

Nuevas ideas y viejos problemas en debate

La 1ª Conferencia de la Sociedad Internacional de SIDA sobre patogénesis y tratamiento del HIV, Buenos Aires 2001

La ciudad de Buenos Aires fue recientemente sede de un importante evento científico internacional: La 1ª Conferencia de la Sociedad Internacional de SIDA (IAS) sobre Patogénesis y Tratamiento del HIV.

Más de 3500 participantes, provenientes de 65 países, entre ellos más de 600 becados por la organización, asistieron a las 12 conferencias plenarias y 34 sesiones científicas, donde se presentaron 110 comunicaciones orales y 596 posters, seleccionados entre más de 1000 contribuciones recibidas.

El campo del HIV/SIDA, tanto en las ciencias básicas como en las clínicas presenta una gran movilidad, con una rápida acumulación de información y conocimientos, lo que genera a su vez rápidos cambios en los paradigmas que sustentan la práctica asistencial y, en consecuencia, la orientación de la investigación.

Uno de los temas centrales de debate en retrovirología clínica en el año 2001 es cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento. A mediados de la década pasada, el criterio predominante se basaba en el concepto de *hit hard and early*¹, sustentado a su vez en la hipótesis de erradicar el virus al cabo de un limitado número de años de tratamiento. Diversos estudios demostraron que dicha hipótesis no puede materializarse en el estado actual de nuestros conocimientos^{2, 3}. A esto deben sumarse las evidencias de toxicidades originalmente desconocidas, problemas de adherencia que comprometen severamente la eficacia terapéutica, la emergencia de cepas resistentes y *–last but not least–* el costo⁴.

Julio Montaner presentó datos de una cohorte de 1200 pacientes en *British Columbia*⁵, demostrando que el recuento de linfocitos CD4 fue el único predictor independiente de mortalidad en un análisis multivariado. Así, quienes comenzaron tratamiento con un recuento mayor a 200 células/mm³ presentaron una supervivencia cercana al 100% a 30 meses, contra el 74% de supervivencia en el mismo período para quienes iniciaron su tratamiento con menos de 50 CD4/mm³, con un riesgo relativo de 7.1. En el mismo estudio, el nivel de carga viral comparado con el recuento de CD4, fue casi nulo. El segundo factor pronóstico de importancia identificado fue el nivel de adherencia, especialmente en el grupo con niveles más severos de inmunodeficiencia. El mismo autor, en la conferencia plenaria inaugural resumió diferentes estudios que confirman que la terapia antirretroviral exitosa logra restaurar la actividad del sistema inmune a niveles que permiten suspender la profilaxis primaria y secundaria para diversas infecciones oportunistas⁶. Estos datos agregan evidencia a favor de diferir el inicio de la terapia ARV hasta que el nivel de CD4 se ubique alrededor de 350/mm³, al tiempo que recupera el valor pronóstico de esta determinación. Obviamente, el nivel de carga viral sigue siendo una información valiosa, sobre todo para monitorear la respuesta al tratamiento. De lo expuesto surge que tal vez no sea imprescindible el *golpear temprano*, pero resta definir qué implica en estos días *golpear fuerte*. Los datos referidos a terapia con 3 drogas de diferentes clases (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa [INTR], inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa [INNTR] e inhibidores de la proteasa [IP]) o bien

con 4 drogas de dos de esas clases confirman que esas opciones ofrecen mayor potencia relativa que los esquemas de 3 drogas de dos clases⁷⁻⁹. La cuestión por dilucidar es si esa mayor potencia relativa, medida estrictamente en términos de supresión de la replicación viral más rápida, más duradera o más profunda (< 5 copias) se traduce en beneficios clínicos que contrabalanceen la mayor toxicidad y el riesgo de menor adherencia dada la complejidad del régimen. En un sentido contrario, diversos estudios abordaron la hipótesis de tratamientos de menor complejidad.

Así, se presentó el informe final del estudio COMBINE que compara un régimen basado en nelfinavir (IP) con otro basado en nevirapina (INNTR), en ambos casos asociado a 2 INTR (11 comprimidos diarios vs. 4), demostrando equivalencia entre ambos¹⁰. Con el mismo objetivo se comparó el uso de indinavir (IP) contra abacavir (INTR), ambos asociados a 2 INTR. Nuevamente no se encontraron diferencias, aunque en el estrato de pacientes con carga viral basal > 100 000 copias/ml, IDV obtuvo un porcentaje mayor de supresión a 48 semanas, si bien la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística. Otra estrategia es la de simplificar tratamientos, reemplazando drogas complejas (IP) por otras de posología más sencilla (INNTR). Patterson¹¹ presentó un estudio randomizado comparando los efectos de reemplazar un IP por efavirenz o nevirapina, en el cual no se observaron diferencias significativas entre ambas opciones en términos de fallo virológico. Otros autores abordaron esquemas de terapia una vez al día, con resultados promisorios^{12, 13}.

Otro tema en debate es el de la suspensión estructurada de tratamiento, concepto aún insuficientemente definido que refiere a diversas estrategias de terapia intermitente. El racional para esta estrategia consiste en reducir el tiempo de exposición a drogas sin afectar la suficiencia inmunológica. Más aún, se ha postulado que la interrupción temporaria podría mejorar la inmunidad específica anti-HIV, al reexponer el virus frente al sistema inmune. Se presentaron datos referidos a pacientes crónicamente infectados¹⁴⁻¹⁶ y a seroconvertidores¹⁷. Las evidencias disponibles hacen recomendable evitar esta estrategia en la práctica asistencial, a la vez que impulsan a profundizar la investigación de esta estrategia. Otros tópicos que no se comentan por razones de espacio incluyen: las nuevas toxicidades, el uso racional de los tests de resistencia, el monitoreo del nivel plasmático de drogas, el desarrollo de vacunas y la prevención de la transmisión perinatal.

Localmente, la conclusión más importante de este Congreso es la demostración que, aun en el marco del desaliento, las restricciones presupuestarias y las dificultades del quehacer diario, resulta posible organizar en la Argentina una reunión de nivel internacional que mereció múltiple elogios por parte de académicos y participantes, referidos a su calidad y nivel organizativo. Duele decir que con la solitaria excepción del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, los altos niveles oficiales brillaron por su ausencia. Resulta paradigmático que mientras el FONCYT (Fondo de Ciencia y Tecnología) rechazó una solicitud de subsidio a la reunión "por ser la primera en su tipo", el NIH (Instituto Nacional de la Salud), el CDC (Centros de Control de Enfermedades), ambos de los EEUU, así como embajadas europeas no vacilaron en apoyar generosamente el evento. Una vez más, la voluntad de hacer y la cooperación internacional pudieron más que la burocracia. Finalmente, esta conferencia no omitió registrar el catastrófico nivel de crecimiento de la epidemia, la que a un ritmo de 15 000 nuevos infectados por día ya afectó a más de 36 millones de personas, las que carecen, en el 90% de los casos, de acceso a cuidados elementales y continúan muriendo, a razón de 2.5 millones por año. Para ellos, los avances registrados en conferencias de este tipo son irrelevantes. Todavía en el año 2001 la pobreza

sigue siendo la principal fuerza motriz de las epidemias. Es imprescindible que investigadores básicos y clínicos no lo olvidemos, si pretendemos que los resultados de nuestros esfuerzos lleguen a quienes más los necesitan.

Pedro Cahn

Fundación Huésped, Pasaje Peluffo 3932, 1202 Buenos Aires

Fax: 4982-4024/4981-2612; e-mail: pcahn@huesped.org.ar

1. Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. *Science* 1998; 280: 1866-7.
2. Wong JK, Hezerah M, Gunthard H, et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278: 1291-5.
3. Finzi D, Blankson J, Siliciano J, et al. Latent infection of CD4+ T-cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nature* 1999; 5: 512-7.
4. Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents (August 13, 2001). [http:// www.hivatis.org/guidelines/adult/Aug13_01/](http://www.hivatis.org/guidelines/adult/Aug13_01/).
5. Montaner J, Hogg R, Yip B, et al. Further characterizing determinants of disease progression among HIV-1 infected patients initiating triple drug therapy. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst LB-10.
6. Montaner J. Current controversies in antiretroviral and potential solutions: translating science into practice. Webcast of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; www.aids2001ias.org) Plenary Lecture 2.
7. Smith D, Zaunders J, Kauffman G, et al. Greater suppression of CD8 activation with 4 vs. 3 drugs in early stages of primary HIV infection despite similar plasma virological decays. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 61.
8. Louie M, Hurley A, Sun E, et al. A regimen containing lopinavir/ritonavir, efavirenz, tenofovir DF, and lamivudine is well tolerated and more potent than standard HAART. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 218.
9. Van Praag R, Wit F, Jurriens S, et al. Improved long-term suppression of HIV-1 replication with a triple-class multidrug regimen compared to standard of care antiretroviral therapy. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst LB-08.
10. Podczamczar D, Ferrer E, Consiglio, E, et al. Final 12-month results from the COMBINE study: A randomized, open, multicenter trial comparing Combivir plus nevirapine or nevirapine in naïve patients. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 7.
11. Patterson P, Krolewiecki A, Ochoa C, et al. A randomized study of treatment simplification with nevirapine or efavirenz in patients responding to a protease inhibitor based combination. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 58.
12. Bowowatanuwong C, Mootsikapun P, Supparatpinyo K, et al. A randomised, open label study to investigate Abacavir and Lamivudine as once daily components of a triple combination regimen. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 4.
13. Cardiello P, Van Heeswijk R, Monhaphol T, et al. HIV-NAT 001.3. The safety, efficacy and pharmacokinetics of 1,600 mg saquinavir (soft-gel gelatin capsules) plus low dose ritonavir (RTV, 100 mg) in a once-daily dosing regimen in HIV-1 infected Thai patients. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 59.
14. Lori F, Foli A, Tomasoni L. STI vs. continuous HAART during chronic HIV infection. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 56.
15. Fauci A. Host factors in the pathogenesis of HIV disease. implications for therapeutic strategies. Webcast of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; www.aids2001ias.org. Plenary lecture 4.
16. Tebas P, Henry K, Mondy K, et al. Effects of prolonged discontinuation of antiretroviral therapy. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 31.
17. Zala C, Salomón H, Ochoa C et al. Supervised treatment interruption following d4T/ddl/nevirapine initiated within 6 months of seroconversion. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, 2001; Abst 442.

(Los abstracts mencionados en estas referencias pueden consultarse en www.aids2001ias.org)