

Actualizaciones en sida

Staff

Comité de Redacción

Director

Pedro CAHN

Director Adjunto

Héctor PEREZ

Editor Area Clínica

Carlos ZALA

Editores Area Ciencias Básicas y Diagnósticas

María B. BOUZAS,
Sara KAUFMAN
Horacio SALOMON

Editor Area Epidemiológica

Claudio BLOCH

Editores Area Etico-Jurídica

Ignacio AGUIRRE
Ignacio MAGLIO

Editores Area Psicosocial

Raquel CAHN
Kurt FRIEDER
Francisco MAGLIO

Director de Edición

Guillermo PRADO

Edición, Comercialización y Coordinación General

Estudio Arkhetipo
Remedios 3066 - "2"
C1406HCH Ciudad de
Buenos Aires
República Argentina
TE: 4613-8872
15.5016-0405
Fax: (54.11) 4613-8872
E-mail
gprado@huesped.org.ar

Comité Asesor Local

Laura ASTARLOA
Jorge BENETUCCI
Rosa BOLOGNA
Isabel CASSETTI
Jorge CORRAL
Oscar FAY
Manuel GOMEZ CARRILLO
Héctor LAPLUME
Sergio LUPO
Carlos MESTRE
Graciela REBOREDO
Mónica SARACCO
Daniel STAMBOULIAN
Guillermo WEISBURD

María M. AVILA
Remo BERGOGLIO
Raúl BORTOLOZZI
Emilio CECCHINI
Juan C. CHA TOREA
Jorge GALINDEZ
Silvia GONZALEZ AYALA
María LASALA
Ana MARTINEZ
Ricardo NEGRONI
Guillermo REY KELLY
Andrés SCHMILOVICH
Miguel TRENAGHI
Silvana WELLER

Marcelo BELTRAN
Mabel BIANCO
María B. BOUZAS
Patricia COLL
Daniel DAVID
Vera GIRAUDI
Ernesto JACOB
Marcelo LOSSO
Liliana MARTINEZ PERALTA
Gastón PICCHIO
Eduardo RODRIGUEZ
Luisa SEN
Carlos VARSKY

Comité Asesor Internacional

Donald ABRAMS (EE.UU.)
Kenneth CASTRO (EE.UU.)
Carlos DEL RIO (Mex/EE.UU.)
José María GATELL (España)
Eduardo GOTUZZO (Perú)
Jens LUNDGREN (Dinamarca)
Robert MURPHY (EE.UU.)
Samuel PONCE DE LEON (México)
Celso RAMOS (Brasil)
Abraham SUDILOVSKY (EE.UU.)
Paul VOLBERDING (EE.UU.)
Marcelo WOLFF (Chile)

Guillermo ACUÑA (Chile)
Bonaventura CLOTET (España)
José ESPARZA (WHO)
Brian GAZZARD (Gran Bretaña)
Christine KATLAMA (Francia)
Kenneth MAYER (EE.UU.)
Hugo PEZZAROSZI (Guatemala)
William POWDERLY (EE.UU.)
Willy ROZEMBAUM (Francia)
Stefano VELLA (Italia)
Mark WAINBERG (Canadá)
Fernando ZACARIAS (OMS/OPS)

Roberto BADARÓ (Brasil)
Hoosen COOVADIA (Sudáfrica)
Gerald FRIEDLAND (EE.UU.)
Julio GONZALEZ M. (Arg/Can)
David LEWI (Brasil)
Jorge MURILLO (Venezuela)
Daniel PODZAMCZER (España)
Guillermo PRADA T. (Colombia)
Jorge SANCHEZ (Perú)
André VILLELA L. (Brasil)
Mercedes WEISENBACHER (OPS)

Editor Responsable

FUNDACIÓN HUÉSPED

Pje. Peluffo 3932 (Alt. Medrano al 100) - 1202 Ciudad de Buenos Aires - República Argentina
TE: 4981-1828/2071 - Fax: (54.11) 4981-1855 - E-mail: fhuesped@huesped.org.ar

Los artículos firmados expresan la opinión de sus autores y no necesariamente la de Fundación Huésped
R.N.P.I. 924462 - D.N.P.I. 1967797 - I.S.S.N. 0327-9227

Presentación de manuscritos: Remitirlos a Estudio Arkhetipo, Remedios 3066-"2". C1406HCH Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. La Editorial tiene a disposición de los interesados el "Reglamento de Publicaciones" copia del cual también puede encontrarse en cada edición.

Información editorial: Esta publicación se rige por las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (WAME), particularmente en lo atinente a los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas, derechos de autor, la protección del derecho de privacidad de los pacientes, las descripciones de los métodos y otras materias.

La publicación acepta avisos y publica suplementos a solicitud de entidades académicas o empresas comerciales. Una tirada suplementaria de los artículos puede ser requerida por los autores, cuyo costo debe ser consultado en la editorial. De igual forma una mayor cantidad de reprints pueden ser requeridos por las empresas.

Suscripciones anuales: Argentina: \$ 60; países limítrofes: us\$ 70; resto: us\$ 80. Las suscripciones pueden efectuarse mediante cheque o giro postal (desde el exterior a través de Western Union) a la orden de Guillermo PRADO.

Una publicación de
**Fundación
Huésped**

Biodisponibilidad, bioequivalencia y otras "bio" consideraciones

Kurt Frieder

El inicio del tercer milenio viene signado por diversas consideraciones que atañen a la vida. El prefijo "bio" (vida en griego) –que conociéramos como estudiantes de colegio secundario en la materia biología–, hoy por hoy es de uso corriente y se utiliza de diferentes maneras.

Referido al conocimiento científico y a su potencial utilización para el mejoramiento de la vida, en biotecnología y biogenética; también, para evitar sus posibles excesos, en el control que ejerce la bioética. Otras veces el prefijo apunta a destacar la importante biodiversidad existente en este bendito planeta, diversidad que nos empeñamos en dañar con contaminación ambiental y residuos que no son biodegradables, poniendo en riesgo nuestro futuro. Ni hablar de la creciente amenaza que presenta para la humanidad el bioterrorismo.

Quienes trabajamos en el sector de la salud y no somos bioquímicos ni entendemos de procesos de biosíntesis, sólo hemos incorporado recientemente a nuestro vocabulario cotidiano los conceptos de bioequivalencia y biodisponibilidad, términos técnicos vinculados a la calidad de los medicamentos y que se refieren a la equivalencia química entre principios activos y a la similar eficacia actuando en el organismo dada una misma dosificación. En definitiva, existiendo bioequivalencia y biodisponibilidad entre dos medicamentos, ambos serían terapéuticamente iguales y técnicamente intercambiables.

La realidad es que nuestro país, en el marco de acuerdos internacionales, sólo recientemente ha aceptado el patentamiento de drogas medicinales y por ahora casi todos los medicamentos que circulan en el mercado –no sólo los antirretrovirales– son genéricos con patentes ya vencidas o copias de medicamentos que todavía están bajo patente en su país de origen.

Por ello sobre gran parte de la medicación que ingerimos cuando enfermo, para sostener un estado de salud razonable, no se han realizado los estudios de calidad que la ley expresamente demanda para su aprobación. Esta situación anómala puede y debe corregirse y para ello existen organismos públicos de fiscalización y normas legales a cumplir lo cual no implica tomar partido por unos u otros integrantes de la industria farmacéutica.

No olvidemos que debido a la gravedad de la epidemia de sida, los antirretrovirales son los medicamentos terapéuticos aprobados con menos ensayos clínicos previos y este puede ser el origen de algunos efectos adversos.

Cada vez está más claro que la respuesta a la pandemia es política y no es suficiente con la creación de un Fondo Global destinado a proveer asistencia específica para el sida. En el mundo globalizado las condiciones de vida humillantes que sufren cotidianamente millones de personas, atentan contra el futuro de la humanidad.

Mientras que en los países desarrollados el sida se visualiza cada vez más como una enfermedad ya no mortal sino crónica, entre quienes vivimos en el mundo periférico, la lucha por el acceso a tratamientos esenciales es cotidiana y no se reduce solamente al acceso a medicamentos de calidad. El informe Signos Vitales 2003 del *Worldwatch Institute* publicado en julio de 2003 advierte del aumento de la desigualdad entre ricos y pobres y de como la pobreza "contribuye a una inestabilidad que se expresa en el terrorismo, la guerra y las enfermedades contagiosas" (sic).

Quizás no de un modo tan extremo, pero esta realidad también es la nuestra. Vivimos en un país fragmentado en el cual la Ciudad de Buenos Aires tiene zonas comparables a París pero en algunas provincias el índice de mortalidad infantil es similar al África. Un país en el cual las desigualdades entre las provincias continúan siendo inmensas y los liderazgos y caudillajes de comarca subsisten, a pesar de la tremenda crisis socio económica vivida recientemente y las declamaciones democráticas. Informaciones recientemente publicadas dan cuenta, por ejemplo, del vertiginoso crecimiento de los casos de HIV/sida en la provincia de Misiones.

Argentina es un país que produce alimentos en exceso pero tiene mucha gente con hambre y esto es inadmisible e incide fuertemente sobre la epidemia. No es casual el alto porcentaje de pacientes que han abandonado sus tratamientos durante el último par de años a pesar de acceder a la medicación. Los antirretrovirales no sólo no alimentan sino que requieren de aquellos para tener eficacia terapéutica.

Termino estas "bio" consideraciones –que hacen a mi biografía–, cada vez más seguro que si no logramos cambiar el rumbo y modificar el contexto hacia un mundo más solidario, en el cual la consigna de ONUSIDA para el año en curso "Vive y deja vivir" no sea simplemente un lema más entre tantos, no nos salvará ni el hombre biónico.

Farmacocinética y farmacodinámica de los principales antirretrovirales (1ra. parte)*

Martínez Lacasa J[†]

Resumen

La aplicación de los principios farmacológicos al tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) ha experimentado un considerable avance en los últimos años. La aplicación de las bases farmacocinéticas, farmacodinámicas y, más recientemente, farmacogenómicas al tratamiento antirretroviral ha permitido, en primer lugar, desarrollar el capítulo de las interacciones de fármacos con el objetivo de mejorar sus concentraciones y dosificación. Por otra parte, la correlación entre la vulnerabilidad viral y la posología de los fármacos ha creado la necesidad de conocer las concentraciones precisas de antirretrovirales para inhibir la replicación del HIV. Finalmente, un mayor entendimiento de la concentración de los antirretrovirales en el compartimiento intracelular, así como de los transportadores en el caso de cada fármaco ha facilitado aún más la simplificación de los tratamientos (1,2). Antes de abordar de forma particular las características de cada familia de antirretrovirales parece necesario establecer las bases de cada concepto farmacológico.

*Reproducido con la autorización exclusiva de Aids Cyber J. 2003; 6(2). †Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España.

IntrConceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antirretrovirales

Farmacocinética

La farmacocinética describe los aspectos cuantitativos de la disposición del fármaco después de su administración. Después de la toma oral, el fármaco llega al tracto gastrointestinal, se disuelve y se absorbe a través de la pared del intestino. Después de pasar a través de la vena porta y el hígado, penetra en la circulación general y es en este momento cuando puede ser detectado y cuantificado en el plasma. Este proceso de absorción puede llevar un cierto tiempo, de forma que después de la administración del antirretroviral existe un lapso de tiempo hasta que comienza a detectarse en plasma. Posteriormente, el fenómeno de la absorción es el más importante que determina la concentración del antirretroviral, si bien ya se han puesto en marcha mecanismos que intentan eliminarlo del plasma. Estos mecanismos pueden ser bien la distribución a los tejidos u otras partes del organismo, o bien la eliminación, ya sea como principio activo no metabolizado a través del hígado, riñón o intestino, o a través de diferentes vías de metabolización (generalmente, está implicado el hígado) (1-4).

Mientras predomina la absorción, la curva de concentración asciende progresivamente, pero llega un momento que el coeficiente de absorción se equipara al coeficiente de desaparición del fármaco en plasma (sea por distribución o eliminación), llegando en este momento al punto conocido como concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$). El tiempo que cada fármaco necesita para llegar a este punto se conoce como tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$).

A partir de este momento, el coeficiente de distribución/eliminación del fármaco excede la absorción y se produce un descenso de las concentraciones plasmáticas. Si el coeficiente de distribución del fármaco es mucho más rápido que el de eliminación, generalmente se obtiene una curva bifásica de descenso de la concentración. La primera parte de la curva de descenso (y la más rápida) corresponde a la distribución del medicamento desde el plasma hacia otros compartimientos. El descenso posterior, más lento, se debe a la fase de eliminación. El tiempo necesario para que la concentración del fármaco disminuya hasta un 50% se conoce como vida media ($t_{1/2}$). Existen dos fases de vida media: la denominada $t_{1/2}$ alfa, que corresponde a la fase de distribución, y la denominada $t_{1/2}$ beta, que corresponde a la fase terminal de eliminación del fármaco (5). Todos estos detalles pueden apreciarse en la Figura 1.

Al final del intervalo de dosificación propia de cada fármaco, justo antes de la dosis siguiente, la concentración plasmática corresponde a la denominada concentración mínima ($C_{m\acute{i}n}$) o valle.

El área bajo la curva (AUC) es un parámetro farmacocinético que indica la exposición al fármaco durante todas las dosis del fármaco. En la mayoría de las enfermedades infecciosas, el área bajo la curva es el indicador más importante de respuesta a un fármaco. En el caso de la infección por el HIV, los parámetros farmacocinéticos más utilizados son la $C_{m\acute{a}x}$, la $C_{m\acute{i}n}$ y el AUC. De formas diferentes, cada una de ellas indica el grado de exposición al fármaco, ya sea en un momento particular ($C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$) o bien a lo largo de un período completo (AUC) (6).

Las propiedades farmacocinéticas de un fármaco pueden variar de forma notable dependiendo de si se administra en una dosis única diaria o en varias dosis. El denominado *steady state* (fase de equilibrio) se produce cuando la administración de una dosis posterior no varía de forma significativa las propiedades farmacocinéticas del fármaco y, por tanto, éste mantiene sus propiedades a lo largo de largos períodos de administración. El tiempo que cada fármaco tarda en alcanzar esta fase depende de muchas variables. En el caso de los antirretrovirales, cabe afirmar que aquellos que tienen la capacidad de inducir el sistema de enzimas del citocromo P450 precisan, en general, al menos 14 días para alcanzar esta fase de equilibrio; por ello, la determinación de las concentraciones farmacológicas debería esperar hasta ese momento (7).

La mayoría de los antirretrovirales se unen de manera muy significativa a las proteínas del plasma. Teniendo en cuenta que el fármaco libre (es decir, no unido a proteínas) es el único activo, los factores que alteren su unión a proteínas pueden influir en su actividad. La proteína plasmática que interviene con más frecuencia en el transporte de fármacos es la albúmina, seguida de la glucoproteína ácida α_1 (AAG).

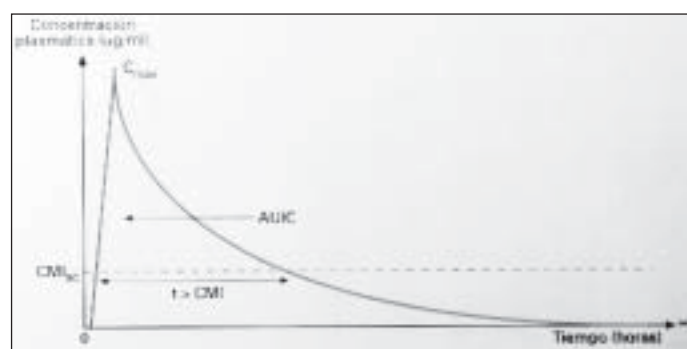


Figura 1: Farmacocinética: $C_{m\acute{a}x}$ (concentración máx.) AUC (área bajo la curva). Ver texto.

Farmacocinética y farmacodinámica de los principales antirretrovirales

La AAG transporta de forma preferente los inhibidores de la proteasa (IP) y puede variar según las razas (la raza negra presenta cifras más altas), según el índice de masa corporal (más proteína cuanto mayor es el índice) y, finalmente, también depende del estadio de la infección por el HIV, con una clara correlación entre las concentraciones plasmáticas de ARN viral y las de AAG (8).

Farmacodinámica

La farmacodinámica de un antimicrobiano hace referencia, especialmente desde un punto de vista cuantitativo, a cómo el fármaco afecta al organismo. Esto puede hacer referencia a diferentes variables, como la eficacia (descenso de la carga viral), la toxicidad (alteración de las transaminasas, elevación de la glicemia o el colesterol, o bien la aparición de lipodistrofia o polineuropatía), o bien ambas a la vez.

Las bases de la monitorización de los fármacos antirretrovirales se esfuerzan en demostrar cómo determinados parámetros farmacocinéticos pueden correlacionarse con determinadas propiedades farmacodinámicas. En caso de encontrar esta relación, podrían diseñarse determinadas estrategias encaminadas a mejorar la eficacia mediante una mejor administración (ya sea en su dosificación o asociación con otros fármacos) o bien a disminuir la toxicidad por un mecanismo justamente inverso. Hasta el momento, parece existir una clara relación entre las propiedades farmacocinéticas de los antirretrovirales y su eficacia clínica. Sin embargo, esta relación no se ha demostrado claramente entre la farmacocinética y la toxicidad (aunque la lógica permita suponer esta asociación) (9).

Respecto a la farmacodinámica de los antirretrovirales, es preciso diferenciar las tres familias de fármacos de que disponemos en la actualidad. En el caso de los análogos de nucleósido (ITIAN), se trata de profármacos que precisan la activación intracelular para convertirse en sus derivados trifosfato, que son los que tienen actividad antiviral. La medida de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos no parece establecer una correcta relación entre farmacocinética y farmacodinámica, probablemente debido a la falta de correlación entre las concentraciones en plasma del ITIAN y la concentración intracelular del ITIAN-trifosfato. La medida de la concentración del metabolito activo trifosfato sí que daría una correcta relación entre ambos tipos de propiedades, si bien este análisis no se realiza en la mayoría de los centros donde se controlan pacientes por la complejidad de la técnica. Esto hace que los ITIAN no se consideren buenos candidatos para la monitorización de las concentraciones plasmáticas (10).

En cambio, los inhibidores de la proteasa son excelentes fármacos para llevar a cabo la monitorización (11). Junto al hecho de poseer actividad inhibitoria intrínseca frente a las enzimas de la proteasa y, por tanto, no precisar activación, registran una buena correlación entre farmacocinética y farmacodinámica, que ha podido establecerse en diversos parámetros, como los especificados en la Tabla 1.

Los parámetros farmacocinéticos más utilizados por su mejor correlación son la $C_{m\acute{a}x.}$, la $C_{min.}$ y la AUC, así como el denominado «coeficiente de concentración» que hace referencia al coeficiente de la concentración plasmática en un momento determinado después de la toma del fármaco y la media de la concentración en ese mismo momento observada en la población tratada con ese fármaco. La $C_{min.}$ parece relacionarse más con el descenso de la carga viral, aunque la $C_{m\acute{a}x.}$ y la AUC también se relacionan con dicho descenso. Existe una corriente de opinión, no bien consensuada, que defiende que la $C_{min.}$ es el mejor factor de predicción de respuesta en términos de eficacia, mientras que la $C_{m\acute{a}x.}$ se relaciona más directamente con la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios, así como con las alteraciones analíticas.

Las reacciones de hipersensibilidad asociadas a diversos antirretrovirales son tal vez los únicos signos de toxicidad que parecen no relacionarse con las propiedades farmacocinéticas de los mismos, en particular debido a que éstas parecen producirse por mecanismos que son independientes de las concentraciones.

Recientemente, se ha postulado una buena correlación farmacocinética-farmacodinámica con respecto a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITIANN). Como en el caso de los IP, estos fármacos poseen actividad intrínseca contra el HIV y no requieren activación previa (12).

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los análogos de nucleósido**Zidovudina**

La zidovudina se fosforila a nivel intracelular, convirtiéndose en su metabolito 5'-trifosfato, la denominada zidovudina trifosfato (AZT-TP), que se produce tanto en las células infectadas por el HIV como en las no infectadas, ya que este proceso depende esencialmente de enzimas celulares y no virales. Después de la fosforilación, el principio activo inhibe in vitro la replica-

Tabla 1. Correlación entre variables farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento antirretroviral.

Fármaco	Parámetro farmacocinético	Parámetro farmacodinámico
Indinavir	AUC, C _{min.}	ARN HIV-1
Indinavir	Concentración. Coeficiente	ARN HIV-1
Indinavir	AUC, C _{min.} , C _{máx.}	ARN HIV-1
Indinavir	Concentración. Coeficiente	Toxicidad renal
Saquinavir	AUC	ARN HIV-1
Saquinavir	Concentración. Coeficiente	ARN HIV-1
Saquinavir	Concentración. Coeficiente	ARN HIV-1
Saquinavir	Concentración. Coeficiente	Toxicidad gastrointestinal
Nelfinavir	Concentración. Coeficiente	ARN HIV-1
Nelfinavir	Concentración. Coeficiente	Toxicidad gastrointestinal
Ritonavir	C _{máx.} , C _{min.}	Toxicidad gastrointestinal
Nevirapina	Concentración media	ARN HIV-1
Efavirenz	C _{min.}	ARN HIV-1
Efavirenz	Concentración media	ARN HIV-1
Efavirenz	Concentración media	Toxicidad SNC

ción del HIV-1, al interferir directamente con la transcriptasa inversa. Ni la zidovudina propiamente dicha ni su metabolito monofosfato intermedio tienen actividad contra la transcriptasa inversa, siendo para ello precisa su forma trifosfato. El mecanismo exacto parece competitivo con la base timidina trifosfato que se une al ADN viral por la acción de la transcriptasa inversa. Después de esta unión competitiva por la que parece que AZT-TP tiene mas afinidad, la síntesis de ADN se acaba prematuramente, ya que el grupo 3'-azido de la zidovudina no permite posteriores uniones 5-3'-fosfodiéster (13). El metabolito más importante de la zidovudina es el 3'-azido-3'-deoxi-5'-O-beta-D-glucopiranosilimidina (GZDV), que no tiene actividad antiviral.

En diferentes estudios se ha demostrado que la zidovudina (AZT) ejerce un efecto aditivo o sinérgico con otros antirretrovirales, como es el caso de zalcitabina, lamivudina, saquinavir, indinavir, ritonavir, nevirapina, delavirdina o interferón alfa en células de cultivo (14).

AZT se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal. Se observa un pico sérico transcurridas

entre 0,4 y 1,5 horas de la administración, si bien dicha absorción está sometida a una gran variabilidad personal, según cada individuo. La comida puede disminuir las concentraciones, si bien no de forma importante. Tanto en adultos como en niños, hasta el 65% de la dosis (oral o intravenosa) llega a la circulación general en su forma no metabolizada. La unión a proteínas es baja y no suele sobrepasar el 38%.

A pesar de que se carece de datos sobre la distribución a lo largo de los tejidos, parece que ésta es correcta. Así, AZT se distribuye en el líquido cefalorraquídeo (LCR) con un coeficiente LCR/plasma de 0,6 (0,04 mg/dl-2,62 mg/dl), aunque los datos obtenidos en animales sobre la penetración en el tejido cerebral muestran una concentración baja. Tanto AZT como su metabolito atraviesan la barrera placentaria y se distribuyen tanto en la sangre del cordón como en el líquido amniótico, así como en el tejido hepático fetal y muscular, si bien la penetración en el sistema nervioso central fetal es muy reducida. Finalmente, AZT se distribuye bien en tejido mamario y en la leche materna.

La vida media de AZT en los adultos es de aproximadamente una hora de media después de la administración oral y de 1 hora y 10 minutos si se administra por vía intravenosa. La eliminación se realiza esencialmente por vía renal después de la etapa de metabolización renal. Hasta un 14%-18% de AZT se elimina en la forma no metabolizada, mientras que un 72%-74% se elimina en la forma de metabolito; en ambos casos se elimina por vía urinaria y siempre dentro de las seis horas posteriores. A pesar de que la eliminación de AZT disminuye en los pacientes con alteración de la función renal, parece que un aclaramiento renal superior a 15 ml/min. es suficiente para no cambiar las dosis normales. En pacientes con un aclaramiento inferior o en aquellos sometidos a diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal), la reducción de la dosis es necesaria (100 mg/8 h si el filtrado glomerular oscila entre 10 mg-50 mg, y 100 mg/12 h si es inferior a 10 mg). Respecto a la insuficiencia hepática moderada o grave, no se dispone de datos que permitan recomendar un ajuste de dosis, pero parece que en pacientes con una alteración grave de la función hepática las concentraciones plasmáticas de AZT aumentan debido a la disminución de la metabolización, lo cual podría favorecer la toxicidad hematológica propia del fármaco (15,16).

Las cepas del HIV con sensibilidad disminuida a AZT, ya sea *in vitro* o *in vivo*, suelen mostrar hasta cinco sustituciones aminoácidas a nivel de la transcriptasa inversa. La existencia de un alto grado de resistencia se asocia a un mayor número de mutaciones.

Farmacocinética y farmacodinámica de los principales antirretrovirales

El tratamiento durante doce semanas con lamivudina y AZT restablece la sensibilidad a AZT en algunos pacientes que tenían cepas resistentes a esta última. La asociación de lamivudina y AZT retrasa, además, la aparición de mutaciones que confieren resistencia a AZT, lo cual no se ha demostrado en las asociaciones de AZT más zalcitabina o didanosina (17).

Didanosina

La didanosina (ddl) se convierte mediante enzimas celulares en su principio activo, la didesoxiadenosina 5'-trifosfato (ddl-TP). La falta de un grupo libre 3'-hidroxil en la ddl-TP es la causa que impide la formación de enlaces fosfodiéster necesarios para la síntesis del ADN viral. Por tanto, la ddl-TP inhibe la transcriptasa inversa del HIV por un mecanismo competitivo con el sustrato natural, la desoxiadenosina 5'-trifosfato, siendo el mecanismo exacto la finalización de la cadena de ADN que está en proceso de síntesis (18).

La didanosina se absorbe rápidamente, con una $C_{máx.}$ que se observa generalmente entre 0,25 y 1,50 horas después de la dosis oral en la presentación actual de cápsula entérica. La absorción se ve influida por diversos factores, como la formulación utilizada, el pH gástrico y sobre todo la presencia de comida en el tracto digestivo, existiendo una notable variación interindividual en la concentración plasmática y en la AUC después de la toma por vía oral. Estas diferencias en la biodisponibilidad del fármaco parecen deberse sobre todo a la variación en el pH gástrico y a la existencia de determinadas enfermedades que alteran la motilidad gastrointestinal y el tránsito digestivo especialmente en pacientes con sida. La $C_{máx.}$ y la AUC de la didanosina se redujeron aproximadamente un 55% cuando se administró la formulación normal con comida, mientras que si la administración se realizaba 30 minutos antes de la comida, no existió ningún cambio apreciable en la biodisponibilidad. En la formulación de cápsulas entéricas revestidas, la reducción fue del 46% y 19% respecto de la $C_{máx.}$ y de la AUC en presencia de comida.

Dado que ddl se ve inactivada rápidamente por los ácidos gástricos y el pH ácido, la formulación en comprimidos dispersables o en solución oral contienen determinados agentes protectores o bien deben asociarse a antiácidos para favorecer la absorción. La forma de presentación de liberación lenta contiene un recubrimiento protector de la didanosina a nivel gástrico, si bien en el intestino delgado este recubrimiento se disuelve, permitiendo una mejor absorción del medicamento.

La unión a proteínas de ddl es baja *in vitro*, llegando a lo sumo al 5%. La distribución en el LCR después de

la administración intravenosa es moderada, con una concentración media del 21% de la plasmática en muestras obtenidas una hora después de la administración. Sin embargo, en un estudio realizado en niños que tomaban ddl por vía intravenosa u oral, la concentración en LCR llegó al 46% (12%-85%) de la plasmática, lo cual mejora sensiblemente el resultado anterior.

Didanosina atraviesa bien la placenta y se distribuye en la sangre del cordón y en el líquido amniótico. Si bien no se han demostrado efectos sobre el curso del embarazo o daños en el feto, el uso de ddl en el embarazo está desaconsejado, excepto en caso de ser estrictamente necesario.

La vida media plasmática de ddl en pacientes infectados por el HIV oscila entre 0,97 y 1,6 horas, mientras que en los niños la vida media ronda 0,8 horas. El aclaramiento plasmático de ddl es de 800 ml/min. en adultos y de entre 490 ml/min. y 530 ml/min. en niños infectados por el HIV (19,20).

La didanosina se elimina a través de la orina mediante filtrado glomerular y secreción tubular activa. Después de la toma oral, el aclaramiento renal es de aproximadamente 400 ml/min. (un 50% del aclaramiento plasmático) y algunos autores lo han cuantificado en 5,5 ml/min./kg en adultos y en 240 ml/min./kg y 240 ml/min./m² en niños (21).

Los pacientes en diálisis presentan una vida media plasmática de 4,1 horas; en este caso, la didanosina se elimina por la diálisis. Se recomienda una reducción de la dosis del fármaco en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento <15%-20%) y en aquéllos en hemodiálisis (22). Sin embargo, carecemos de estudios suficientes en el caso de pacientes con insuficiencia hepática que permitan establecer una recomendación, aunque parece razonable disminuir la dosis si la insuficiencia es grave.

Lamivudina

La lamivudina (3TC) es un antirretroviral sintético que actúa como inhibidor competitivo de la didesoxinucleósido transcriptasa inversa. No obstante, en realidad es un enantiómero del didesoxianálogo de la citidina con una estructura similar a la zalcitabina, de la cual difiere tan sólo por un cambio en la posición 3' de la ribosa, donde un grupo carbono se cambia por un sulfuro.

La lamivudina se fosforila por vía intracelular para transformarse en su forma activa 5'-trifosfato, convirtiéndose en la forma activa denominada lamivudinatri-fosfato. Esta forma activa es un análogo estructural de la

desoxicitidina trifosfato (dCTP), que es a su vez sustrato natural de la transcriptasa inversa. Al actuar de forma competitiva en la incorporación a la cadena de ADN viral en formación, provoca una paralización de la misma. Además, 3TC actúa como inhibidor de la ADN polimerasa mitocondrial y de las polimerasas alfa y beta (23).

En pacientes infectados por el HIV asintomáticos se ha estudiado la farmacocinética de 3TC después de la administración de una dosis intravenosa de entre 0,25 mg/kg y 8 mg/kg, así como de dosis múltiples de 0,25 mg/kg-10 mg/kg; en todos los casos se observó que la absorción del fármaco es muy rápida. La biodisponibilidad absoluta en adultos es del 86% en el preparado en comprimidos y del 87% en la forma oral. La $C_{máx.}$ después de la administración de una dosis oral de 2 mg/kg fue de 1,5 µg/ml, sin que pareciera verse influida por la comida o el ayuno, por lo que puede administrarse tanto con comida como sin ella. El volumen de distribución después de la administración intravenosa fue de 1,3 l/kg, lo cual sugirió que 3TC se distribuye sobre todo en el espacio extravascular. Dicho volumen de distribución es independiente de la dosis y no se correlaciona tampoco con el peso. La unión a proteínas es baja (inferior al 36%).

La vía metabólica de eliminación es poco significativa, y sólo alrededor del 5% se elimina en la orina en la forma denominada trans-sulfoxida, mientras que la mayoría se elimina por la misma vía en su forma activa no metabolizada. El aclaramiento renal después de una dosis intravenosa de 3TC fue de 280,4-75,2 ml/min., representando un total del 71%-16% del total del aclaramiento del fármaco. El tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$ beta) oscila entre 5 y 7 horas en los estudios que se han realizado después de administrar una dosis oral (24).

En caso de insuficiencia renal, a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye, la aclaración plasmática del fármaco también disminuye. Por todo ello, se recomienda ajustar la dosis de 3TC a 150 mg/día cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min. En pacientes en hemodiálisis, se admite una dosis de 25 mg/día. No parece que la insuficiencia hepática altere la farmacocinética de 3TC, si bien no se dispone de estudios en pacientes con cirrosis hepática descompensada (25).

En el estudio genotípico, las cepas de HIV con sensibilidad disminuida a 3TC muestran una mutación-sustitución en el codón 184 de la transcriptasa inversa. La combinación de lamivudina y zidovudina es sinérgica y, como se ha comentado antes, tiene la capacidad de revertir la resistencia a zidovudina después de doce semanas de su instauración, retrasando además la aparición de mutaciones que confieran resistencia a zido-

vudina (17). Se ha registrado resistencia cruzada con otros análogos de nucleósido como zalcitabina o didanosina, pero no así con zidovudina.

Estavudina

La estavudina (d4T) es la 2'-3'-didehidro-3'-desoxitimidina que muestra actividad frente al HIV-1 y HIV-2 mediante la inhibición de la transcriptasa inversa. Como el resto de análogos de nucleósido, el d4T penetra de forma pasiva en la célula, donde tras ser fosforilado por las cinasas intracelulares, se convierte en su forma metabolizada activa (estavudina 5'-trifosfato). Este actúa compitiendo con la timidina en su incorporación a la cadena de ADN viral en formación, provocando su finalización (26).

La dosis habitual de d4T es de 40 mg/12h si el paciente pesa más de 60 kg y de 30 mg/12 h si el peso es inferior a 60 kg. La biodisponibilidad del fármaco es excelente y llega hasta el 100%. No parece verse afectado por la acidez gástrica, ni existe problema para administrarlo tanto acompañado de comida como solo. La vida media plasmática oscila entre 1 y 1,6 horas, aunque si consideramos la vida media de su metabolito en el medio intracelular, éste llega hasta las 3,6 horas.

La distribución en el organismo es buena y atraviesa relativamente bien la barrera hematoencefálica y la placenta. La eliminación se realiza por vía renal, y hasta un 40% del fármaco se elimina en su forma no metabolizada. El aclaramiento de d4T disminuye en los pacientes con insuficiencia renal, por lo que es aconsejable reducir la dosis en presencia de insuficiencia renal. Si el aclaramiento es superior a 50 ml/h, no deben efectuarse cambios, mientras que la dosis debe reducirse a la mitad cuando el aclaramiento oscila entre 30 ml/h y 50 ml/h; entre 10 ml/h y 30 ml/h, la dosis será de 20 mg/día cuando el peso sea superior a 60 kg o de 15mg al día si el peso es inferior a 60 kg. Actualmente, se trabaja en la formulación de una presentación retardada que permitirá en breve una única dosis al día (27).

Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* han mostrado un efecto antagónico entre la estavudina y la zidovudina debido a una disminución en la forma activa del primer fármaco producida por la competición por las cinasas celulares que producen la fosforilación y que son las mismas para ambos fármacos. Por tanto, se desaconseja su uso conjunto.

La asociación de estavudina y zalcitabina ha mostrado un incremento de la neuropatía, de forma que tampoco parece recomendable. El resto de antirretrovirales parecen seguros.

Abacavir

El abacavir es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la guanina de estructura carbocíclica y desarrollado con la idea de mejorar la potencia de los análogos de nucleósido, así como la biodisponibilidad y la entrada en el sistema nervioso central. Presenta una potente actividad frente al HIV y una mayor estabilidad que los 2'-3'-didesoxinucleósidos (28).

El abacavir es fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa, pasando a abacavir monofosfato, el cual a su vez se convierte en carbovir monofosfato mediante una enzima citosólica y, finalmente, en carbovir trifosfato (mediante cinasas intracelulares), el fármaco activo. El tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima (tmáx.) después de la dosis oral es de 1,5 horas en el caso de la pastilla y de una hora en el caso de la solución oral, mientras que la Cmáx. es aproximadamente de 3 µM/l. El carbovir trifosfato tiene una vida media intracelular de 3,3 horas, lo cual explica su potencia intrínseca. Además, su grupo ciclopropilo favorece su absorción, con una biodisponibilidad de entre el 75% y 100% y una correcta penetración en el sistema nervioso central. Esta actividad cerebral se ha demostrado en el modelo animal de encefalitis por HIV en ratones, donde se observó una reducción viral importante en el tejido encefálico. En los pacientes infectados por el HIV se ha estudiado su actividad en el LCR, formando parte de una triple terapia; en estos estudios se observó también esta reducción de la carga viral. El índice LCR/plasma fue del 30%-44%. Además, se ha demostrado una Cmáx. en LCR que excede en al menos nueve veces la IC50 del abacavir, que es de 0,26 µmol/l cuando el fármaco se administra a la dosis habitual de 600 mg/día en dos dosis diarias (29).

En los pacientes infectados por el HIV, la AUC y la Cmáx. en ayunas son dependientes de las dosis. La administración conjunta con comida reduce la Cmáx. un 35% y la AUC un 5%, por lo que hoy se admite la toma del fármaco tanto acompañado de comida como solo.

El metabolismo del abacavir es hepático, mediante las enzimas alcohol deshidrogenasa y glucuroniltransferasa, produciendo dos metabolitos mayores, especialmente el derivado 5'-ácido carboxílico y otros metabolitos. Parece que en este proceso no intervienen directamente las enzimas del citocromo P450. La vida media del abacavir es de 1,5 horas. La eliminación se realiza fundamentalmente por vía renal, tanto del metabolito activo como del 11%-13% de fármaco que se elimina en la forma no metabolizada. Hasta un 85% de ambos se elimina en la orina y el resto, a través de las heces (30).

Tenofovir

El tenofovir disoproxil fumarato es el primer antirretroviral de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido (ITIAN). Se administra en combinación con otros antirretrovirales, como en el caso de los ensayos llevados a cabo con lopinavir/ritonavir, lamivudina y efavirenz para estudiar la capacidad de esta pauta para suprimir completamente la carga viral. Se ha utilizado tanto en el tratamiento de pacientes con fracaso terapéutico a pautas anteriores como también en pacientes naïve. Inhibe el HIV-1 (ID50=0,5 mg/l), el HIV-2 y también el virus de la hepatitis B (31).

El tenofovir es un análogo acíclico de nucleótido, concretamente de la adenosina 5'-monofosfato. *In vivo*, tenofovir disoproxil fumarato se hidroliza en tenofovir y experimenta una fosforilación dentro de las células a través de enzimas que lo convierten en tenofovir difosfato. Este último inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del HIV por competición con su sustrato natural, la desoxiadenosina 5'-trifosfato.

El tenofovir disoproxil fumarato es, en realidad, el profármaco del tenofovir. Corresponde a la forma de presentación biodisponible que precisa de su metabolismo dentro de las células hasta llegar a su forma activa, que es el tenofovir difosfonato; este último se incorpora al ADN viral, provocando la terminación de la cadena e inhibiendo la replicación viral (32).

El tenofovir se excreta en hasta un 80% por vía urinaria mediante filtración glomerular y secreción tubular activa, con lo cual la existencia de insuficiencia renal podría afectar en principio a su concentración plasmática. No existen datos actuales sobre el uso de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal o diálisis, por lo cual su uso podría ser controvertido. Por el contrario, dado que no hay metabolización hepática, la insuficiencia hepática debería influir poco en las concentraciones plasmáticas de tenofovir, si bien no se han publicado datos al respecto. Tampoco se sabe si el tenofovir podría colaborar en el desarrollo de acidosis láctica o esteatosis hepática en los pacientes con insuficiencia hepática previa (33).

Parecen existir resistencias cruzadas entre el tenofovir y ciertas mutaciones a la zidovudina, dependiendo en último término del número de ellas. Cuando se expresan tres o más mutaciones a la zidovudina, incluyendo M41L o L210W, se detecta una sensibilidad disminuida al tenofovir. Lo mismo sucede en ausencia de mutaciones a la zidovudina cuando se expresan mutaciones como K65R o L74V y, sin embargo, no hay resistencia cruzada en el caso de expresar la mutación M184V propia de lamivudina/abacavir. Finalmente, las mutaciones asociadas a zi-

dovudina D67N, K70R, T215Y/F o K219Q/E/N no influyen en la sensibilidad del tenofovir.

Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

Los no análogos presentan una buena disponibilidad oral, y todos pueden administrarse con o sin alimentos. A diferencia de los no análogos, tanto nevirapina como efavirenz tienen una semivida plasmática muy larga, siendo inferior en el caso de delavirdina. Se recomienda no asociar antiácidos al tratamiento con delavirdina, ya que la molécula necesita un medio ácido para actuar correctamente. Finalmente, respecto a la penetración en LCR, tanto nevirapina como efavirenz muestran una buena penetración, lo cual no se observa con delavirdina.

El metabolismo de los no análogos de nucleósidos es hepático, a través del CYP3A4, una enzima que pertenece al citocromo P450 y que, por tanto, puede alterar el metabolismo de otros fármacos que utilizan también esta vía metabólica.

La nevirapina produce su propio metabolismo en primer lugar, razón por la cual es preciso incrementar la dosis a partir del día 14 de tratamiento, multiplicando por dos la dosis inicial (200 mg/12 h), además de utilizar la dosis baja inicialmente para prevenir la aparición de erupción cutánea. El efavirenz se comporta, generalmente, como inductor, pero en otras ocasiones puede actuar como inhibidor. Finalmente, delavirdina inhibe el metabolismo del citocromo P450 (34).

Nevirapina

La nevirapina fue el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido comercializado en España. Proviene de sucesivas modificaciones de la dipiridodiazepinona hasta llegar al compuesto 11-ciclopropil-5', 11-dihidro-4-metil-6H-dipirido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-ona.

Actúa inhibiendo de forma no competitiva la transcriptasa inversa. A diferencia de los análogos de nucleósido, no precisa de ninguna modificación por parte de enzimas celulares y, por consiguiente, se trata de un principio activo de forma primaria. Se une a la transcriptasa inversa en el aminoácido 181 y 188, donde existe una hendidura en la morfología de la transcriptasa. Los cambios que se producen en esta estructura al

unirse la nevirapina son suficientes para inhibir la enzima a través del enlentecimiento de la actividad de esta enzima. Por tanto, se diferencia del mecanismo de los análogos de nucleósido que actúan bloqueando la adición de nucleótidos naturales y finalizando la elongación de la cadena. Nevirapina no parece ejercer actividad sobre la ADN polimerasa de las células humanas, lo cual se traduce en un bajo perfil de toxicidad a largo plazo. Tampoco afecta de forma importante a la transcriptasa inversa del HIV-2, lo cual puede ser un inconveniente para tratar dicho virus (35).

La biodisponibilidad es muy buena, llegando al 90% tras la dosis oral. Presenta una elevada vida media que puede llegar a las 30 horas (oscila entre 12 y 24 horas), lo que permite su administración cada 12 horas independientemente de la toma concomitante o no de alimentos. La $C_{m\acute{a}x}$. se alcanza alrededor de dos horas después de la toma del fármaco, y aproximadamente dos semanas después de la dosificación en dosis múltiples se alcanza una concentración plasmática en estado de equilibrio. La C_{min} . fue de 4,5 -1,9 μ g/ml al utilizarse la pauta de 400 mg/día, muy superior a la IC_{50} de la mayoría de las cepas de los aislados clínicos (0,0026 mg/l-0,026 mg/l). Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas que no supera el 50%-60%, con lo que existe una buena distribución a los tejidos y, lo que es más importante, una buena penetración en el LCR que se sitúa en alrededor del 45% de las concentraciones plasmáticas; asimismo, es buena la penetración placentaria. La C_{min} . llega a estar más de 55 veces por encima de la IC_{95} en las cepas salvajes del HIV, si bien esta situación cambia cuando la cepa tiene mutaciones de resistencia, donde la IC_{95} puede incluso llegar a igualar a la C_{min} . Cuando se selecciona la mutación Y181C, la pérdida de sensibilidad es sumamente significativa, mientras que si seleccionan otras como la K103N o Y188C, que también son frecuentes, la C_{min} . suele seguir siendo superior a la IC_{95} .

El metabolismo de la nevirapina se produce especialmente a través de las isoenzimas del citocromo P430 3A4 y P2B6, que dan lugar a metabolitos hidroxilados que finalmente se glucuronizan. La eliminación se realiza fundamentalmente por vía renal, si bien hasta un 10% se elimina a través de las heces.

Respecto a la dosificación, en adultos se recomienda la administración de 200 mg/día durante dos semanas, seguido de la administración de 400 mg/día repartidos en dos dosis (esta recomendación inicial debe seguirse de forma estricta para prevenir la aparición de erupción cutánea). En niños de edades comprendidas entre los 2 meses y 8 años, la dosis inicial debe ser de 4 mg/kg/día en dosis única, pasando luego a la administración de 7 mg/kg/día en dos dosis, sin pasar en ningún caso de 400

Farmacocinética y farmacodinámica de los principales antirretrovirales

mg/día. En los niños mayores de 8 años, la dosis después de la pauta inicial será de 4 mg/kg/día dos veces al día (36).

Si aparece una reacción de hipersensibilidad importante caracterizada por exantema grave o bien hepatitis (también si la hepatitis es leve, pero se asocia con exantema importante) se aconseja interrumpir el tratamiento con el fármaco y, en principio, no reiniciarlo. En casos de reacciones leves (hepatitis leve sin erupción cutánea o bien con erupción leve) puede reiniciarse la administración de nevirapina, pero siguiendo la misma pauta terapéutica, especialmente si se reinicia después de más de una semana de parar el fármaco.

Su farmacocinética permite su administración una vez al día, lo cual ha servido de base para utilizarla en las pautas denominadas de monodosis diaria. No parece precisar cambios en su dosificación en el caso de insuficiencia renal o hepática.

Efavirenz

El efavirenz actúa a través de la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del HIV-1, sin ejercer ningún efecto sobre la transcriptasa del HIV-2 o las polimerasas alfa, beta o delta de la células humanas. La $C_{máx.}$ de efavirenz oscila entre 1,6 μ M/l y 9 μ M/l, con un $t_{máx.}$ de entre 3 y 5 horas después de la dosis (considerando la toma de 100 mg-600 mg del fármaco) y llegando a la fase de equilibrio de la concentración plasmática alrededor del día 6-10. Se puede administrar con o sin alimentos, pero es importante destacar que la comida rica en grasas puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco, que en estas condiciones llega a ser del 50%. Su vida media, que llega hasta las 50 horas de media, es la base de que pueda administrarse una vez al día. Aunque el efavirenz se une en una alta proporción (cercana al 100%) a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, a pesar de esto conserva suficiente difusión en el LCR. En los pacientes que toman una dosis de 200 mg-600 mg una vez al día, la concentración en LCR oscila entre el 0,26% y 1,19% de la concentración plasmática después de un mes del inicio del tratamiento. Efavirenz atraviesa la barrera placentaria, y las concentraciones en sangre del cordón y en sangre fetal son similares a la plasmática materna. En primates de experimentación se ha demostrado teratogenicidad, por lo que la *Food and Drug Administration* (FDA) ha clasificado al fármaco dentro de la categoría C (37,38).

La metabolización se lleva a cabo a través del citocromo P450 (CYP 3A4 y 2B6), formándose 8-hidroxi-efavirenz, que posteriormente se glucuroniza, siendo estos metabolitos inactivos. Respecto a su eliminación,

un 15%-30% se elimina a través de la orina y casi en forma de metabolito; sin embargo, parece ser que la mayor parte (16%-61%) lo hace a través de las heces en forma de fármaco no metabolizado.

No existen datos adecuados sobre la administración de efavirenz en los pacientes con insuficiencia hepática, pero en cualquier caso debe utilizarse con precaución, monitorizándose adecuadamente las transaminasas. Menos del 1% del fármaco no metabolizado se elimina por la orina, con lo que la insuficiencia renal no debería requerir ajustes de dosis. Sin embargo, los datos obtenidos de un paciente con insuficiencia renal grave mostraron una disminución del aclaramiento plasmático de efavirenz, por lo que es recomendable monitorizar las concentraciones en estos casos (39).

El mecanismo de resistencia se pone de manifiesto por la aparición de mutaciones a nivel de la transcriptasa inversa que incluye los aminoácidos en posición 98-108 y 179-190, aunque también se han descrito en la posición 225. Efavirenz ha demostrado actividad sinérgica contra el HIV al asociarse a zidovudina, didanosina o indinavir.

Delavirdina

La delavirdina fue aprobada por la FDA en 1997. El estudio ACTG-359, en que se asociaba a dos IP como pauta de rescate, demostró su eficacia al reducir la carga viral hasta en un 40% de los pacientes. Se trata de un derivado bis[heteroaril]piperazina (BHAP) con una actividad antirretroviral *in vitro* comparable al resto de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

La delavirdina rodea directamente la transcriptasa inversa del HIV y bloquea la actividad de la ARN y ADN polimerasa del virus, con la ventaja de no afectar a la ADN polimerasa de las células humanas. Existe un grupo de virus HIV, el grupo O, contra el cual la delavirdina no tendría efecto, si bien este grupo es muy poco frecuente en Europa y EE.UU.

La delavirdina se distribuye en primer lugar en el plasma sanguíneo para pasar a metabolizarse en diferentes metabolitos inactivos a través del citocromo P450 3A y mediante un proceso de N-desalquilación y piridina hidroxilación. El tiempo medio de eliminación ($t_{1/2}$) es de 5,8 horas. La eliminación se realiza a través de las heces en un 44% de los casos y a través de la orina en un 51% en forma de metabolitos, siendo la eliminación por la orina en forma activa inferior al 5%. La resistencia es cruzada con el resto de los no análogos de nucleósidos, especialmente por las mutaciones en el codón 103 (40).

Osteonecrosis en pacientes con infección por el HIV

Cervantes García M, Sala Rodó M, Segura Porta F*

Resumen

La osteonecrosis o necrosis avascular ósea se ha convertido en los últimos años en una de las manifestaciones clínicas más sorprendentes en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (1, 2). Tanto por su creciente incidencia como por su etiopatogenia incierta, la osteonecrosis es hoy objeto de numerosos estudios que intentan establecer la posible relación de la alteración ósea con el propio HIV, los fármacos antirretrovirales, el síndrome de reconstitución inmunológica y otros factores. Aunque esta complicación está descrita en pacientes con sida desde 1990 (3, 4), la eclosión de casos publicados a partir de 1997 aporta un aspecto epidemiológico llamativo (Figuras 1-4), ya que coincide con la aparición de la terapia antirretroviral combinada, con la descripción de las complicaciones metabólicas o lipodistrofia, y con la mayor supervivencia de los pacientes con infección por el HIV y sida (5, 6).



Figura 1



Figura 1

*Unidad VIH, Programa de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona. Reproducido con la autorización exclusiva de AIDS Cyber J 2003; 6(5).

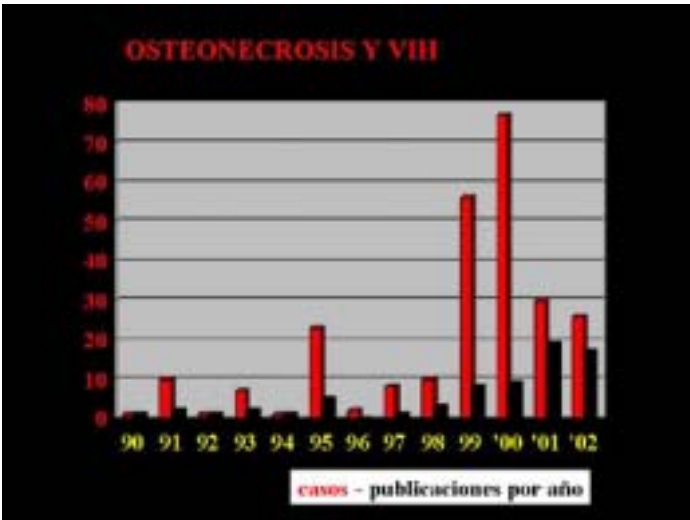


Figura 3

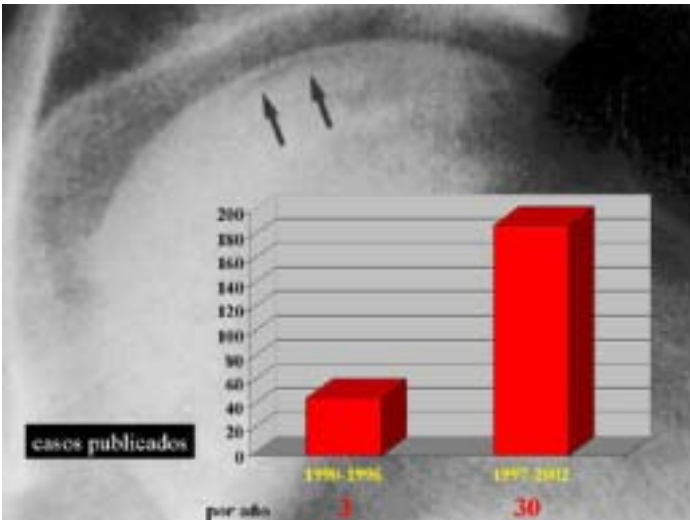


Figura 4

La osteonecrosis en la población general

Descrita inicialmente como osteocondritis disecante hace más de 50 años, la necrosis avascular ósea u osteonecrosis es una enfermedad poco frecuente (<0,1% de la población) que afecta más al sexo masculino y que, desde el punto de vista epidemiológico, aparece como un proceso típicamente multifactorial.

Etiopatogenia

Está claramente definida su relación con el tratamiento esteroideo, el abuso del alcohol, la hiperlipidemia, la diabetes, la esteatosis hepática y las perfusiones lipídicas en nutrición parenteral, por lo que la hipótesis clásica sugiere que la alteración del metabolismo lipídico común a estos procesos podría ser la causa de la oclusión vascular (7). Sin embargo, en ausencia de alteraciones de los lípidos, se han relacionado también otros procesos con la mayor incidencia de osteonecrosis, especialmente problemas de hipercoagulabilidad como déficit de proteína C y proteína S, presencia de anticuerpos antifosfolípido, estados de trombofilia o hipofibrinólisis, y trombosis venosas (8). En casos muy concretos se han descrito procesos de fisiopatogenia más clara, como accidentes de descompresión en buceo, embolia grasa o infiltración tumoral de la médula ósea. Sin embargo, la causa más común es la postraumática. Por último, existen casos congénitos, así como la variante infantil o síndrome de Legg-Calvé-Perthes, también descrito en niños infectados por el HIV (Tabla 1) (9).

Tabla 1. Factores implicados en la osteonecrosis.

Edad, sexo y vía de transmisión
Hipercoagulabilidad
Hemoglobinopatías
Diabetes
Infecciones previas
Pancreatitis
Hiperlipidemia
Embarazo
LES, Gaucher
Trasplantes
Hiperuricemia
Osteopenia
Alcohol, cocaína
Tabaquismo

Anatomopatológicamente, la osteonecrosis se caracteriza por la destrucción ósea en las zonas de circulación vascular más afectada (área subcondral yuxtaarticular), por lo que la hipótesis planteada respecto a su patogenia fue la oclusión vascular que conllevaría la necrosis por isquemia. El balance entre la dificultad de riego sanguíneo y la mayor afectación mecánica explicaría que la cabeza femoral fuera la zona que se afecta con más frecuencia, seguida de la cabeza humeral, la rodilla y el tarso. Sin embargo, se han descrito lesiones en la mayoría de los huesos del organismo, incluidas las zonas de menor esfuerzo mecánico como la mandíbula o el carpo (10).

Recientemente, han aparecido datos que sugieren la implicación de factores inmunológicos en la patogenia

Osteonecrosis en pacientes con infección por el HIV

de la osteonecrosis asociada a determinados procesos. En la enfermedad de Gaucher, al margen de la acumulación de glucosilceramida, se han descrito concentraciones séricas elevadas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y especialmente de interleucina-6 (IL-6) en caso de afectación ósea (11). En una serie amplia de pacientes con enfermedad de Crohn, una tercera parte de los pacientes que desarrollaron osteonecrosis no había recibido corticoides, y también se hallaron concentraciones elevadas de citocinas, sobre todo TNF- α (12). Si consideramos estos hallazgos junto a la descripción reciente del predominio de fenómenos de apoptosis sobre los de necrosis en la osteonecrosis producida por esteroides, la hipótesis inmunológica de la enfermedad está servida (13, 14). En cambio, la necrosis predomina cuando la causa es el alcohol o la isquemia provocada por trauma o anemia de células falciformes. Queda por determinar la etiopatogenia en los cada vez más frecuentes casos de osteonecrosis posteriores a un trasplante, especialmente renal o de precursores hematopoyéticos, donde los corticoides serían sólo una parte del problema subyacente.

Clínica, diagnóstico y tratamiento

La osteonecrosis suele ser una enfermedad subaguda que, en el momento del diagnóstico, lleva meses dando molestias que habían pasado desapercibidas o se achacaban a otros cuadros más prevalentes (polineuropatía diabética, alcohólica o por fármacos, artrosis) (Figura 5). El diagnóstico por radiología convencional sólo permite descubrir los casos avanzados, pero la tomografía axial computarizada (TAC), la gammagrafía y sobre todo la resonancia magnética (RNM) alcanzan una especificidad y una sensibilidad cercanas al 100%. Hoy en día, la RNM es la técnica de elección para el diagnóstico de la osteonecrosis y la gammagrafía con tecnecio es el método para descartar otras localizaciones subclínicas (15).

Figura 5



La evolución clínica clásica conlleva la destrucción progresiva de la zona afectada, que al ser típicamente yuxtaarticular, condiciona impotencia funcional y dolor intenso. El tratamiento indicado, una vez que el dolor no sea controlable con analgesia, será el recambio protésico de la articulación, con resultados generalmente buenos, aunque limitados por la duración de las prótesis actuales. En casos incipientes se han ensayado técnicas de descompresión (Forage) o de revascularización con resultados poco concluyentes (16). En los últimos años, y gracias a la mayor precisión del diagnóstico mediante RNM, se han descrito casos autolimitados con regresión e incluso desaparición de las lesiones, de explicación tan incierta como la fisiopatología del proceso (17, 18).

Osteonecrosis y HIV: ¿una nueva complicación metabólica?

El pronóstico de los pacientes con infección por el HIV ha mejorado drásticamente tras la introducción del tratamiento antirretroviral combinado a partir de 1996 (6). Hemos pasado de una etapa en que la tarea clínica fundamental era tratar y prevenir las infecciones oportunistas a una fase en que debemos plantearnos, junto a la terapia antiviral, un enfoque global para prevenir y tratar a largo plazo los problemas de salud y los factores de riesgo más prevalentes en esta población (19). Los efectos secundarios de la reconstitución inmunológica y de los fármacos antirretrovirales pueden ser la causa de muchos de estos problemas. Las alteraciones metabólicas en forma de redistribución grasa, hiperlipidemia, hiperglicemia y resistencia a la insulina han sido las primeras manifestaciones conocidas de este proceso (5). La hipertensión arterial, hiperuricemia, enfermedad tromboembólica, complicaciones cardiovasculares y manifestaciones óseas como la osteoporosis y la osteonecrosis pueden estar relacionadas, pero los estudios son contradictorios, generalmente por falta de poder estadístico o por el poco tiempo de seguimiento, dado que se trata de complicaciones tardías. En muchas publicaciones se describen casos aislados que han servido para llamar la atención sobre la asociación de estos procesos con la infección por el HIV, aunque no permiten concretar la causa.

Hasta hace poco, las alteraciones óseas en el contexto de la infección por el HIV han sido una rareza relacionada con algunas infecciones oportunistas, manifestación de estadios avanzados de malnutrición y casos muy esporádicos de osteonecrosis.

En los últimos cinco años han aparecido varios estudios en los que se describen casos cada vez más

frecuentes de necrosis ósea avascular (20-40). Llama la atención en estas comunicaciones la frecuente afectación bilateral y múltiple, así como un proceso acelerado que lleva en pocos meses a la destrucción ósea y a la necesidad de recambio articular, especialmente en la cadera, la articulación más afectada. Si desde 1980 hasta 1996 (era previa al HAART) se habían publicado una veintena de casos, en los últimos cinco años se han descrito más de 170 pacientes con infección por el HIV y necrosis aséptica (Figuras 1-4).

El estudio más llamativo es el de Masur de los National Institutes of Health (NIH), que encuentra una prevalencia superior al 4% en los pacientes con HIV asintomáticos. Se han planteado diversas hipótesis para explicar este ascenso: que se trate de una asociación casual y haya un sesgo de publicación de casos (poco probable); que esté relacionada con la terapia antirretroviral (de momento sin demostrar), con otros tratamientos que hayan recibido los pacientes, con la propia infección por el HIV o determinadas infecciones oportunistas, con la reconstitución inmunológica o con varias de ellas a la vez. Una de las premisas necesarias para apoyar o descartar estas posibilidades es conocer la prevalencia real del proceso, para lo cual pensamos que deben diagnosticarse tanto las formas sintomáticas (que difícilmente pasan desapercibidas) como las asintomáticas, que pueden preceder en meses o años a las manifestaciones clínicas.

Los estudios publicados hasta ahora son poco concluyentes acerca de los factores de riesgo específicos que explican este aumento de la incidencia de osteonecrosis en la infección por el HIV. Sin embargo, cabe destacar varios trabajos: tres estudios de casos y controles, el estudio de los NIH en pacientes con HIV asintomáticos y el estudio de la Comunidad Valenciana, el más amplio en nuestro medio (Tabla 2).

Tabla 2. Estudios publicados sobre la osteonecrosis en la infección por el HIV.

Kerully, J., Moore, R. Baltimore, EE.UU. CROI 2003	26 pacientes
Scribner, A. Dallas, Texas, EE.UU. ICAAC 99. JAIDS 2000; 25: 19-25	25 pacientes
Gutiérrez, F. Comunidad Valenciana/Murcia AIDS 2002; 16: 481-495	23 pacientes
Masur, H., Miller, K. NIH, EE.UU. IDSA 2000, Ann Intern Med 2002; 137: 17-25	15 pacientes
Glesby, M.J. Nueva York, EE.UU. 2 nd Adverse Drug Reactions 2000. JID 2001; 184: 519-523	14 pacientes
Sirera, G., Cervantes, M. Badalona-Sabadell, BarcelonalCAAC 2000	11 pacientes

El estudio de casos y controles de 25 pacientes presentado por Anita Scribner en el ICAAC de 1999 fue el primero de estas características. Los datos más llamativos son la alta incidencia (0,37%), el retraso en el diagnóstico y la presencia frecuente de factores de riesgo conocidos al margen del HIV o el tratamiento antirretroviral (uso de esteroides o megestrol, pancreatitis, hiperlipidemia e hipercoagulabilidad). No se pudo demostrar influencia de los antirretrovirales, salvo una tendencia de dudoso significado a haber recibido saquinavir. Al publicar los datos en el JAIDS en el año 2000, los autores destacan que el uso de megestrol y esteroides, así como la pancreatitis, eran los únicos factores con una *odds ratio* superior a 2 en el estudio univariante, y que 22 de los 25 casos presentaban factores de riesgo conocidos de osteonecrosis en la población general. Resulta llamativo que 23 de los 25 casos se diagnosticaran después de 1996 (41).

El estudio de Glesby con 14 pacientes, presentado en el Workshop on Adverse Drug Reactions del año 2000, muestra una tendencia a que los pacientes con osteonecrosis hayan sido diagnosticados previamente de neumonía por *Pneumocystis carinii* presenten una mayor proporción de tratamiento previo con esteroides y una mayor duración del tratamiento antirretroviral en relación con los controles. Al publicarlo en el año 2001 con 17 pacientes, la inmunorreconstitución a partir de menos de 50 CD4/mm³ fue también un factor estadísticamente significativo, pero los corticoides seguían siendo el factor más decisivo en el estudio multivariado (42).

El último estudio de casos y controles de Jeanne Kerully de la Universidad Johns Hopkins presentado en el último CROI es el más amplio, con 26 casos diagnosticados entre 1996 y 2001, estudiando cinco controles por caso. Coincide con los demás en cuanto a la influencia de esteroides, la hiperlipidemia y el mejor estado inmunoviológico, pero encuentra diferencias significativas en el uso del HAART (IP: 74% frente a 45%; NNRTI: 56% frente a 26%) y en el hallazgo de hipertensión arterial (30% frente a 14%). En su centro sólo habían diagnosticado dos casos de osteonecrosis entre 1990 y 1995 (43).

El estudio que Henry Masur presentó en el IDSA del año 2000 aporta los datos más alarmantes presentados hasta la fecha. Se practicó una RNM de cadera a 339 pacientes HIV+ que no habían presentado síntomas osteoarticulares. En 15 casos (4,4%) se diagnosticó osteonecrosis de cabeza de fémur. Los factores de riesgo detectados fueron el uso de esteroides, megestrol o testosterona, la hiperlipidemia y la utilización de prácticas extremas de ejercicio físico (*body building*). No se apreció la influencia del uso de antirretrovirales.

Osteonecrosis en pacientes con infección por el HIV

Afortunadamente, al publicar el estudio en el año 2003, la mayoría de los pacientes seguían asintomáticos (44).

El estudio de Félix Gutiérrez aporta una excelente revisión de 23 casos en diversos hospitales españoles del área levantina, con un claro aumento de la incidencia a partir de 1996, que llega a 1,19 por 1000 personas/año en el año 2000. Sólo dos pacientes presentaban lipodistrofia, siete no habían recibido HAART, y en casi todos los casos (20 de 23) se encontraban otros factores de riesgo conocidos (alcohol 8, esteroides 8, megestrol 6) (45).

Una exhaustiva revisión publicada en *AIDS* en enero de 2003 por Allison y cols. concluye que los antirretrovirales no parecen ejercer por sí mismos un papel directo en la patogenia, pero sí pueden provocar factores de riesgo de la osteonecrosis (hiperlipidemia, hiperuricemia, vasculitis), así como ocurre con el propio HIV (1). Por otra parte, Pablo Tebas y Kristin Mondy han publicado una magnífica revisión sobre las manifestaciones óseas asociadas a la infección por el HIV, con conclusiones similares sobre la probable etiopatogenia multifactorial de osteopenia y osteonecrosis (46).

Hasta ahora hemos hablado de estudios en HIV+. Desde otro punto de vista, un estudio reciente compara los factores de riesgo de 38 pacientes consecutivos intervenidos por osteonecrosis no traumática en San Francisco (EE.UU.). Siete eran HIV+, de los cuales sólo tres presentaban factores de riesgo conocidos para osteonecrosis. En cambio, el 86% de los 31 pacientes HIV negativos tenía esos antecedentes. Este estudio aporta datos objetivos para un nuevo enfoque: ante un paciente con osteonecrosis hay que pensar en la infección por el HIV, sobre todo si no se encuentran otros factores de riesgo (47).

Abundando en el papel clave de los esteroides como inductores de osteonecrosis en los pacientes con HIV, un estudio de los ACTG que analiza el efecto sobre la reconstitución inmune de 40 mg/día de prednisona junto al tratamiento antirretroviral muestra que el 18% de los pacientes (2 de 11) desarrolló osteonecrosis en un período corto de tiempo (48).

Experiencia en el Hospital Parc Taulí de Sabadell: 10 casos

En el seguimiento de 1750 pacientes diagnosticados de infección por el HIV desde 1985 hemos diagnosticado 12 casos de osteonecrosis de cabeza femoral. Dos fueron secundarios a artritis séptica previa y, por lo tanto, nos centraremos en las características de los 10

restantes. Desde 1985 hasta 1997, habíamos diagnosticado un solo caso de osteonecrosis, en 1986. Se trataba de un paciente con CD4 conservados que había seguido un tratamiento prolongado con prednisona por trombocitopenia. Entre 1998 y 1999, en sólo doce meses vimos cuatro pacientes más, todos ellos con afectación poliarticular sintomática y grave. A partir del inicio de un estudio prospectivo (FIPSE 2000) entre los años 2000 y 2001, buscando específicamente las manifestaciones clínicas y realizando radiología simple de cadera en 300 pacientes, diagnosticamos osteonecrosis en cinco nuevos casos. Desde diciembre de 2001 hasta julio de 2003 no hemos visto ningún caso adicional siguiendo el mismo protocolo (Figura 6). Estos diez casos representan entre el 0,6% y 1,7% de nuestros pacientes, porcentaje mucho más alto que en la población general y en otros estudios sobre el HIV, pero inferior al registrado por Masur en el estudio de los NIH (4,4%).

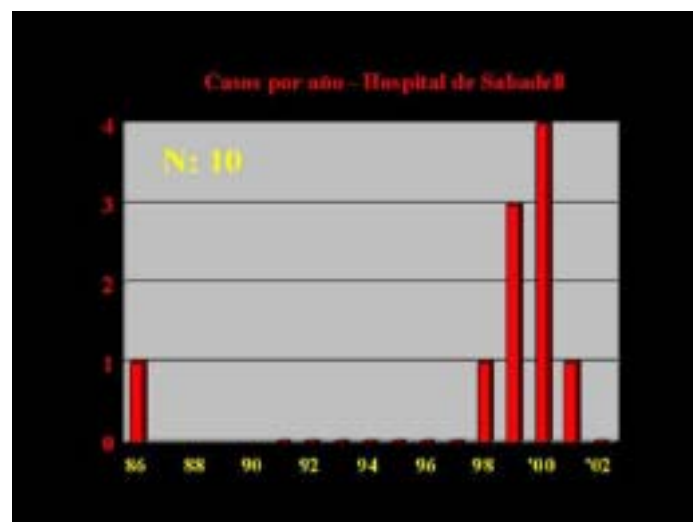


Figura 3

Las características de nuestros 10 pacientes (nueve hombres y una mujer) se exponen en la Figura 7. El 70% había adquirido la infección por contacto parenteral con material de punción y el 30%, por contagio homosexual. La edad media fue de 39,1 años (20-49). La mitad de los pacientes había desarrollado previamente criterios de sida. Con excepción del caso diagnosticado en 1986 tras varios meses de exposición a corticosteroides, el resto de los pacientes recibía tratamiento antirretroviral, uno de ellos con dos nucleósidos y el resto con dos nucleósidos y un inhibidor de la proteasa (IP). No había un fármaco específico (ni nucleósido ni IP) aparentemente implicado. Todos los pacientes tratados tenían una carga viral indetectable y el 90% había tenido un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³, que había mejorado de forma importante con el tratamiento antirretroviral. La media de CD4 nadir fue de 89 (19-264), 7% (1-20), llegando tras el tratamiento a una

media de CD4 373 (144-801), 18% (12-33) en el momento del diagnóstico de la osteonecrosis.

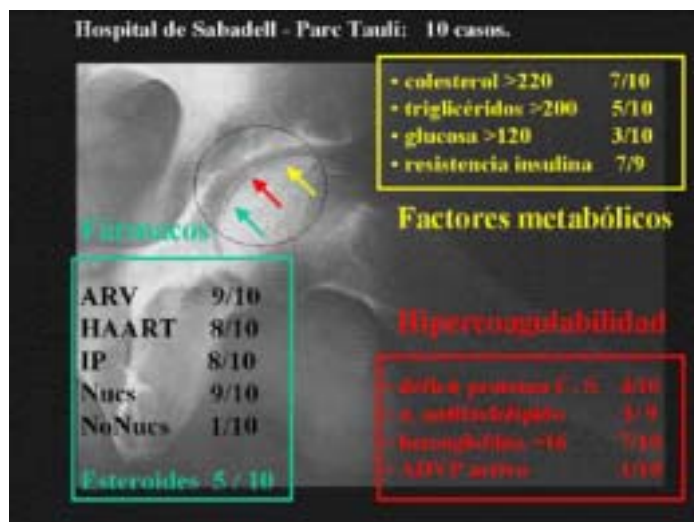


Figura 7

La mitad de los pacientes había recibido esteroides, aunque salvo el caso indicado anteriormente, tres habían seguido únicamente tres semanas de tratamiento por neumonía por *P. carinii* entre uno y dos años antes del diagnóstico de la osteonecrosis. Una paciente había recibido esporádicamente corticoides inhalados por broncospasmo. Ninguno se había tratado con megestrol ni andrógenos.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, ningún paciente presentaba redistribución grasa aparente, y la mayoría había alcanzado en algún momento cifras moderadamente elevadas de colesterol o triglicéridos, aunque sólo en un caso la cifra fue superior a 250 mg/dl. En cambio, en 7 de 9 casos detectamos indicios de resistencia a la insulina medida por las concentraciones de péptido C superiores a 4 ng/ml. Un hallazgo llamativo de nuestra serie es que aunque sólo tres pacientes tenían anticuerpos antifosfolípido, en seis casos descubrimos trastornos de la coagulación con déficit significativos de proteína C o S. En ningún paciente se demostró una alteración de la homocisteína. Por último, 7 de los 10 pacientes presentaban en algún momento previo al diagnóstico de osteonecrosis cifras de hemoglobina superiores a 16 g/l, que podría ser otro factor inductor de hipercoagulabilidad relacionado con la inmunorreconstitución.

En resumen, y aunque no hayamos realizado un estudio controlado, podemos apreciar que muchas de las características de los casos coinciden con las de la mayoría de los pacientes con infección por el HIV en estos años (tipo de tratamiento antirretroviral, edad, vías de transmisión, coinfección por virus C, hiperlipi-

demia, etc.), pero nos parecen llamativos el alto porcentaje de casos con resistencia a la insulina, los antecedentes de uso de esteroides (aunque sean dosis acumuladas relativamente bajas), las alteraciones de la coagulación y la hemoglobina, así como la inmunorreconstitución en los dos años anteriores a la osteonecrosis y el uso de IP. Se precisaría un estudio de casos y controles más amplio para confirmar si estos indicios tienen algún significado.

La presentación clínica de nuestros pacientes coincide con otras series publicadas. En todos ellos, la afectación diagnosticada primariamente fue la cabeza femoral, bilateral en el 70%, y con afectación frecuente de otras localizaciones (cabeza humeral en dos, tarso en uno). En los primeros casos hubo un retraso diagnóstico notable (hasta de varios meses), al no pensar en esta etiología mientras buscábamos otras causas de las molestias del paciente (polineuropatía, miopatía) (Figura 8). Cabe destacar que el dolor de la necrosis de cabeza femoral se localiza a menudo en la parte anterior o posterior del tercio superior del muslo y la zona inguinal, a diferencia de los síntomas característicos de las coxalgias inflamatorias o degenerativas, por lo que puede pasar inadvertida para médicos no experimentados en reumatología. En los casos más recientes, la sintomatología era mínima y el diagnóstico se basó en el estudio clínico dirigido y la radiología simple de pelvis realizada a todos los pacientes que participaron en el estudio prospectivo, así como en la especial atención clínica de nuestro equipo a este posible diagnóstico.



Figura 8

La evolución de nuestros pacientes ha obligado a colocar prótesis de cadera en cinco articulaciones (tres pacientes), quedando pendientes de intervención dos más. Uno de los pacientes fue sometido a terapia de

Osteonecrosis en pacientes con infección por el HIV

descompresión mediante técnica de Forage con mejoría sintomática, sin haber requerido todavía recambio articular tres años después. Tres pacientes han fallecido, un caso por insuficiencia respiratoria progresiva y probable hipertensión pulmonar, otro por sepsis bacteriana (a pesar de un buen control inmunoviológico) y otro por progresión de la inmunodeficiencia con múltiples infecciones oportunistas tras abandonar el tratamiento y los controles. En uno de los casos sin apenas síntomas, la lesión objetivada por RNM ha remitido claramente a los dos años.

Se recomendó tratamiento antiagregante a algunos pacientes, y en dos casos con déficit importantes de proteína C o S se indicó anticoagulación, que sólo siguieron temporalmente. Ninguno de los pacientes sigue actualmente el tratamiento con IP, y con ello ha mejorado su perfil metabólico, pero los datos de la bibliografía no apoyan que esto sea imprescindible en caso de que fuera preciso utilizar esta familia de anti-retrovirales para conseguir un buen control virológico.

Al margen de la revisión previa sobre los factores de predisposición estudiados en series relativamente más amplias que la nuestra, nos sigue llamando la atención la distribución cronológica de nuestros casos, al igual que ocurría en las series más amplias descritas, los 25 pacientes de Scribner y los 26 de Kerully. Tampoco encontramos explicación a la alta incidencia en nuestro centro, dato que no puede superponerse a los de otros hospitales de nuestro medio [45, 48, 49, y Grupo Firsida (F. Vidal, H. Knobel, D. Dalmau, P. Domingo, E. Pedrol), comunicación personal]. Por ello, me ha parecido interesante revisar la cronología de los casos y artículos publicados (recogidos en MEDLINE-PubMed) más los presentados en congresos internacionales, aunque el sesgo del posible solapamiento de casos y el que no siempre se especifique en los artículos el año de diagnóstico de los pacientes condicionen parcialmente el resultado (Figuras 1-4).

Resulta llamativo el fenómeno de ascenso brusco de comunicaciones entre 1997 y 1998, así como el estancamiento posterior, que coincide con la cronología de la mayoría de las series en que podemos verificar la fecha de diagnóstico de cada paciente y con nuestra experiencia. Si el tratamiento antirretroviral no condiciona directamente este hecho (como sugieren algunos autores, pero no descartado todavía), tampoco la mayor supervivencia de los pacientes podría explicarlo, ya que la curva descendente no se ha producido afortunadamente por la eficacia del tratamiento, y deberíamos seguir viendo nuevos casos. Se mantendrían como posibles factores la mejoría inmunológica y el propio HIV. La reconstitución inmunológica se podría producir en menor número, ya que en los últimos años menos

pacientes llegan al grado de inmunosupresión grave que observábamos antes. El propio HIV podría explicar el último descenso, puesto que la exposición total de los pacientes al HIV sería menor, ya que aunque aumenta la supervivencia, no se producen situaciones de alta viremia mantenida gracias al tratamiento. También podría persistir la posible asociación con alguna enfermedad oportunista o su tratamiento (por ejemplo los esteroides para *P. carinii*) porque la incidencia de infecciones oportunistas ha descendido drásticamente. Por último y con cierta lógica, en los dos últimos años se igualan el número de publicaciones que comunican nuevos casos con los trabajos de revisión como el presente, dado el interés que ha suscitado el tema.

Conclusiones

Dado que la osteonecrosis es un proceso multifactorial, que claramente ha aumentado su incidencia en los pacientes infectados por el HIV y que tiene consecuencias clínicas muy importantes, es preciso seguir profundizando en su estudio. Analizar en grupos más amplios las características de los pacientes con factores de predisposición (edad, sexo, tiempo de infección por el HIV, tratamientos recibidos y tiempo de exposición a los mismos, nadir CD4 y grado de reconstitución, otras coinfecciones como el virus de la hepatitis C, así como la presencia de alteraciones metabólicas y trastornos de coagulación) puede ayudarnos a establecer qué factores de riesgo de la necrosis ósea son los más importantes en los pacientes con infección por el HIV y cuáles pueden modificarse de forma preventiva o terapéutica. Como en otros procesos de causa multifactorial, la predisposición genética puede ser una de las claves de su patogenia. Estudios de casos y controles más amplios y los análisis inmunopatológicos de las piezas quirúrgicas pueden ser mecanismos útiles a corto plazo, dada la dificultad de los estudios epidemiológicos longitudinales prospectivos en una patología relativamente infrecuente.

Por el momento, ya podemos aplicar algunas recomendaciones basadas en los datos obtenidos: usar con precaución los corticoides y anabolizantes (50, 51), limitar el ejercicio físico extremo, evitar el abuso de tabaco y alcohol, controlar el perfil lipídico de nuestros pacientes.

Dada la coincidencia epidemiológica entre el incremento de casos de osteonecrosis y las alteraciones metabólicas asociadas a la reconstitución inmunológica y/o los diferentes tratamientos antirretrovirales (Figura 9), deben considerarse estos parámetros en los estudios que definan mejor la fisiopatología de la osteo-

necrosis y sus factores de riesgo, pero en ningún caso debe llevarnos a obviar los beneficios que la terapia antirretroviral aporta a los pacientes que tienen indicación de tratamiento. En nuestra opinión, hay que profundizar en la relación entre inmunorreconstitución y alteraciones de la coagulación, donde probablemente se podrían encontrar marcadores genéticos candidatos para el análisis de la predisposición a este proceso, por ejemplo polimorfismos del gen del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) que provocan hipofibrinólisis, y se han detectado en casos de osteonecrosis en transplantados renales (52).



Figura 9

En todo caso, conocer mejor la osteonecrosis nos ayudará a su diagnóstico precoz, aportando mayores posibilidades terapéuticas antes de llegar a las fases irreversibles de destrucción ósea. Cuando éstas se produzcan, el recambio protésico estará indicado con celeridad, ya que la calidad de vida de los pacientes se ve mermada de forma importante por el dolor y la impotencia funcional, con un curso que parece más acelerado que en la población general. En nuestra limitada experiencia, el resultado de la cirugía es muy satisfactorio.

Agradecimientos

Parte del estudio en nuestro centro ha podido realizarse gracias a la ayuda FIPSE (Ministerio de Sanidad y Consumo, Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, GSK, MSD y Roche) Proyecto 1145-00.

Bibliografía

1. Allison, G.T., Bostrom, M.P., Glesby, M. Osteonecrosis in HIV disease: Epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003; 17: 1-9.
2. Medina Rodríguez, F. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 145-161.
3. Goorney, B.P., Lacey, H., Thuraijasingam, S., Brown, J.D. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med* 1990; 66: 451-452.
4. Gerster, J.C., Camus, J.P., Chave, J.P., Koeger, A.C., Rappaport, G. Multiple site avascular necrosis in HIV infected patients. *J Rheumatol* 1991; 18: 300-302.
5. Carr, A. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F51-58.
6. Palella, F.J., Delaney, K.M., Moorman, A.C. y cols. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
7. Assouline-Dayana, Y., Chang, C., Greenspan, A., Shoenfeld, Y., Gerswin, M.E. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32: 94-124.
8. Jones, L.C., Mont, M.A., Le, T.B. y cols. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 783.
9. Gaughan, D.M., Mofenson, L.M., Hughes, M.D. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in HIV-infected children. *Pediatrics* 2002; 109: E74-4.
10. Mankin, H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326: 1473-1479.
11. Allen, M.J., Myer, B.J., Khokher, A.M., Rushton, N., Cox, T.M. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: Increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997; 90: 19-25.
12. Freeman, H.J., Freeman, K.J. Prevalence rates and an evaluation of reported risk factors for osteonecrosis (avascular necrosis) in Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 138-143.
13. Kabata, T., Kubo, T., Matsumoto, T. y cols. Apoptotic cell death in steroid induced osteonecrosis: An experimental study in rabbits. *J Rheumatol* 2000; 27: 2166-2171.
14. Weinstein, R.S., Nicholas, R.W., Manolagas, S.C. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2907-2912.
15. Mitchell, M.D., Kundel, H.L., Steinberg, M.E. y cols. Avascular necrosis of the hip: Comparison of MR, CT, and scintigraphy. *Am J Roentgenol* 1986; 147: 67-71.
16. Lieberman, J.R., Berry, D.J., Mont, M.A. y cols. Osteonecrosis of the hip: Management in the 21st century. *Instr Course Lect* 2003; 52: 337-355.
17. Koo, K.H., Jeong, S.T., Jones, J.P. Jr. Borderline necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1999; 358: 158-165.
18. Coates, P.T., Tie, M., Russ, G.R., Mathew, T.H. Transient bone marrow edema in renal transplantation: A distinct post-transplantation syndrome with a characteristic MRI appearance. *Am J Transplant* 2002; 2: 467-470.

Osteonecrosis en pacientes con infección por el HIV

19. Henry, K. The case for more cautious, patient-focused antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 306-311.
20. Belmonte, M.A., García-Portales, R., Domenech, I. y cols. Avascular necrosis of bone in HIV infection and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1425-1428.
21. Manzanique, L., Jiménez, C., Corzo, J.E., Sánchez-Matas, P., Grilo, A. Necrosis avascular de cabeza femoral bilateral en un paciente HIV positivo. *An Med Interna* 1994; 11: 601-603.
22. Tigges, S., Meli, R.J. Osteonecrosis associated with HIV infection. *Can Assoc Radiol J* 1995; 46: 280-284.
23. Rademaker, J., Dobro, J.S., Solomon, G. Osteonecrosis and HIV infection. *J Rheumatol* 1997; 24: 601-604.
24. Olive, A., Queralt, C., Sirera, G., Centelles, M., Force, L. Osteonecrosis and HIV infection: 4 more cases. *J Rheumatol* 1998; 25: 1243-1244.
25. Llauger, J., Palmer, J., Roson, N., Fernández, A., Camins, A. Osteonecrosis of the knee in an HIV-infected patient. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 987-988.
26. Bonfanti, P., Grabbuti, A., Carradori, S. y cols. Osteonecrosis in patients treated with HAART. 7 *European Conf Clin Aspects Treat HIV Inf* 1999, Abstract 1071. *Orthopedics* 2001; 24: 271-272.
27. Tebas, P., Powderly, W.G., Claxton, S. y cols. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. 7 *CROI, 1999 Abstract* 207. *AIDS* 2000; 14: F63-67.
28. Cervantes, M., Nogueras, C., Sala, M. y cols. Osteonecrosis in HIV+ patients: Five more cases of another metabolic disorder associated with HAART? XIII *Int AIDS Conference* (9-14 julio, Durban) 2000; Abst. 4235.
29. Monticelli, A., Rey Kelly, G., Casiro, A., Zala, C. Avascular necrosis (AVN) in HIV patients receiving antiretroviral treatment (ART). XIII *Int AIDS Conf* (9-14 julio, Durban) 2000; Abst. 1487.
30. Hodak, S.P., Fluhme, D., Kumar, P. y cols. Avascular necrosis and protease inhibitor exposure. 39 *ICAAC* (26-29 septiembre, San Francisco) 1999; Abst. 1312.
31. Blacksin, M.F., Kloser, P.C., Simon, J. Avascular necrosis in HIV infected patients. *Clin Imaging* 1999; 23: 314-318.
32. Johns, D.G., Gill, M.J. Avascular necrosis in HIV infection. *AIDS* 1999; 13: 1997-1998.
33. Meyer, D., Behrens, G., Schmidt, R.E., Stoll, M. Osteonecrosis of the femoral head in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 1147-1148.
34. Sirera, G., Cervantes, M., Tural, C. y cols. Osteonecrosis and HIV infection: Report of eleven cases. 40 *ICAAC* (17-20 septiembre, Toronto) 2000; Abst. 1302.
35. Koeger, A.C. Osteonecrosis and HIV. *J Rheumatol* 1999; 26: 752-753.
36. Blangy, H., Loeuille, D., Chary-Valckenaere, I. y cols. Osteonecrosis of the femoral head in HIV-1 patients: Four additional cases. *AIDS* 2000; 14: 2214-2215.
37. Roudiere, L., Viard, J.P. Osteonecrosis of the hip, lipodystrophy and antiretroviral treatment. *AIDS* 2000; 14: 2056.
38. Monier, P., McKown, K., Bronze, M.S. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus (5 cases and review). *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1488-1492.
39. Brown, P., Crane, L. Avascular necrosis of bone in patients with human immunodeficiency virus infection: Report of 6 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1221-1226.
40. Calza, L., Manfredi, R., Chiodo, F. Osteonecrosis in HIV-infected patients and its correlation with highly active antiretroviral therapy. *Presse Med* 2003; 32: 595-598.
41. Scribner, A.N., Troia-Cancio, P.V., Cox, B.A. y cols. Osteonecrosis in HIV: A case-control study. 39 *ICAAC* (26-29 septiembre, San Francisco) 1999; Abst. 1311. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 19-25.
42. Glesby, M.J., Hoover, D.R., Vaamonde, C.M. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: A case-control study. *J Infect Dis* 2001; 184: 519-523.
43. Miller, K.D., Masur, H., Jones, E.C. y cols. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. 38 *IDSA* (7-10 septiembre, Nueva Orleans) 2000; Abst. 15. *Ann Intern Med* 2002; 137: 17-25.
44. Kerully, J.C., Moore, R.D. Incidence of and risk factors for avascular necrosis in HIV - infected persons. 10 *CROI* (10-14 febrero, Boston) 2003; Abst. 710.
45. Gutiérrez, F., Padilla, S., Ortega, E. y cols. Avascular necrosis of the bone in HIV-infected patients: Incidence and associated factors. *AIDS* 2002; 16: 481-483.
46. Mondy, K., Tebas, P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S101-105.
47. Ries, M.D., Barcohana, B., Davidson, A., Jergesen, H.E., Paient, G.D. Association between human immunodeficiency virus and osteonecrosis of the femoral head. *J Arthroplasty* 2002; 17: 135-139.
48. García-Álvarez, I., García-Álvarez, F., Crusels, M.J. y cols. Osteonecrosis y HIV (5 casos). *An Med Interna* 2003; 20: 187-190.
49. Valencia, M.E., Barreiro, P., Soriano, V. y cols. Avascular necrosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment: Study of seven cases. *HIV Clin Trials* 2003; 4: 132-136.
50. Koller, E., Mann, M., Malozowski, S., Bacsanyi, J., Gibert, C. Aseptic necrosis in HIV seropositive patients: A possible etiologic role for megestrol acetate. *AIDS Patient Care STDs* 2000; 14: 405-410.
51. Wallis, R.S., Kalayjian, R., Jacobson, J.M. y cols. A study of the immunology, virology, and safety of prednisone in HIV-1-infected subjects with CD4 cell counts of 200 to 700 mm³. (ACTG Study 349). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 281-286.
52. Ferrari, P., Schroeder, V., Anderson, S. y cols. Association of plasminogen activator inhibitor-1 genotype with avascular osteonecrosis in steroid-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1147-1152.

Revisiones en Internet

- Medscape-AIDS Reader*: Plate, A.M., Boyle, B.A. Review of avascular necrosis and HIV. *AIDS Read* 2000; 10: 570-573.
- NATAP*: Scribner, A. y cols. Osteonecrosis (avascular necrosis) in HIV: A case-control study. *J AIDS* 2000; 25: 19-25.
- Jewish Hospital Cholesterol Center*: Glueck, C.J., Lang, J.E., Coberly, L. Thrombophilia and hypofibrinolysis: Reversible etiologies of osteonecrosis. *The Cholesterol Center. Research and Studies*.

The Body, Beta: Cheonis, N. Osteonecrosis and HIV Disease. *The Body Pro, Beta, Aegis-Beta*.

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases: Questions and answers about avascular necrosis. January 2001. *NIAMS / NIH*.

American Academy of Orthopaedic Surgeons: Osteonecrosis of the hip: Do we have answers for the new millenium? *AAOS 2001 (complete PDF presentation)*.

.....

Summary

During the last few years, osteonecrosis or bone avascular necrosis has become one of the most surprising clinical signs in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV) (1,2). Because of both its incidence and its uncertain etiopathology, nowadays, osteonecrosis is subject to a good number of studies aimed at establishing a possible relationship between the bone alteration and the HIV itself, antiretroviral drugs, the immunological reconstitution syndrome and other factors. Although this complication has been described concerning aids patients since 1990 (3,4), the bursting of cases published as of 1997 has brought along a striking epidemiological issue (Figures 1-4), since it coincides with the introduction of the combined antiretroviral therapy, with the description of metabolic complications or lipodystrophia, and with a longer survival of HIV-infected and aids patients (5,6).

Accesibilidad a los tratamientos ARV de alta eficacia: hacia la sustentabilidad económica de las triterapias

Hamilton G*

Mejorar el acceso a medicamentos para las personas viviendo con HIV/sida (PVHS) supone un reto para todos los países, y mucho mayor aún para los países en vías de desarrollo. El elevado precio de muchos de los medicamentos contra el HIV, especialmente los antirretrovirales (ARV), es uno de los principales obstáculos para su disponibilidad en estos últimos países.

Otros factores que afectan a la disponibilidad de los medicamentos están asociados a la infraestructura sanitaria, los recursos humanos y los sistemas de aprovisionamiento y distribución de los mismos.

Los países en vías de desarrollo en conjunto con diversas agencias de las Naciones Unidas están trabajando para extender el acceso a la gama completa de medicamentos relacionados con el HIV, en el contexto de los sistemas sanitarios locales y los planes y prioridades nacionales respecto al HIV/sida.

En este marco es importante el análisis de los precios de compra de los antirretrovirales. Este análisis presenta dificultades comparativas, aún dentro de los países de la región.

Estas diferencias se relacionan con:

- ✎ Los vademécum de tratamiento para PVHS: Argentina y Brasil son los países con mayor cobertura en la región (Tabla 1)
- ✎ La obligatoriedad o no de esa cobertura: la Argentina es uno de los pocos países en el mundo que presenta múltiples leyes y decretos que regulan y garantizan la cobertura de las personas viviendo con HIV/sida
- ✎ Las distintas presentaciones y las diferentes formas farmacéuticas de los antirretrovirales marca una diferencia de cobertura en los países; algunos, como Argentina, proveen desde el nivel central ARV y no ARV; otros, como el caso de Brasil, que proveen únicamente ARV desde el nivel central. El Vademécum del Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS, está compuesto por:
 - a) 14 drogas antirretrovirales en 25 formas farmacéuticas
 - b) 36 drogas no antirretrovirales (antivirales, antimicrobicos, antibióticos, antiparasitarios, inmunomo-

* Directora Ejecutiva del Programa Nacional de Lucha Contra los Retrovirus del Humano, Sida y Enfermedades de Transmisión Sexual. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Av. 9 de Julio 1925 10° piso. 1073 Ciudad de Buenos Aires. Tel: (5411) 4379-9000 Int. 4758 / 4760. Fax: (5411) 4379-9191. E-mail: ghamilton@msal.gov.ar/ prog-nacional-sida@msal.gov.ar

Accesibilidad a los tratamientos ARV de alta eficacia: hacia la sustentabilidad económica de las triterapias

duladores, citostáticos, corticoesteroides) en 44 formas farmacéuticas.

Tabla 1. Características del acceso a los tratamientos antirretrovirales en América del Sur. Año 2003.

País	Porcentaje en Cobertura
Argentina	100
Bolivia	6
Brasil	100
Chile	91,20
Colombia	35,14
Paraguay	64,10
Perú	15
Uruguay	100
Venezuela	100

Fuente: Hamilton, G y col. "Mercado de Antirretrovirales para el HIV/sida en Argentina". 2003.

Con relación a los precios accesibles de estos medicamentos, es necesario considerar que están determinados por una serie de factores; entre otros son:

- ☞ La vigencia de las Patentes
- ☞ El volumen de compra.
- ☞ La poca competencia en cuanto a precios.
- ☞ Los elevados derechos de importación, aranceles aduaneros e impuestos locales.
- ☞ Los altos márgenes en la venta al por mayor, distribución y dispensación.
- ☞ Las estrategias de fijación de precios de cada país. Por ejemplo precios fijados por el gobierno, políticas de libertad de precios de productos nuevos, o incluso acuerdos con la industria sobre control de beneficios.

Todos los precios de los ARV comprendidos en el Vademécum del Programa Nacional disminuyeron en el año 2003 respecto a 1999; estas disminuciones van desde el 9% como en el caso de la Zidovudina jarabe hasta el 98% en el caso de la Stavudina cápsulas (Tabla 2).

El 83% de los ARV del Vademécum presenta una disminución en el precio compra en un rango que va desde el 31%, como en el caso de la Nevirapina hasta el 80% en la Zidovudina cápsulas, al comparar el año 2002 con el 2001.

Los medicamentos que no reflejaron una disminución de precios durante este período fueron: Zidovudina jarabe, Lamivudina + Zidovudina y Stavudina 30 Mg. y 40 Mg.

Tabla 2. Argentina: variación de los precios de compra en dólares entre los años 1999 - 2003

Medicamento	Variación
Zidovudina Jarabe por 10 mg.	-8,94%
Stavudina jarabe 1 mg./ml.	-25,03%
Zidovudina ampolla 200 mg. (azt)	-26,92%
Saquinavir 200 mg. cápsulas blandas	-37,55%
Lopinavir/Ritonavir 100 mg.	-37,93%
Lopinavir/Ritonavir 133.3/33.3 m	-38,02%
Ritonavir jarabe por 240 ml. Frasco	-39,60%
Ritonavir capsulas blandas 100 mg.	-46,10%
Nelfinavir 50 mg. Polvo	-51,40%
Lamivudina 150 mg./Zidovudina 300mg.	-54,71%
Abacavir 300 mg. comp.	-63,83%
Zalcitavina 0.75 mg Comprimidos	-72,12%
Amprenavir 150 mg.	-72,18%
Amprenavir 15 mg. Jarabe	-72,22%
Didanosina comprim. por 100 mg.	-75,18%
Nelfinavir 250 mg. Comprimidos	-76,39%
Efavirenz 200 mg	-79,99%
Didanosina comprim. por 200 mg.	-80,78%
Zidovudina cápsulas por 100 mg.	-81,67%
Indinavir 400 mg. cápsulas	-86,81%
Lamivudina jarabe por 10 mg./ml.	-91,49%
Nevirapina 200 mg. comprimidos	-94,04%
Lamivudina comp. por 150 mg.	-94,57%
Stavudina cápsulas por 40 mg.	-97,87%
Stavudina Cápsulas por 30 mg.	-97,98%

Fuente: Hamilton, G y col. "Mercado de Antirretrovirales para el HIV/sida en Argentina". 2003

Durante el año 2002, Argentina presentó un costo mensual por triterapia, por debajo de la media de la región y diferencias no significativas con relación a Brasil que tiene una política de fabricación nacional (Tablas 3 y 4).

En resumen la mejora de los precios en el caso de Argentina, se debió a una política de medicamentos desde el Ministerio de Salud que permitió evitar monopolios mediante la introducción al mercado de laboratorios productores además de los laboratorios que comercializaban el producto original, y que se ha complementado con la participación en negociaciones regionales de precios como la realizada en Perú en Junio del corriente año. En Lima se reunieron los ministros de Salud de 10 países: Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

Tabla 3: América Latina. Comparación de costo mensual triterapias Efavirenz + Lamivudina + Zidovudina. Año 2002.

País	Precio u\$d
Jamaica	100,8
Brasil	107,4
Argentina	109,5
Trinidad y Tobago	109,5
Honduras	110,4
Haití	122,4
Barbados	197,7
Chile	210,3
Panamá	233,4
Venezuela	256,2
Colombia	297,3
México	314,1
Ecuador	332,7
El Salvador	457,8
Perú	461,4
Uruguay	658,8

Fuente: Hamilton G y col. "Mercado de Antirretrovirales para el VIH/SIDA en Argentina". 2003.

Tabla 4. América Latina. Comparación de costo mensual de la triterapias Nevirapina + Lamivudina + Zidovudina. Año 2002.

País	Precio u\$d
Brasil	52,2
Argentina	52,8
Trinidad y Tobago	105
Honduras	105
Barbados	110,4
Chile	125,4
Venezuela	346,8
Uruguay	384
Colombia	443,4
Perú	485,4
México	534,6

Fuente: Hamilton G y col. "Mercado de Antirretrovirales para el HIV/ sida en Argentina". 2003.

El objetivo general de esta iniciativa regional de negociación de precios de medicamentos antirretrovirales y reactivos para HIV es lograr un mayor acceso al tratamiento antirretroviral de las personas viviendo con HIV/sida y disminuir las brechas en coberturas existentes entre países de la región.

Argentina por su condición de poseer precios adecuados y 100% de cobertura, lideró la negociación de precios para América Latina. Con nuestra experiencia y banco de datos, se contribuyó para que en la región se haya podido acceder a precios hasta un 90% por debajo de lo que estaba vigente. En 20 de los 22 renglones negociados Argentina tenía los menores precios de los países participantes de la negociación.

Como resultado global, la región podría beneficiarse con un ahorro cercano a los U\$S 150 millones, con los que se podrían brindar tratamiento a unos 150.000 pacientes más por año.

Y en el caso de Argentina estas estrategias combinadas favorecieron aún más el escenario de adquisición de antirretrovirales.

Si realizáramos un supuesto de dos escenarios posibles, uno en que los pacientes consumirían en forma exclusiva medicamentos originales y otro en el que consumirían copias.

Es así que se observa una ventaja comparativa en relación a los segundos donde el precio promedio es 5,09 U\$S para los originales y 1,88 U\$S para las copias (Tabla 5)

Tabla 5. Argentina. Comparación de triterapias realizadas originales y copias exclusivamente. Año 2003.

Droga	Original	Copia
AZT+3TC+Efavirenz	4,85	1,76
AZT+3TC+Nevirapina	3,5	0,82
AZT+3TC+Indinavir	5,44	2,01
AZT+3TC+Nelfinavir	8,01	3,9
Promedio	5,09	1,88

Fuente: Elaboración propia en base a los precios de Licitación Internacional de Setiembre 2003.

Accesibilidad a los tratamientos ARV de alta eficacia: hacia la sustentabilidad económica de las triterapias

Tabla 6: Argentina. Reducción de precios en triterapias en porcentaje y ahorro anual en dólares. 2003.

Droga	Reducción (%)	Ahorro anual u\$d
AZT+3TC+Efavirenz	63,7	4.635.216
AZT+3TC+Nevirapina	76,7	4.718.696
AZT+3TC+Indinavir	63,1	4.352.118
AZT+3TC+Nelfinavir	51,3	3.794.427
Promedio	63,1	17.500.457

Fuente: Elaboración propia en base a los precios de Licitación Internacional de Setiembre 2003.

La reducción promedio del 63% permite un ahorro de 17,5 millones de dólares lo que permitiría un acceso a estas triterapias de 25.000 personas más.

El ampliar la cobertura mediante la disminución de la inaccesibilidad financiera a los ARV, es un proceso que presenta múltiples soluciones como las negociaciones de precios con los laboratorios de los países en forma independiente o bien en forma regional, la fabricación nacional o la introducción de genéricos o copias al mercado.

Pueden ser estrategias globales o particulares pero si es importante recordar que las soluciones no son únicas y las que fueron útiles para algunos países muchas veces no lo son para el resto o bien las que sirvieron en el pasado deben reformularse en el presente

Este es un proceso continuo que presentará debilidades y fortalezas disímiles, pero no cabe duda que para establecer una accesibilidad plena a los tratamientos antierretrovirales de las PVHS que así lo necesiten es necesario dar una respuesta multisectorial, multidisciplinaria y regional ya que las respuestas fragmentadas no funcionan. Conocemos las necesidades por lo tanto nos queda actuar.

Actualizaciones
en sida

Estrategias para fortalecer el éxito de la terapia ARV: simplificación del tratamiento en pacientes con supresión virológica

Cahn P*

Resumen

Desde la mitad de la década del noventa, la norma de cuidado para las personas que viven con HIV ha incluido 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) junto con un inhibidor de la proteasa (IP). Las pautas actuales (y la práctica clínica) han cambiado de la fórmula original de 2 NRTI más 1 IP a 2 NRTI más un IP realzado con ritonavir. Esta estrategia proporciona más potencia, pero es también conlleva algunas desventajas, como la cantidad de cápsulas, las restricciones alimentarias, la tolerabilidad, las interacciones droga-droga, el potencial para toxicidades a largo plazo y la complejidad del tratamiento que puede comprometer la adherencia. No menos importante, los cambios corporales y las anormalidades metabólicas que podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular han sido crecientemente reportadas en los años recientes (7-10).

Profesionales y pacientes están siguiendo nuevas metas, una vez obtenida la supresión virológica completa continua por debajo de 50 copias/ml, durante por lo menos 6 meses. Estas metas incluyen, pero no se limitan a, menos toxicidad y más conveniencia sin perder la potencia del régimen.

La historia natural de la enfermedad HIV ha cambiado dramáticamente como resultado del uso de terapia del antirretroviral altamente efectiva (HAART). Las personas que viven en los países industrializados y en un número limitado de naciones de ingresos medios se han beneficiado con la introducción del tratamiento antirretroviral. La morbilidad, mortalidad, y las tasas de hospitalización se han reducido en una magnitud tal que el sida ya no una enferme-

dad mortal a corto plazo, siempre y cuando los pacientes tomen sus medicamentos como han sido prescritos.

Datos de estudios randomizados y de diversas cohortes observacionales documentan que la terapia HAART reduce la incidencia de infecciones oportunistas y mejora la supervivencia, independiente del uso de profilaxis antimicrobiana (1-5).

Estrategias para fortalecer el éxito de la terapia ARV: simplificación del tratamiento en pacientes con supresión virológica

El beneficio clínico de la terapia HAART reduciendo el riesgo de infecciones oportunas en el corto plazo se ha demostrado en forma evidente para aquellos con un recuento de CD4 de $< 200 /\text{mm}^3$.

Sin embargo, mejoras en la función inmune, incluyendo la inmunidad patógeno-específica, se ha documentado bien aún entre pacientes que comenzaron la terapia del antirretroviral dentro de un amplio rango de células CD4+ (6).

Desde la mitad de la década del noventa, la norma de cuidado para las personas que viven con HIV ha incluido 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTIs) junto con un inhibidor de la proteasa (IP). Las pautas actuales (y la práctica clínica) han cambiado de la fórmula original de 2 NRTI más 1 IP a 2 NRTI más un IP realzado con ritonavir. Esta estrategia proporciona más potencia, pero es también conlleva algunas desventajas, como la cantidad de cápsulas, las restricciones alimentarias, la tolerabilidad, las interacciones droga-droga, el potencial para toxicidades a largo plazo y la complejidad del tratamiento que puede comprometer la adherencia. No menos importante, los cambios corporales y las anormalidades metabólicas que podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular han sido crecientemente reportadas en los años recientes (7-10).

Profesionales y pacientes están siguiendo nuevas metas, una vez obtenida la supresión virológica completa continua por debajo de 50 copias/ml, durante por lo menos 6 meses. Estas metas incluyen, pero no se limitan a, menos toxicidad y más conveniencia sin perder la potencia del régimen.

Diversos estudios clínicos han proporcionado evidencias que un inhibidor no-nucleósido de la retrotranscriptasa (NNRTI) podría reemplazar a los IP sin comprometer la eficacia virológica. En pacientes que no han recibido terapia antirretroviral previamente, regímenes triples que contienen nevirapina (11,12), efavirenz (13) o abacavir (14) más 2 NRTI han inducido respuestas virológicas que son similares a aquellos inducidas por los regímenes basados en IP. La última versión de las recomendaciones de tratamiento del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU (DHHS) (15) considera los regímenes basados en tres NRTIs, sólo como una alternativa para la terapia de primera línea, y que no debería ser prescrita en los pacientes con la carga viral basal $> 100,000$ copias/ml, basado en los resultados del estudio ACTG 5095, presentado en la Conferencia de la IAS en París el pasado mes de julio, mostró que este régimen tenía proporciones más altas de fracaso virológico a 16 semanas comparado con los regímenes basados en efavirenz (16). Al momento los regímenes de tres nucleósidos

(AZT+3TC+Abacavir) permanecen como una opción para las estrategias de simplificación.

La razón por cambiar los regímenes de tratamiento es descripta por los autores de un estudio (17) recientemente publicado: "Cualquier régimen ahorrador de proteasas ofrece dosificaciones más convenientes, involucra menos píldoras, y resulta en menos interacciones medicamentosas potencialmente serias". La estrategia de interrupción reemplazando los IP con nevirapina (18), efavirenz (19,20) o abacavir para aumentar al máximo eficacia y disminución las toxicidades IP-asociadas se ha usado cada vez más en periodos recientes (21,22).

Gulick y colaboradores (16) randomizaron 460 adultos con carga viral < 200 copias/ml durante por lo menos 6 meses en tratamiento con 2 NRTIs y por lo menos 1 IP, a cambiar al nevirapina, efavirenz, o abacavir. El *end-point* primario era muerte, la progresión a sida o un aumento en la carga viral a $> / = 200$ copias/ml. A 12 meses, el análisis por curva de Kaplan-Meier estima de la probabilidad de alcanzar el *end-point* era 10% en el grupo del nevirapina, 6% en el grupo del efavirenz y 13% en el grupo del abacavir ($p = 0.10$ según un análisis intención de tratar [ITT]).

Veintitrés de los 29 pacientes con fracaso virológico durante el tratamiento con la medicación del estudio habían recibido previamente terapia subóptima con NRTIs, lo que agrega mas información a la ya extensa evidencia respecto de la importancia de usar regímenes potentes inicialmente.

Menos pacientes en la rama de abacavir (6%) que en la rama de nevirapina (17%) o efavirenz (17%) discontinuó la medicación del estudio debido a eventos adversos ($p = 0.01$). La proporción de pacientes con hiperlipemia de ayuno que requirieron intervención terapéutica fue significativamente menor en el grupo del abacavir, pero la incidencia de signos clínicos de lipodistrofia no presentó diferencias significativas entre los 3 grupos. En el resumen, las ramas conteniendo NNRTI mostraron una tendencia hacia una más baja proporción de fracasos, comparado con la rama de abacavir, la cual fue a su vez mejor tolerada.

Gil y colaboradores (23) de la Fundación Jimenez Diaz en Madrid, también evaluaron esta estrategia. Incluyeron a 110 pacientes, con carga viral < 200 copias/ml durante por lo menos 3 meses, en un protocolo de simplificación de un régimen basado en IP a un régimen basado en nevirapina, manteniendo los mismos NRTIs. La eficacia, definida como la capacidad para mantener la carga viral debajo del límite de detección fue, en un análisis de ITT, 75,4%, 70,0%, y 61,8% para el primero, segundo, y tercer año, respectivamen-

te. En el análisis en tratamiento (ET), el porcentaje fue del 95% en el mismo periodo. Las comparaciones cruzadas entre estudios con diseños diferentes son una manera incorrecta de evaluar las estrategias del tratamiento, pero es notable que estos resultados son bastante similares a aquellos presentados a esta conferencia por Joe Eron (24) de la Universidad de Carolina del Norte.

Utilizando lopinavir/ritonavir en combinación con d4T y 3TC. Después de 5 años de tratamiento continuo con esta combinación, 67% y 99% de pacientes tenían las cargas virales < 400 copias/ml en ITT y ET, respectivamente.

Además de cambiar las drogas, otras formas de simplificar están explorándose actualmente. Mientras los esfuerzos de inducción-mantenimiento anteriores no conservaron la eficacia obtenida en la fase de inducción (25-27), nuevos datos presentados en ICAAC extienden la lista de estrategias potenciales en esta área. Un estudio piloto presentado por Joe Gathe y colaboradores (28) de Houston, Texas, mostró resultados preliminares utilizando lopinavir/ritonavir como monoterapia para los pacientes vírgenes de terapia antirretroviral.

Treinta pacientes con carga viral basal elevada (262.000 copias/ml, rango, 4161 - >750.000 copias/ml) y recuento de células CD4+ bajo (media, 169.5 células/ml; rango, 7-425 células/mcL) tratados con Lopinavir/ritonavir monoterapia, ganaron 219 células/mcL CD4+.

El 70 y 95% de los pacientes redujeron sus cargas virales a < 400 copias/ml (ITT y ET respectivamente). Dos pacientes abandonaron por eventos adversos, y un paciente presentó fallo virológico. Definido como un ensayo de prueba-de-concepto, el mismo tiene implicaciones potenciales que merecen ser testeados en ensayos clínicos randomizados ¿Si se confirmara que esta estrategia funciona en los pacientes *naïve*, no debería fallar en individuos ya suprimidos, inicialmente tratados con un régimen "clásico"?

El estudio ZODÍAC, presentado por Brian Gazzard (29) de Londres, Inglaterra, mostró la no-inferioridad de una nueva coformulación de abacavir más lamivudine, administrado una vez o dos veces por día, en combinación con efavirenz. Usando el análisis denominado TLOVR (tiempo a la pérdida de respuesta virológica, un tipo más estricto de análisis de ITT), ambas ramas registraron alrededor del 67% de pacientes con cargas virales < 50 copias/ml.

En el análisis ET, los porcentajes ascendieron al 87%. Estos resultados no cambiaron en los estratos de pacientes con la carga viral basal > 100.000 copias/ml.

En otro estudio, presentado por De Jesús y colaboradores (30) se utilizó la misma combinación comparada al combo de ZDV-3TC, en ambos casos asociada a efavirenz, demostrando nuevamente no-inferioridad. En conclusión, estos 2 estudios proporcionan evidencias para un régimen compacto, consistente en un comprimido dos veces al día, co-formulando 300 mg de lamivudina con 600 mg de abacavir.

Pero no todos los esquemas que parecen simples son necesariamente buenos. Un régimen potencialmente fácil- de tomar, conteniendo 3 RTIs —cada uno con buena potencia intrínseca— tuvo que ser discontinuado prematuramente debido a la aparición de una inesperada tasa de fracasos. Joel Gallant (31) de la Universidad Johns Hopkins en Baltimore, Maryland, presentó los datos de semana 8 del estudio ESS30009. Este ensayo se diseñó para explorar la eficacia y seguridad de la co-formulación de 3TC/abacavir dosificadas una vez al día con efavirenz o tenofovir. Esta última rama fue discontinuada por el patrocinador después de que se informaron varios casos de fracaso virológico. Así, a 8 semanas la rama de tenofovir mostró al 31,4% de pacientes no logró una reducción de 2-log_{10} en la carga viral, mientras que esto ocurrió en sólo el 3,3% en la rama basada en efavirenz.. Mientras ningún paciente experimentó un reascenso de la carga viral después de ser estar indetectable en la rama de efavirenz. A su vez esto aconteció en el 7,8% en la rama de tenofovir. A semana 4, el 29% de los pacientes de la rama de tenofovir tenían la carga viral < 50 copias/ml, comparados con el 95% en el brazo comparador.. Ninguna explicación clara para esta proporción tan elevada de fracaso fue proporcionada, pero la emergencia de 2 mutaciones simultáneas en aproximadamente 64% de pacientes en fallo, con la presencia de las mutaciones K65R y M184V, signatarias para tenofovir y lamivudina/emtricitabina, respectivamente. M184V también surge en pacientes que faltan al abacavir y puede por lo tanto arriesgarse la actividad de esta droga, particularmente cuando se la utiliza asociada con otro INTR. Estudios de farmacocinética intracelular están en marcha para identificar los mecanismos subyacentes que pudieran explicar las razones para el fracaso de esta combinación.

Hace un par de meses, en la Conferencia de IAS en París, Farthing y colaboradores (32) de Los Angeles, California, presentaron resultados similares de un ensayo piloto que usa la misma combinación de triple-NRTI la combinación, administrada una vez diariamente. Esta combinación de drogas falló en 52% de los pacientes evaluables. Parece razonable, con 2 fuentes de datos independientes que muestran los mismos resultados, considerar que esta combinación deba eliminarse de la lista de regímenes del antirretroviral potenciales.

Estrategias para fortalecer el éxito de la terapia ARV: simplificación del tratamiento en pacientes con supresión virológica

Estos datos muestran que más simple no es necesariamente mejor.

Nuevos datos surgirán seguramente el próximo febrero, durante la Conferencia de Retrovirus a realizarse en San Francisco. La búsqueda de mejores esquemas de terapia antirretroviral continuará.

Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-860.
2. Tierney C, Lathey JL, Christopherson C, et al. Prognostic value of baseline human immunodeficiency virus type 1 DNA measurement for disease progression in patients receiving nucleoside therapy. *J Infect Dis.* 2003; 187: 144-148.
3. Press N, Tyndall MW, Wood E, Hogg RS, Montaner JS. Virologic and immunologic response, clinical progression, and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 15(31 suppl 3): S112-S117.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet.* 1998; 352: 1725-1730.
5. Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on Individual AIDS-Defining Illness Incidence and Survival in Australia. *JAIDS.* 2002; 29: 388-395.
6. Autran B, Carcelain G, Li TS, et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science.* 1997; 277:112-116.
7. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med.* 1998; 338:1281-1292.
8. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet.* 2001; 357: 592-598.
9. Penzak SR, Chuck SK. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand J Infect Dis.* 2000; 32: 111-123.
10. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet.* 2002; 360: 1747-1748.
11. Van Leeuwen R, Katlama C, Murphy RL, et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with or without a protease inhibitor in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2003; 17: 987-999.
12. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients: the COMBINE study. *Antivir Ther.* 2002; 7: 81-90.
13. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1865-1873.
14. Staszewski S, Keiser P, Montaner J, et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naïve HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA.* 2001; 9: 1155-1163.
15. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>. Accessed September 17, 2003.
16. Gulick R, Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, et al. ACTG 5095: A comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris, France. Abstract 41.
17. Martinez E, Arnaiz J, Podzamczar D, et al for the Nevirapine, Efavirenz and Abacavir (NEFA) Study Team: substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 2003; 349:1036-1046.
18. Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS.* 1999;13:805-810.
19. Negredo E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 504-510.
20. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1266-1273.
21. Murphy RL, Smith WJ. Switch studies: a review. *HIV Med.* 2002;3: 146-155.
22. Drechsler H, Powderly WG. Switching effective antiretroviral therapy: a review. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: 1219-1230.
23. Gil P, Gorgolas M, Estrada V, et al. Efficacy and safety of protease inhibitor (IP) switching to nevirapine (NVP) in HIV patients with undetectable viral load: results after 3 years. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-846.
24. Eron J, da Silva B, Gulick R, et al. Lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV infected patients: 5-Year Follow-up. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-844.
25. Reijers MH, Weverling GJ, Jurriaans S, et al. Maintenance therapy after quadruple induction therapy in HIV-1 infected individuals: Amsterdam Duration of Antiretroviral Medication (ADAM) study. *Lancet.* 1998;3 52: 185-190.
26. IPaloux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine, and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072) Study Team. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1269-1276.
27. Bowersox J. ACTG 343: three drugs better than two for maintaining HIV suppression. *NIAID AIDS Agenda.* 1998; 1-2: 10-1.
28. Gathe J, Washington M, Mayberry C, IPot D. Single Drug HAART-Proof of Concept Study. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-845.
29. Gazzard B, De Jesus E, Cahn P et al: Abacavir (ABC) once daily (OAD) plus lamivudine (3TC) OAD in combination with efavirenz (EFV) OAD is well-tolerated and effective in the treatment of antiretroviral therapy (ART) naïve adults with HIV-1 infection (ZODIAC Study:CNA30021). Program and abstracts of the 43rd

Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-1722b.

30. De Jesus E, Herrera G, Teofilo E, et al. Efficacy and safety of abacavir (ABC) versus zidovudine (ZDV) in antiretroviral therapy naive adults with HIV-1 infection (Study CNA 30024). Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-446.
31. Gallant J, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir (TDF)+abacavir(ABC) and lamivudine (3TC) in a ran-

omized trial compared to efavirenz (EFV)+ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis. Program and abstracts of the 43rd Annual ICAAC; September 14-17, 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-1722a.

32. Farthing C, Khanlou H, Yeh V. Early virologic failure in a IPI study evaluating the efficacy of abacavir, lamivudine and tenofovir in the treatment naive HIV-infected patients. Program and abstracts of the 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 13-16, 2003; Paris, France. Abstract 43.

Summary

In the mid nineties, the standard of care for people living with HIV has included 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) along with a protease inhibitor (PI). Current guidelines (and clinical practice) have shifted from the original formula of 2 NRTI plus one PI to the same backbone, with a ritonavir-boosted PI. This strategy provides more potency, but is also carries some disadvantages, like pill burden, food restrictions, tolerability, drug-drug interactions, potential for long-term toxicities and complexity that may compromise adherence. Of particular concern, morphologic changes and metabolic abnormalities that could increase the risk of cardiovascular disease had been increasingly reported.

Of note, care providers and patients are now pursuing new goals, once having obtained stable virologic control, like a minimum of 6 months with plasma viral load below 50 copies. These goals include, but are not limited to, less toxicity and more convenience without losing potency