth hormone and recombinant insulin like growth factor in HIV infected patients. *AIDS* 1998;12:895-904.
24. Bhasin S, Storer TW, Berman N. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996;335:1-7.
25. Berger JR, Pall L, Hall CD. Oxandrolone in AIDS-wasting myopathy. *AIDS* 1996;10:1657-1662.
26. Sharp M, Getty J, Klausner J. Thalidomide use is associated with weight gain in HIV positive patients. *J AIDS Hum Rtroviruses* 1997;15:5-7.
27. Dezube BJ. Pentoxifylline for the treatment of infection with HIV. *Clin Infect Dis* 1994;18:285-287.



18 REFLEXIONES, 18 CONSEJOS

# Seis años de Testimonio

**H**ace 20 años comenzó la lucha contra el VIH, pero sólo han pasado siete desde que la aparición de los inhibidores de la proteasa abrió la puerta a la esperanza de que el SIDA pudiera llegar a convertirse en enfermedad crónica.

Fue precisamente en 1996, coincidiendo con el decisivo Congreso de Vancouver, cuando esta revista, "VIH:I+T, Investigación y Terapia", vio la luz. En cada uno de sus números hemos venido plasmando el testimonio de un paciente seropositivo, que ha querido ofrecer su experiencia como contribución a ese fondo solidario contra el virus que se nutre de esfuerzos e iniciativas por parte de la investigación, la clínica, el paciente, las instituciones y las organizaciones de apoyo. Dieciocho afectados por el VIH han sido entrevistados aquí desde entonces. Sus reflexiones siguen vigentes. Por eso hemos querido recordarlas en una síntesis retrospectiva, que escoge de cada uno una frase y un consejo.

Todos continúan hoy en la lucha personal y colectiva contra la epidemia. Todos salvo uno, Joaquín Vélez. El fue precisamente quien inauguró la sección "Testimonio" en 1996. "Voy a hacer lo posible por alcanzar el momento en que el SIDA se convierta en enfermedad crónica", declaraba. Cuando le entrevisté en aquella ocasión, su organismo se encontraba muy deteriorado, había estado ya dos veces a las puertas de la muerte, su nivel de linfocitos CD4 apenas alcanzaba los 5/mm<sup>3</sup>, y tomaba disciplinadamente 36 pastillas diarias. Por desgracia, se quedó a las puertas de la nueva era antirretroviral. Vayan estas líneas en su memoria y en la de los muchos que, como él, lucharon pero no tuvieron la suerte de llegar a la meta de una enfermedad crónica, con grandes claroscuros, pero en verde esperanza.

*Gabriel Plaza Molina*



**Joaquín Vélez**  
(Octubre de 1996)

"Lo lamentable es lo que está ocurriendo en África y en la mayoría de los países. Por eso, aunque despotriquemos del nuestro, hay que reconocer que no hay ninguna Seguridad Social que responda como responde en Europa y en España."

"La medicina tiene que ir acompañada de una psiquis muy positiva, si se quiere sobrevivir."



**Ángel Menéndez**  
(Enero de 1997)

"No hay que ser un objeto pasivo en manos del médico, sino apoyarle y colaborar con él. La primera colaboración es no tomar vacaciones de terapia, porque el virus está al acecho de cualquier descuido."

"Nos va la vida en la adhesión: la terapia es dura, pero más duro es irse a la fosa."



## Luis Cobo

(Abril de 1997)

“Cuando ya me mentalicé de que la enfermedad iba en serio –y ésta es la parte positiva de la infección, si es que hay alguna-, cambié totalmente mis hábitos: comportamiento sexual, drogas... Actualmente estoy incluso tratando de dejar el tabaco.”

“He descubierto que la vida es sagrada, y hay que luchar por ella hasta el último instante.”



## María José Fuster

(Septiembre de 1997)

“Es impresionante el nivel de humanidad que llegamos a alcanzar las personas con este problema, y que se traduce en querer a sí mismo y querer a los demás, positivar y ver que hay tantas cosas en la vida que merecen la pena...”

“Lo primero que aconsejaría a un seropositivo que acaba de conocer su estado es que se acerque a cualquier ONG en busca de ayuda y consejo.”



## Abel García

(Enero de 1998)

“Llevo ya cinco años con mi pareja, yo seropositivo y ella seronegativa; tomamos simplemente las precauciones necesarias y hacemos una vida totalmente normal.”

“La relación con tu médico debe estar presidida por la comunicación y la confianza, porque vas a tener que verte la cara con él de por vida.”



## Frederic López

(Mayo de 1998)

“Soy heterosexual y mi caso demuestra que cualquier ‘grupo’ es de riesgo si no se adoptan las adecuadas medidas de prevención.”

“Cuanto más fuerte tengamos el organismo, nuestro hígado, nuestros pulmones... mejor soportaremos la medicación y mejor nos encontraremos.”



## Alberto Gastón

(Octubre de 1998)

“Lo más positivo del proceso de la epidemia ha sido la incorporación de la nueva generación de fármacos desde dos años atrás.”

“A gente en mi caso, que no haya tenido enfermedades oportunistas, lo único que se me ocurre aconsejarle es que haga una vida normal, ordenada en horarios, comidas, alimentación adecuada, y régimen de medicación sin permitirse un fallo.”



## Walter Vaz

(Enero de 1999)

“A veces ocurre que tenemos sobrecarga de información, pero poco contrastada, y ello puede provocar tensión y nerviosismo por falsas alarmas o falsas expectativas.”

“Has de cuidarte más, adoptar una actitud distinta en todos los hábitos cotidianos: comer bien, dormir bien, abrigarte con cuidado en invierno, fumar menos, si fumas, y dejarlo a ser posible, no beber demasiado, porque tu hígado ya realiza bastante esfuerzo con lo que tiene que tragarse.”



## Cristina Rodil

(Mayo de 1999)

“¿Puedes exigirle buena adhesión a una persona que está viviendo en la calle? El soporte social, que es cuestión básica, está muy descuidado en este país.”

“Hay que cuidarse y mimarse mucho y escuchar al cuerpo, que a veces da señales de alerta cuando te pasas o haces más de lo que puede soportar.”



## Ramón Espacio

(Octubre de 1999)

“Me encuentro bien y estoy convencido de que los nuevos fármacos me han salvado la vida. Ahora se trata de mejorar la calidad de esa vida.”

“Hay que insistir en que la gente no se agobie. Yo llevo ya quince años siendo seropositivo y aquí estoy, aguantando. Cierto que tengo algunas temporadas de horas bajas, como todo el mundo, pero hay que tomárselo con calma.”





## Pilar Martín

(Febrero de 2000)

“Actualmente cada vez son más las mujeres de toda índole que se infectan. La transmisión sexual nos llega sobre todo por no saber o no poder negociar el uso del preservativo, en la mayoría de los casos por miedo a los malos tratos, al rechazo, a ser menos queridas o por falta de información.”

“Recomiendo a todas las personas seropositivas que participen en grupos. Incluso van muy bien y los recomiendo para personas ‘normales’.”



## Luis Piza

(Abril de 2000)

“Hoy por hoy nuestro gran problema es el SIDA social, el rechazo, la marginación que seguimos sufriendo desde una buena parte de la sociedad, contaminada de prejuicios y mal informada.”

“Debemos mantener siempre viva nuestra militancia en la reivindicación, exigiendo mejor asistencia y una rápida y generosa incorporación de los avances farmacológicos y técnicos.”



## Paqui Martín

(Octubre de 2000)

“Hoy por hoy, el SIDA no tiene cura, la gente se sigue muriendo aunque menos, la infección se mantiene y hay que utilizar el preservativo. Y las cosas hay que repetir las muy claritas, porque las campañas oficiales son muy ‘light’.”

“A lo largo de la historia ha habido muchas enfermedades terribles, que fueron vencidas, y ésta lo será también. Al tiempo aconsejo que se haga caso al médico y se cumpla la medicación a tope.”



## M.R. Anónimo

(Marzo de 2001)

“Necesitamos medicamentos que tengan lo que los médicos llaman mayor ‘margen de perdón’, para que no permitan que el virus levante la cabeza sólo por el hecho de que te olvidaste una toma.”

“Nadie escarmienta en cabeza ajena. Por eso se me ocurre, en primer lugar, recomendarles que repasen sus hábitos, analicen qué les ha conducido a esta situación y pongan los medios para no complicarla más ni complicar a otros.”



**Jim Howley**  
(Septiembre de 2001)

“Los gobiernos deben sensibilizarse para que todos tengan acceso a los fármacos y que este acceso sea rápido tan pronto como los nuevos fármacos vayan surgiendo.”

“Actúa en positivo con tu vida: no la enfoques sólo hacia el VIH/SIDA, sino hacia todo aquello que la conforma. Recuerda que el VIH/SIDA es sólo una parte.”



**Filippo von Schlösser**  
(Mayo de 2002)

“Al fin he conseguido mi ‘paraíso’: no tengo ninguna diarrea, ningún problema de efecto secundario, se ha detenido completamente la lipodistrofia, la carga viral está controlada y los CD4 han llegado a 900. Estoy tomando Kaletra con Nevirapina y Abacavir dos veces por día.”

“Empieza a tomar tu tratamiento cuando realmente estés seguro de que puedes cumplirlo.”



**Luis Morante**  
(Octubre de 2002)

“Por lo que conozco, la interrupción estructurada de tratamiento no va a servir a todas las personas. Habría que andarse con ojo, sobre todo si un paciente ha encajado bien su primer tratamiento, no vaya a ser que por recurrir a la interrupción, genere resistencias.”

“Debes mantener las medidas de prevención para no transmitir el virus a otras personas. Hay que hacer todo lo posible para interrumpir la cadena.”



**María José Vazquez**  
(Diciembre de 2002)

“Los mensajes de prevención deben darse a niveles más básicos: educación en la sexualidad y fortalecimiento de la mujer en cuanto a poder tomar decisiones en su propia vida. Luego ya se podrá pasar a enviar mensajes de protección.”

“Ninguna mujer seropositiva debe vivir en soledad. Las mujeres nos sentimos útiles apoyando y ayudando a otras.”