

ENFUVIRTIDE: EL PRIMER PASO DE UNA NUEVA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

EDGARDO G. BOTTARO

Helios Salud, Hospital General de Agudos Donación F. Santojanni, Buenos Aires

Resumen Enfuvirtide (antes T-20) es el primer inhibidor de la entrada a la célula del HIV-1 en ser aprobado. Es un péptido análogo de la porción HR2 de la glucoproteína de superficie viral gp41. Su mecanismo de acción consiste en la unión competitiva a la porción HR1 de la gp41 para impedir los cambios conformacionales del complejo gp41-gp120 tras la unión del HIV-1 a los receptores celulares, impidiendo así el acercamiento y posterior fusión entre el virus y la célula. Se aplica por vía subcutánea. Los resultados de los principales estudios clínicos (TORO 1 y 2) llevados a cabo en pacientes con fallo virológico, tratamientos previos con antirretrovirales y portadores de cepas virales altamente resistentes, mostraron que quienes recibieron enfuvirtide + HAART optimizado, elegido mediante un test de resistencia, presentaron mayores beneficios que quienes sólo recibieron HAART optimizado, en términos de mejor recuperación inmune y mayor descenso de la carga viral de HIV. Los mejores resultados se observaron en el subgrupo de pacientes con más drogas útiles en el HAART según el test de resistencia, una menor carga viral de HIV y un mayor recuento de linfocitos CD4 basales. El principal efecto adverso es el desarrollo de lesiones por hipersensibilidad en los sitios de aplicación. El alto costo de enfuvirtide se vio compensado por una reducción en los costos de internación.

Palabras clave: enfuvirtide, inhibidores de la fusión, HIV, sida, tratamiento de rescate, fallo virológico

Abstract *Enfuvirtide: the first step for a new strategy of antiretroviral therapy.* Enfuvirtide (T-20) is the first approved HIV-1 entry into cells' inhibitor. It is a peptide with an amino acid sequence analogue to HR2 region of the viral surface glycoprotein gp41. Its mechanism of action is the competitive binding to HR1 region of the gp41, preventing the interaction between HR1 and HR2 and impeding the conformational changes in gp41 necessary for fusion of the virus with the cell. Its application is by subcutaneous injection. The main clinical trials of enfuvirtide (TORO 1 and 2) were performed in HIV-infected patients with virological failure, high antiretroviral experience and highly resistant viral isolates. Those trials showed that the addition of enfuvirtide to an optimized HAART (chosen with a resistance test) provided better results than HAART alone, measured by drop in viral load and immunologic benefit. The best results were observed in the subgroup of patients with more useful drugs in HAART (according to the information of the resistance test), a lower viral load, and a higher CD4 cell count at baseline. The most important adverse event is the production of injection drug hypersensitivity reaction in 98% of patients. The high cost is compensated by a reduction in costs derived from admissions.

Key words: enfuvirtide, fusion inhibitor, HIV, AIDS, rescue treatment, virologic failure

El éxito del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), se ha visto permanentemente amenazado por la capacidad del virus de desarrollar resistencia a las drogas antirretrovirales. La mala adherencia de los pacientes a la indicación médica es uno de los principales predictores del desarrollo de la resistencia. Esto, además de atender contra la eficacia del HAART (tratamiento antirretroviral de alta eficacia),

compromete futuras opciones terapéuticas debido a la resistencia cruzada entre los fármacos disponibles. En consecuencia, hoy asistimos pacientes que por haber presentado múltiples fallos de tratamiento, presentan un deterioro de la función inmune imposible de revertir con los fármacos actualmente disponibles. Por ello es imprescindible desarrollar drogas con novedosos mecanismos de acción y que no compartan la resistencia con aquellos.

Los inhibidores de la fusión son un nuevo grupo de drogas antirretrovirales clasificadas dentro de los inhibidores de la entrada, que actúan fuera de la célula, y basan su acción en la inhibición de la fusión del HIV a la célula blanco. El primer compuesto de este grupo aprobado para uso clínico es enfuvirtide (ENF).

Recibido: 2-I-2006

Acceptado: 12-X-2006

Correspondencia a: Dr. Edgardo G. Bottaro, Perú 1511, 1141 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4300-5021 e-mail: egbottaro@gmail.com

La entrada del HIV a la célula

El gen Env del HIV codifica la proteína gp160, de cuya proteólisis resultan las glucoproteínas gp120 y gp41. Ambas moléculas se ubican en la superficie viral. La gp120 tiene por función la interacción con el receptor CD4 de la célula blanco y la gp41 estimula la fusión del virus a la célula. Ambas permanecen unidas entre sí en forma no covalente, quedando la gp120 expuesta hacia el exterior y la gp41 anclada en la membrana viral¹. En la gp120 existen cinco regiones variables, denominadas V1 a V5, separadas entre sí por regiones más conservadas. Las regiones variables tienden a exponerse en la superficie viral^{2, 3}.

La primera interacción entre el HIV y la célula se produce entre la gp120 y el receptor CD4. Esto induce cambios en las propiedades bioquímicas del complejo gp120-gp41 que generan una cascada de modificaciones estructurales en el componente viral¹.

Tempranamente se descubrió que la interacción entre la gp120 y el receptor CD4 era insuficiente para permitir el acceso del HIV al interior celular⁴ y que había otros elementos clave para lograr dicho evento: los correceptores. Se trata de moléculas denominadas CXCR4 y CCR5, situadas en las membranas de las células de la inmunidad y que son receptores para las quimioquinas^{5, 6}.

Los cambios conformacionales en la gp120 producidos tras la unión al receptor CD4, permiten la exposición de un sector de la molécula gp120, la zona *loop* V3, que interactuará con el correceptor correspondiente: CXCR4 para las cepas de HIV macrófagotrópicas (o

cepas X4), o CCR5 para las cepas linfocito-trópicas (o cepas R5)⁷⁻⁹.

Tras la triple interacción entre gp120, receptor CD4 y correceptor, quedan dadas las condiciones para la fusión entre el virus y la célula. Dicho evento será mediado por la gp41 (Fig. 1 y 2).

La porción externa de la gp41 consta de un péptido de fusión hidrofóbico, dos regiones helicoidales denominadas HR1 y HR2 (región helicoidal 1 y 2) y otra, capaz de formar un anillo entre las dos zonas HR1 y HR2 durante el proceso de fusión⁷ (Fig. 3).

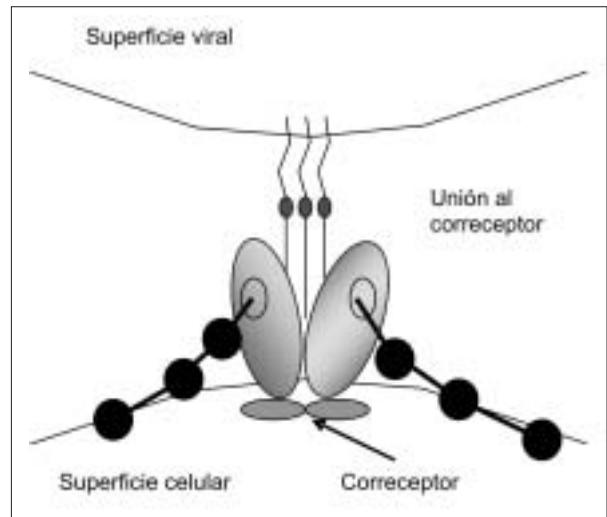


Fig. 2.- Los cambios inducidos permiten la unión al correceptor (adaptado de Cervia JS, Smith MA¹¹, con autorización).

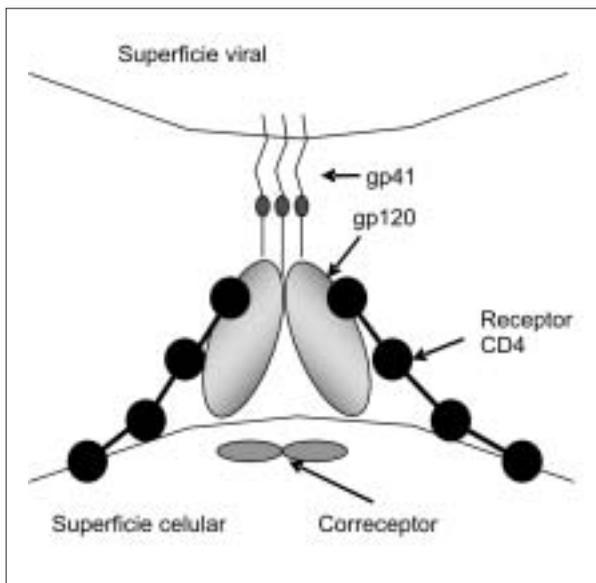


Fig. 1.- La unión de la molécula gp120 y el receptor CD4 induce cambios conformacionales (adaptado de Cervia JS, Smith MA¹¹, con autorización).

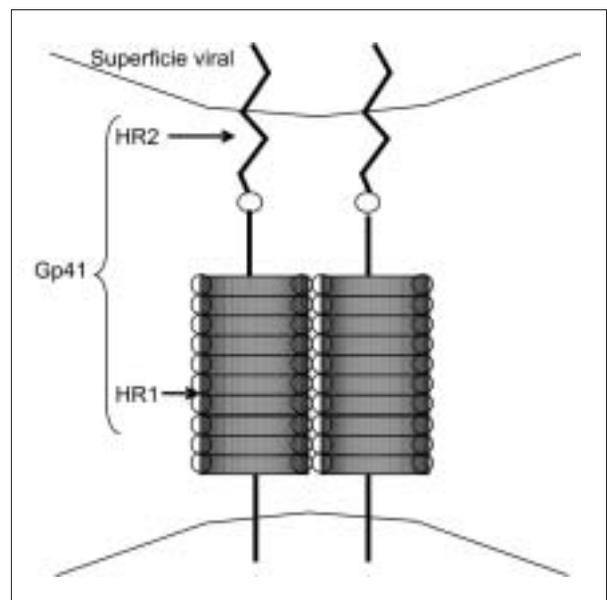


Fig. 3.- Esquema de la molécula gp41 (adaptado de Cervia JS, Smith MA¹¹, con autorización).

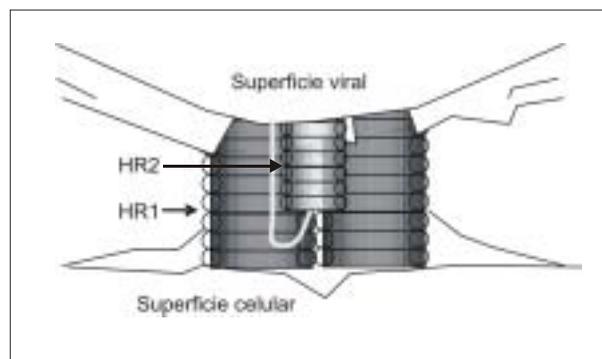


Fig. 4.- El pliegue de la porción HR2 de la gp41 sobre la HR1 permite el acercamiento de las superficies viral y celular (adaptado de Cervia JS, Smith MA¹¹, con autorización).

La gp41 mantendría una conformación de alta energía antes del proceso de fusión, con el péptido de fusión incorporado hacia el interior viral.

Una vez que la gp120 se unió al correceptor, se disocia de la gp41, permitiendo una nueva conformación espacial del complejo. En ese momento, el péptido de fusión es impelido hacia la membrana celular donde se insertará⁷.

La disociación de la gp120 y la gp41 también libera las regiones HR1. Posteriormente las regiones HR2 se pliegan sobre las HR1, asociándose a sus zonas hidrofóbicas. La asociación de las regiones HR1 y HR2 en dicha estructura (una estructura termodinámicamente estable de 6 hélices) atrae las superficies celular y viral (Fig 4) lo suficiente para permitir que varios de los complejos formados puedan asociarse para formar un poro de fusión y permitir que la cápside viral ingrese a la célula⁷.

El proceso de entrada como blanco terapéutico: Enfuvirtide

El conocimiento del proceso descrito permitió diseñar drogas y estrategias para actuar específicamente en los diversos pasos. En la Tabla 1 se enumeran los compuestos que actúan antes del ingreso del HIV a la célula. Si bien el desarrollo de algunas de esas drogas debió ser interrumpido por efectos tóxicos (SCH-C, AMD-3100, Aplaviroc) o por escasa actividad *in vivo* (CD4 soluble recombinante)⁷, otras siguen en estudio.

De este grupo de drogas, los inhibidores de la fusión son los que han alcanzado el más avanzado desarrollo, siendo ENF el primero en ser aprobado por la FDA para uso clínico el 15 de marzo de 2003.

Se trata de un péptido sintético compuesto por 36 aminoácidos, con una secuencia análoga a la de la HR2 de la gp41. La unión competitiva de ENF a la zona hidrofóbica de la región HR1 de la gp41 mientras ésta se

TABLA 1.- Drogas antirretrovirales que actúan antes del ingreso del HIV a la célula blanco^{10, 56-9}

| | |
|---|---|
| Inhibidores de la unión gp120- receptor CD4 | CD4 soluble recombinante PRO-542 TNX-355 BMS-488043 PRO 2000 BMS-806 |
| Antagonistas del correceptor CCR5 | PRO-140 Vicriviroc (SCH-417690) Maraviroc (UK 427857) Aplaviroc (GSK 873140) TAK-220 AMD-887 Péptido T SCH-C |
| Antagonistas del correceptor CXCR4 | AMD-11070 KRH2731 AMD-3100 Dextrín Sulfato Cianovirina-N |
| Inhibidores de la fusión | Enfuvirtide Tifuvirtide (T-1249) Sifuvirtide |

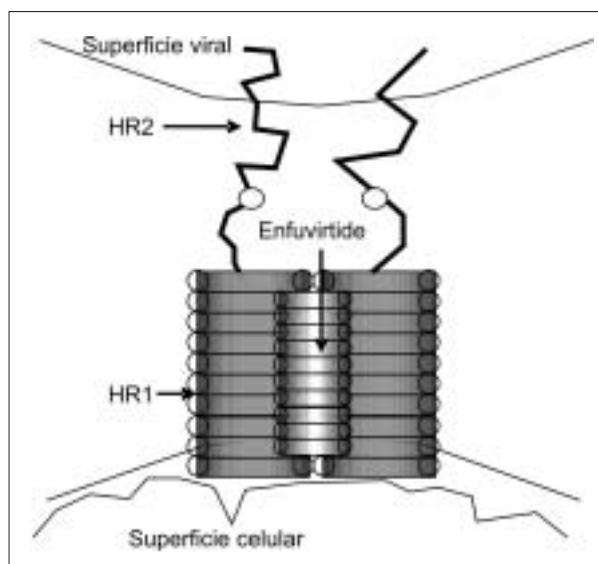


Fig. 5.- La unión competitiva de enfuvirtide a la zona hidrofóbica de HR1 impide el pliegue de la gp41, el acercamiento de las superficies viral y celular y la fusión (adaptado de Cervia JS, Smith MA¹¹, con autorización).

halla en su conformación extendida, impide los cambios conformacionales que resultan en la formación de la estructura de 6 hélices interfiriendo con la fusión de las membranas^{10, 11} (Fig. 5).

Farmacología clínica

ENF se administra por vía subcutánea. Su absorción produce niveles plasmáticos constantes de la droga, con concentraciones en el valle que superan la concentración inhibitoria 50 (IC50) promedio de 1.2 ng/ml, a lo largo del tiempo. Su administración en dos dosis diarias de 90 mg induce una acumulación del fármaco de aproximadamente 30%, lo que sería resultado de la absorción residual desde el sitio de inyección¹². La administración en una sola dosis diaria de 180 mg, mostró seguridad y bioequivalencia con la clásica de 2 dosis diarias, produciendo similares áreas bajo la curva de la droga. Sin embargo, en el grupo que recibió una dosis diaria se observó una tendencia a un menor efecto antirretroviral¹³.

La unión a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, es de 92-97%. Si bien no hay datos sobre su penetración en el líquido cefalorraquídeo, el gran tamaño de la molécula y su alta unión a las proteínas sugieren que, posiblemente, sea escasa¹². Asimismo, es escaso su pasaje a través de la placenta¹⁵.

Se metaboliza fuera del microsoma hepático. Su metabolito primario posee un 20% de la actividad antiviral de la droga madre. Este a su vez se cataboliza a sus aminoácidos constitutivos que luego se reciclan en el metabolismo general de las proteínas. La vida media es de 3.8 ± 0.6 horas¹⁵.

Si bien varios estudios mostraron que las drogas metabolizadas en el sistema del citocromo P-450 no influyen sobre la farmacología de ENF y que tampoco ENF influye significativamente sobre dicho sistema enzimático¹⁵, recientemente se informó mayor concentración-valle de los inhibidores de la proteasa tipranavir y ritonavir en los pacientes que recibían dichas drogas combinadas con ENF, restando determinar el mecanismo de tal interacción¹⁶.

El metabolismo no se afectaría en pacientes con insuficiencia renal hasta un *clearance* de creatinina 35 ml/min¹⁵. Si bien no hay estudios en sujetos con *clearance* de creatinina <35 ml/min, la única experiencia publicada en un paciente con un *clearance* de creatinina de ese nivel sugiere que no habría alteraciones significativas en el metabolismo¹⁷. No hay estudios en pacientes con insuficiencia hepática ni en mayores de 65 años de edad. El *clearance* de la droga es menor en pacientes con menor peso y en mujeres, aunque *in vivo* estos datos parecen irrelevantes y no se recomiendan modificaciones de las dosis¹³.

La droga se presenta como polvo para reconstituir. Puede ser almacenada a temperatura ambiente hasta su reconstitución. Entonces debe ser administrada inmediatamente o almacenada por no más de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C.

Experiencia clínica

Los dos estudios más importantes publicados hasta la fecha son TORO 1 y 2 (T-20 vs. *Optimized Regimen Only Study* 1 y 2). Si bien ambos estudios fueron planeados para 48 semanas, el análisis de los resultados a 24 semanas, resultaron en la aprobación de la droga por la FDA (*Food and Drug Administration*, EE.UU).

El estudio TORO 1¹⁸ se llevó a cabo en varios países de América, y el TORO 2¹⁹ en Europa y Australia. Ambos tuvieron el mismo diseño, lo cual permitió publicar los resultados unificados²⁰.

Se trató de dos estudios randomizados, abiertos, multicéntricos de fase 3. Se incluyeron pacientes que hubieran recibido HAART y hayan presentado fallo terapéutico. El tiempo de experiencia previo con HAART mínimo requerido fue de 6 meses para los pacientes incluidos en TORO 1 y de 3 meses para los incluidos en TORO 2. Los pacientes debían tener una carga viral de HIV (CV) ≥ 5000 copias ARN-HIV/ml y debían haber estado expuestos a las 3 clases de drogas antirretrovirales disponibles.

Los individuos incluidos fueron separados aleatoriamente en dos grupos. Un grupo recibió ENF (grupo ENF) adicionado a un esquema HAART denominado régimen optimizado, constituido por 3 a 5 drogas elegidas en base a los antecedentes individuales y al resultado de pruebas genotípicas y fenotípicas de resistencia. El otro grupo (grupo control), recibió solamente el régimen optimizado. La relación entre pacientes del grupo ENF y pacientes del grupo control fue 2:1. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia de ambos regímenes.

Novocientos noventa y cinco pacientes recibieron al menos una vez la medicación de estudio (661 en el grupo de ENF y 334 en el grupo control). Los grupos fueron comparables en cuanto a características demográficas, estadio de la enfermedad y *scores* de sensibilidad genotípica y fenotípica. La mayoría de los pacientes presentaban un aislamiento viral sensible a menos de 2 drogas^{19,20}.

Tras 48 semanas de tratamiento, la eficacia observada en el grupo ENF fue superior a la del grupo control. En el grupo ENF se observó un mayor descenso de la CV, un mayor porcentaje de pacientes con CV <50 copias ARN-HIV/ml, un mayor porcentaje de pacientes con CV <400 copias ARN-HIV/ml, un mayor porcentaje de pacientes con descenso ≥ 1 logaritmo de la CV y un mayor ascenso del recuento de linfocitos CD4. Todas las diferencias observadas alcanzaron significación estadística (Tabla 2)²⁰.

Datos del estudio TORO 1, a 24 semanas de seguimiento habían mostrado que una adherencia de al menos 85% fue conseguida en 88% de los pacientes del grupo ENF y en 90.3% de los pacientes del grupo control, una diferencia estadísticamente no significativa¹⁹.

TABLA 2.– Resultados de los estudios fase III con enfuvirtide (ENF): TORO 1 y 2 (T-20 vs. Optimized Regimen Only Study 1 y 2) tras 48 semanas

| Parámetro | Grupo ENF | Grupo control | Diferencia | P |
|--|-----------|---------------|------------|---------|
| Porcentaje de pacientes con CV <50 copias ARN-HIV/ ml | 18.3 | 7.8 | 10.5 | <0.0001 |
| Porcentaje de pacientes con CV <400 copias ARN-HIV/ ml | 30.4 | 12.0 | 18.4 | <0.0001 |
| Porcentaje de pacientes con descenso de la CV ≥ 1 log | 37.4 | 17.1 | 20.3 | <0.0001 |
| Aumento promedio del recuento de CD4 (cél/ mm ³) | 91 | 45 | 43 | <0.0001 |
| Porcentaje de pacientes con fallo virológico | 52.3 | 77.8 | -25.5 | <0.0001 |
| Mediana de tiempo hasta el fallo virológico (en semanas) | 32 | 11 | 21 | <0.0001 |

Tras las 48 semanas, se pudieron definir 4 factores pronóstico positivos de alcanzar una adecuada respuesta virológica (CV HIV <400 copias ARN-HIV/ ml) en la población estudiada: una CV basal <100 000 copias ARN-HIV/ml, un recuento basal de linfocitos CD4 >100 células/mm³, experiencia previa con 10 o menos drogas antirretrovirales y 2 o más drogas activas en el HAART optimizado. En un análisis por intención de tratar, aquellos pacientes que presentaban 2 o más de dichos factores tuvieron una posibilidad de 42% o más de alcanzar una CV <400 copias ARN-HIV/ml, y los que presentaban los 4 factores pronóstico positivos tuvieron una posibilidad de 67% de alcanzar tal objetivo. Este subgrupo de pacientes mostró un aumento ≥ 76 células CD4/ mm³ al final del seguimiento²¹. Otros factores pronóstico positivos serían el alcance de una adecuada concentración plasmática de ENF²² y una buena respuesta virológica (descenso de por lo menos 1 logaritmo de la carga viral) e inmunológica (aumento del recuento de linfocitos CD4 de por lo menos 50 células/mm³) tras las primeras 12 semanas de tratamiento²³.

El incremento en el recuento de linfocitos CD4 fue mayor en el grupo ENF que en los otros subgrupos de pacientes. Si bien la mayor magnitud de la mejoría inmunológica fue observada en el subgrupo de pacientes con 2 o más drogas activas en el HAART optimizado (promedio 91 células/mm³), quienes no tenían drogas activas en el HAART optimizado también mostraron mejor recuperación inmune que quienes no recibieron ENF (71 células/mm³ vs. 28 células/mm³)²¹.

Si bien los resultados de estos estudios son netamente analíticos, la experiencia acumulada con los estudios de otras drogas, sugiere que tales resultados positivos en

términos de caída de la CV y aumento del recuento de linfocitos CD4, se correlacionarían con beneficios clínicos. Un estudio de estimación de pronóstico, costos y costo-eficacia de la adición de ENF a un HAART optimizado, basado en los resultados a 24 semanas del estudio TORO 1, propuso que dicha estrategia se asociaría a una prolongación del tiempo hasta el fallo inmunológico y a un aumento de 20 meses en la supervivencia de los pacientes²⁴.

Los resultados del análisis de un modelo informático de enfermedad por HIV que incluyó aspectos relativos a la enfermedad y aspectos económicos, mostraron ventajas para quienes reciban ENF + HAART optimizado por sobre quienes sólo reciban HAART optimizado. El grupo de pacientes que reciba ENF + HAART optimizado presentaría una supervivencia a 5 años de 60% contra 48%; o un aumento de 11 meses en su expectativa de vida por sobre el grupo de pacientes que sólo reciba régimen optimizado²⁵.

Basándose en los resultados de los estudios TORO, una reunión de consenso propuso que ENF es una alternativa terapéutica útil para pacientes con extensa experiencia previa con drogas antirretrovirales. El inicio de tratamiento con ENF debería ser precedido de un test de resistencia. La mejor situación para iniciar ENF sería la de un sujeto cuyo test de resistencia indique que por lo menos 2 drogas conservan actividad contra el aislamiento viral, aunque no se consideró que un menor número de drogas activas contraindique su uso²⁶.

Un estudio alemán sobre 76 pacientes recibiendo ENF, que alcanzaron a ser seguidos por 24 semanas, no logró demostrar que el número de drogas activas en el esquema de tratamiento fuera predictor de buena res-

puesta virológica. En este estudio, 45% de los sujetos lograron una CV <500 copias ARN-HIV/ ml²⁷.

Un estudio observacional recientemente presentado sobre 54 pacientes que alcanzaron una mediana de seguimiento de 11 meses, mostró una buena respuesta virológica (reducción de casi 3 logaritmos de la CV mediana) e inmunológica (aumento medio del recuento de linfocitos CD4 de 174 células/mm³). Este estudio confirmaría en la práctica diaria los resultados obtenidos en los estudios clínicos²⁸.

Los resultados del seguimiento a largo plazo de los pacientes que recibieron ENF dentro de la Cohorte Suiza, también fueron presentados recientemente. De 104 pacientes que recibieron ENF, 15 fueron seguidos hasta la semana 144, otros 32 hasta la semana 96 y 61 hasta la semana 48. Cuarenta por ciento de los pacientes alcanzaron una CV <400 copias ARN-HIV/ml tras 48 semanas de seguimiento. Hubo una alta tasa de discontinuación de ENF (33%). La reducción de la CV fue significativamente mayor en quienes no suspendieron la droga. Los pacientes lograron un aumento del recuento de linfocitos CD4 de 76 células/mm³ y 120 células/mm³ a 48 y 96 semanas de tratamiento respectivamente²⁹.

Los estudios RESIST 1 y 2³⁰ son estudios actualmente en curso, que evalúan la eficacia de tipranavir/ ritonavir en pacientes con amplia experiencia con drogas antirretrovirales. Los datos disponibles a 24 semanas de tratamiento muestran que el agregado de ENF al HAART optimizado incrementó la eficacia del tratamiento tanto en quienes recibieron tipranavir/ ritonavir como en quienes recibieron el régimen comparador.

Todos estos resultados proceden de estudios en que los pacientes eran vírgenes de ENF. La experiencia previa con ENF al momento de la incorporación del paciente al estudio reduciría la eficacia de la droga³¹.

Efectos adversos

Una de las principales características de esta droga y que podría afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes es su modo de administración.

La administración subcutánea de ENF produce reacciones locales en los sitios de inyección en 98% de los pacientes. Estas consisten en nódulos, eritema e inducciones usualmente dolorosas, en general de grado leve a moderado.

Tras 48 semanas de seguimiento de los estudios TORO, 14% de los pacientes de los grupos ENF y 11.6% de los pacientes de los grupos control discontinuaron la droga debido a razones de seguridad. Sólo 4.4% de los individuos suspendieron la droga debido a reacciones locales³².

Las lesiones aparecen en la primera semana de tratamiento y duran 5-7 días^{18,19}. Se trata de reacciones de hipersensibilidad, con un infiltrado inflamatorio constituido por histiocitos y células multinucleadas alrededor de áreas de cambios colágenos. ENF se deposita en el intersticio y sobre la superficie de las fibras colágenas en áreas de degradación del colágeno, y los cambios inflamatorios son más intensos donde el depósito de ENF es más profuso³³.

El uso de un método de administración sin aguja, recientemente desarrollado, denominado Biojector 2000, que impulsa pequeñas gotas de la droga a través de la piel, reduce la incidencia de las reacciones³⁴, con similares niveles de plasmáticos de ENF que los logrados con el método de inyección convencional³⁵. Un infrecuente efecto adverso, recientemente comunicado con este método de administración de la droga, es la neuropatía periférica transitoria producida por la administración en sitios no recomendados, como aquellos donde los nervios se hallan muy superficiales³⁶.

Sólo unos pocos individuos presentaron hipersensibilidad sistémica^{18,19}. Una reciente publicación sugiere que en casos de hipersensibilidad, la desensibilización podría ser una alternativa para intentar el re-desafío con ENF para quienes teniendo pocas alternativas terapéuticas, necesiten recibirlo³⁷.

Un estudio basado en un cuestionario de calidad de vida (que tomó en cuenta aspectos físicos, mentales y sociales) no mostró deterioro en la misma tras 24 semanas de uso de la droga³⁸.

Los expertos sugieren que los pacientes deben ser entrenados en la técnica de autoadministración. Dicho entrenamiento debería considerar los aspectos de una correcta administración, así como de la adecuada preparación de la droga. Algunas sugerencias para mejorar el manejo de la autoinoculación y reducir las reacciones locales se enumeran en la Tabla 3²⁶. La utilización de diferentes sitios anatómicos para su administración reduce la intensidad de las reacciones locales sin modificar la farmacocinética¹⁵.

En los estudios TORO, la tasa de eventos adversos vinculados al tratamiento antirretroviral fue menor en los pacientes incluidos en los grupos ENF que en los grupos control (96.2 eventos/100 pacientes/año en los grupos ENF, y 149.9 eventos/100 pacientes/año en los grupos control)³².

Un sorpresivo hallazgo de estos estudios fue la mayor incidencia de neumonía en los grupos ENF (6.7 eventos/100 pacientes/año) respecto a los grupos control (0.6 eventos/100 pacientes/año). La mayoría de los pacientes que padecieron neumonía tenían un recuento de linfocitos CD4 <200 CD4/mm³, y entre 1 y 4 factores de riesgo para padecerla. Si bien la diferencia en la inciden-

TABLA 3.– Sugerencias para mejorar la administración de enfuvirtide

Sugerencias para reducir las reacciones locales

- La solución a inyectar debería estar a temperatura ambiente
- Evitar la inyección intramuscular
- Inyectar lentamente
- Evitar la inyección en un área con reacción local
- Mantener una zona de 5-7.5 cm libre de inyección alrededor del ombligo
- Evitar la administración en la línea del cinturón
- Variar los sitios de administración
- Masaje de la zona tras cada inyección
- Uso de ropa liviana
- Dividir la dosis en dos zonas
- Gel anestésico local y hielo antes de la inyección
- Antihistamínicos, cremas emolientes y baños tibios para reducir el prurito

Sugerencias para la rápida disolución de ENF

- Mantener el polvo liofilizado y la solución a temperatura ambiente
- Asegurar que el polvo de ENF no se queda adherido al vidrio del frasco
- No colocar el líquido de dilución directamente en el polvo liofilizado
- Rotar el frasco entre las manos luego de colocado el líquido en su interior
- No sacudir el frasco conteniendo polvo y líquido
- Reconstituir dos dosis al mismo tiempo, guardando en la heladera la segunda, dentro de su frasco, nunca en la jeringa

cia de neumonía entre los grupos ENF y los grupos control alcanzó significación estadística, la misma estuvo dentro de lo esperado para esa población. Los motivos de la diferencia en la incidencia de neumonía entre ambos grupos no se han aclarado aún, pero los estudios preclínicos no hallaron efectos deletéreos de ENF sobre la función de los monocitos, los neutrófilos, la inmunoglobulina A ni sobre el *clearance* de algunos agentes infecciosos respiratorios que pudieran justificarla³².

Otro evento adverso más frecuentemente observado entre los integrantes de los grupos ENF fue la aparición de linfadenopatías: 7.1 eventos/100 pacientes/año vs 2.2 eventos/100 pacientes/año. Este hallazgo podría estar vinculado a la posible inmunogenicidad de ENF²⁹.

Tras 48 semanas de uso de ENF no se detectaron cambios antropomórficos ni metabólicos^{32, 39}.

Susceptibilidad y resistencia

La susceptibilidad a ENF estaría influenciada por las mutaciones en la HR1 de la gp41 y las alteraciones en la

región V3 de la gp120¹¹, alteraciones que a su vez, podrían modificar la afinidad por el correceptor⁴⁰. Cuanto mayor sea la afinidad del loop V3 por el correceptor, menor sería la sensibilidad del HIV a ENF, ya que la alta afinidad haría al proceso de unión al correceptor tan veloz como para impedir la correcta unión de ENF con la HR1. El tiempo durante el cual el virus es sensible a la acción de la droga es el que va desde la unión de la gp120 al receptor CD4 hasta la unión al correceptor, por lo tanto, la alta afinidad por el correceptor, cerraría precozmente dicha "ventana de susceptibilidad"¹¹.

Si bien datos *in vitro* hallaron que la IC50 para cepas virales R5 es significativamente superior a la de las cepas X4^{40, 41}, nuevos datos *in vivo* no ratificaron dichos hallazgos⁷, y no se ha demostrado contundentemente que las cepas X4 sean más sensibles que las R5⁴².

Una experiencia recientemente publicada sugiere que algunas variantes naturales con mutaciones puntuales en el sector HR1 (la mutación L33V, frecuentemente hallada en aislamientos de HIV-1 subtipo D, o combinaciones como las mutaciones L54M/Q56K y L34M/L54M/Q56R) podrían presentar una sensibilidad reducida a ENF⁴³. La resistencia natural de ENF podría ser más frecuente de lo esperado, de acuerdo a un estudio que halló mutaciones relacionadas con resistencia a la droga en 14 de 45 aislamientos nunca expuestos a ENF⁴⁴.

Las primeras evidencias de resistencia a ENF provienen de los estudios fase I, en que se administraba la droga a dosis de 3, 10, 30 y 100 mg dos veces al día. Los sujetos incluidos en el grupo que recibía 30 mg, presentaron una caída parcial de la CV tras 14 días de tratamiento (-0.6 log). El análisis de la secuencia de los aislamientos remanentes indicó la selección de variantes virales resistentes a ENF, con mutaciones en la HR1. De ellas, la G36D, la G36S y la V38A fueron las más claramente asociadas a resistencia a ENF⁴⁵.

Un trabajo que estudió la emergencia de resistencia a ENF en los sujetos enrolados en 4 estudios de fase II, halló que la incidencia de resistencia a ENF fue menor entre aquellos pacientes cuyo aislamiento viral inicial presentaba sensibilidad a un mayor número de antirretrovirales⁴⁶.

En un estudio que investigó las mutaciones durante la exposición prolongada a ENF, se hallaron modificaciones en la secuencia de HR1 de los aislamientos de 11 sujetos con inadecuada respuesta virológica al tratamiento. Las mutaciones se concentraron entre las posiciones 36 y 45, y la más frecuentemente hallada fue la V38A. Las mutaciones más fuertemente asociadas a reducción de la sensibilidad a ENF fueron la V38A, Q40H, Q41R, N42D/T, N43D, L44M y L45M42, 47, siendo las más importantes la V38A (reduce 16 veces la sensibilidad), la N43D (reduce 18 veces la sensibilidad) y la Q40H (reduce 21 veces la sensibilidad)⁴². También se han observado aislamientos con dos mutaciones, cuya impor-

tancia parece ser mayor, ya que la reducción de la sensibilidad es mucho mayor que la observada en aislamientos con sólo una mutación⁴². La sensibilidad se reduce 100 veces cuando el virus presenta las mutaciones G36S y G38M y 10 veces cuando sólo presenta la G36S⁴⁸. Los datos indicando altos niveles de resistencia a ENF con mutaciones únicas aparecidas tras pocas semanas de tratamiento subóptimo, colocan a la droga entre aquellas con baja barrera genética. Al igual que lo observado con otros fármacos, la discontinuación de ENF induce la rápida reversión al genotipo salvaje, lo cual sugiere que dichas mutaciones tienen un efecto negativo sobre la capacidad replicativa del HIV^{49, 49bis}.

En ese estudio también se documentó la evolución de la resistencia a medida que transcurría el tiempo de exposición a la droga, con reducción progresiva de la sensibilidad⁴⁷.

La presencia de la mutación N42S en la HR1 se vincula con aumento de la susceptibilidad a ENF⁵⁰.

Además de las mutaciones en la HR1 de la gp41, un estudio documentó por primera vez que la evolución de la resistencia también se vincula con mutaciones en la HR2: la mutación S138A triplicaría el nivel de resistencia conferido por la mutación N43D de la HR1⁵¹.

Otro estudio halló aislamientos virales resistentes a ENF a pesar de nunca haber sido sometidos a la presión de los inhibidores de la fusión. Dicho trabajo propone un modelo en el cual secuencias de gp120 o gp41 podrían modular la formación de la estructura de 6 hélices determinando la falta de susceptibilidad del virus a los inhibidores de la fusión, independientemente de las regiones HR1 y HR2⁵².

Por otra parte, el nivel de expresión de correceptores en la membrana de las células blanco podría también influir en la susceptibilidad a los inhibidores de la fusión: los pacientes que expresen una menor densidad de correceptores de membrana serían quienes más favorablemente responderían a la terapia con este grupo de drogas⁵³.

Durante el proceso de brote del virus a través de la membrana celular, el virión puede incorporar algunas moléculas de la membrana celular. Aquellos viriones que lleven incorporadas moléculas de ICAM-1 serían menos susceptibles a la acción de ENF⁵⁴.

Si bien se hipotetizó que los anticuerpos anti-gp41 podrían neutralizar la acción de ENF, un estudio demostró que los anticuerpos no reducen la actividad ni alteran la seguridad de ENF⁵⁵.

Discusión y perspectivas

ENF es la primera droga de una nueva clase de antirretrovirales, con un novedoso mecanismo de acción.

Si bien su potente actividad antiviral, la ausencia de resistencia cruzada con las otras drogas antirretrovirales disponibles y el metabolismo independiente del citocromo P-450 la convierten en una atractiva opción de tratamiento; otros aspectos como la administración parenteral y el alto costo, cercano a los u\$s 26 000 por año podrían desalentar su uso.

En cuanto a la administración parenteral, un estudio basado en interrogatorio mostró que la percepción de los pacientes acerca de los aspectos de la autoinyección (renuencia a inyectarse, temor, etc.) mejoraban significativamente luego de una media de 16 meses de tratamiento con ENF. Entre aquellos que discontinuaban la droga, los principales temores se relacionaban con los efectos adversos locales. Los temores del paciente antes de comenzar a recibir la droga podrían no ser predictivos de insatisfacción con el tratamiento⁵⁶.

En cuanto al aspecto económico, un estudio comparó los costos derivados del tratamiento de un grupo de 220 pacientes que recibieron HAART optimizado + ENF con los de un grupo de 110 individuos que sólo recibían HAART optimizado. Si bien el costo del tratamiento con ENF fue mayor, la reducción de los costos por menor cantidad de internaciones y por reducción de las consultas ambulatorias, hizo que la diferencia no fuera tan importante como la que era de esperar con la mera consideración de los costos de farmacia⁵⁷.

Una nueva droga inhibidora de la fusión está siendo evaluada: el T-1249.

Es un péptido de 39 aminoácidos cuya secuencia deriva de HIV-1, HIV-2 y SIV, que podría ser administrado una sola vez al día.

La administración de esta droga a un pequeño grupo de pacientes mostró que es bien tolerada y que presenta potente actividad antiviral. El efecto adverso más común fue la producción de reacciones locales, en general leves, y en un porcentaje de pacientes algo menor que lo observado con ENF⁵⁸.

En un estudio en que se administró T-1249 durante 10 días a pacientes con fallo virológico a ENF, la droga mostró buena actividad antiviral. Al final del tratamiento, 73% de los 51 pacientes que recibieron la droga habían presentado un descenso de la CV de al menos 1 logaritmo⁵⁹.

La estrategia de actuar contra el HIV a través de la inhibición de su entrada a la célula es una atractiva alternativa terapéutica en el contexto de una creciente resistencia del HIV a las drogas disponibles. Sin embargo, la experiencia es aún escasa y limitada a los pacientes con gran experiencia previa con drogas antivirales. Esto permite especular que la respuesta virológica e inmunológica observada hasta ahora puede estar limitada por la resistencia del HIV a las otras drogas antirretrovirales que componen el HAART, y que pacientes con regímenes más eficaces podrían mostrar mejores resultados con la adición de ENF.

Es necesario acumular más experiencia con estos nuevos compuestos y promover el desarrollo de otros de administración oral, para mayor comodidad.

Los resultados a largo plazo en la población con gran experiencia con antivirales, la administración a grupos poco expuestos a los antirretrovirales y los resultados de los ensayos en desarrollo evaluando la actividad de ENF sobre los reservorios del HIV (su propiedad de impedir el ingreso del virus a la célula podría reducir la cantidad de genoma viral integrado al genoma del sujeto infectado, tal como está propuesto en <http://clinicaltrials.gov>, una página web dependiente de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos donde se publicita el reclutamiento de pacientes para los estudios en curso), permitirán definir mejor el verdadero rol de los inhibidores de la fusión.

Agradecimientos: A la Dra. Isabel Cassetti, por sus valiosos comentarios y apoyo permanente. A laboratorios Roche y a la Fundación Helios Salud, por la financiación de la publicación.

Conflicto de intereses: No.

Bibliografía

1. Root MJ, Steger HK. HIV-1 gp41 as a target for viral entry inhibition. *Curr Pharm Design* 2004; 10: 1805-25.
2. Kowalski M, Potz J, Basiriopour L, et al. Functional regions of the envelope glycoprotein of human immunodeficiency virus type 1. *Science* 1987; 237: 1351-5.
3. Lasky LA, Nakamura G, Smith DH, et al. Delineation of a region of the human immunodeficiency virus type 1 gp120 glycoprotein critical for interactions with the CD4 receptor. *Cell* 1987; 50: 975-85.
4. Dragic T, Litwin V, Allaway GP, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.
5. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
6. Dragic H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996; 381: 661-6.
7. Greenberg M, Cammack N, Salgo M, Smiley L. HIV fusion and its inhibition in antiretroviral therapy. *Rev Med Virol* 2004; 14: 321-37.
8. Wu L, Gerard NP, Wyatt R, et al. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature* 1996; 384: 179-83.
9. Cocchi F, De Vico AL, Garzino-Demo A, et al. The V3 domain of the HIV-1 gp120 envelope glycoprotein is critical for chemokine-mediated blockade of infection. *Nature Med* 1996; 2: 1244-7.
10. Kilby JM, Eron JJ. Novel therapies based on mechanisms of HIV-1 cell entry. *N Engl J Med* 2003; 348: 2228-38.
11. Cervia JS, Smith MA. Enfuvirtide (T-20): a novel human immunodeficiency virus type 1 fusion inhibitor. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1102-6.
12. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 198-211.
13. Thompson M, DeJesus E, Richmond G, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of once-daily versus twice-daily dosing with enfuvirtide in HIV-infected subjects. *AIDS* 2006; 20: 397-404.
14. Brennan-Benson P, Pakianathan M, Rice P, et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta. *AIDS* 2006; 20: 297-9 (letter).
15. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 175-86.
16. González De Requena D, Calcagno A, Bonora S, et al. Unexpected drug-drug Interaction between tipranavir/ritonavir and enfuvirtide. In 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 5-8, 2006. Denver, CO (Abstract 579).
17. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e119-21.
18. Lalezari J P, Henry K, O'Hearn M, et al. enfuvirtide, an HIV-1 Fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America study group. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175-85.
19. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 2186-95.
20. Nelson M, Arsté K, Clotet B, et al. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 404-12.
21. Montaner J, Chung J, Guimaraes D, DeMasi R, Gafoor Z, Salgo M. A treatment staging proposal derived from a post hoc analysis of the 48 week results from the TORO studies. In XV International AIDS Conference (IAC). 11-16 July 2004, Bangkok, Thailand. (Abstract TuPeB4483).
22. Bonora S, González de Requena D, Aguilar Marucco D, et al. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) determinants of early virological response to enfuvirtide-based regimens. In 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 28-30, 2005; Quebec, Canada (Abstract 71).
23. Raffi F, Katlama C, Saag M, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the T-20 versus optimized regimen only (TORO) trials. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 870-7.
24. Hornberger JC, Witek J, Kilby JM, Covington M, Green J. Clinical prognosis and cost-effectiveness of enfuvirtide (ENF) in the US. In 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2005, Washington DC. (Abstract H-837-2003).
25. Sax PE, Losina E, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of enfuvirtide in treatment-experienced patients with advanced HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 69-77.
26. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS* 2004; 18: 1137-46.
27. Lorenzen T, Arasteh K, Fätkenheuer G, et al. The RADATA-Fuzeon Cohort-T-20 in daily clinical practice: virological response at week 24. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe12.9C03).
28. Bonjoch A, Miranda C, Puig J, et al. Long lasting viral efficacy and safety of enfuvirtide containing therapy in HIV-1 Spanish infected patients. In 3rd IAS Conference on HIV

- Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe12.9C05).
29. Elzi L, Kaufmann G, Weber R, et al. High long-term efficacy and safety (144 weeks) of enfuvirtide in heavily pretreated HIV-1 infected patients in the Swiss HIV Cohort Study. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe12.9.C22).
 30. Cooper D, Hicks C, Cahn P, et al. 24-week RESIST Study analysis: the efficacy of tipranavir/ ritonavir is superior to lopinavir/ ritonavir, and the TPV/rtv treatment response is enhanced by inclusion of genotypically active antiretrovirals in the optimized background regimen. In 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25, 2005. Boston, MA (Abstract 560).
 31. Valdez H, Mc Callister S, Kohlbrenner U, et al. Tipranavir/ ritonavir (TPV/rtv) 500 mg/ 200 BID drives week 24 viral (VL) below 400 copies/ mL when combined with a second active drug (T-20) in protease inhibitor experienced HIV+ patients. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WeOa0205).
 32. Trottier B, Walmsley S, Reynes J, et al. Safety of Enfuvirtide in combination with an optimized background of antiretrovirals in treatment-experienced HIV-1 - infected adults over 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 413-21.
 33. Ball RA, Kinchelov T. Pathology of injection site reactions with enfuvirtide. In 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 10-14, 2003. Boston, MA (Abstract 714).
 34. Montaner J, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide (T20) plasma levels and injection site reactions (ISRs) using a novel needle-free gas-powered injection system (Biojector) for subcutaneous administration of T20 in treatment-experienced HIV+ patients. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WeFo0205).
 35. Harris M, Joy R, Larsen G, et al. Enfuvirtide plasma levels and injection site reactions using a needle-free gas-powered injection system (Biojector). *AIDS* 2006; 20: 719-23.
 36. Harris M, Larsen G, Valyi M, Walker E, Montaner JSG. Transient neuropathy after needle-free injection outside of recommended sites. *AIDS* 2006; 20: 784-5 (letter).
 37. DeSimone JA, Ojha A, Pathak R, Cohn J. Successful desensitization to enfuvirtide after a hypersensitivity reaction in an HIV-1-infected man. *Clin Infect Dis* 2004; 39: e110-2.
 38. Cohen CJ, Clumeck N, Molina JM, et al. Health-related quality of life with enfuvirtide (ENF; T-20) in combination with an optimized background regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1140-6.
 39. Cooper DA, Reiss P, Henry K, et al. The effects of Enfuvirtide therapy on body composition and serum lipids through 48 weeks in the TORO trials. In 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004. San Francisco, CA (Abstract 715).
 40. Derdeyn CA, Decker JM, Sfakianos JN, et al. Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop of gp120. *J Virol* 2000; 74: 8358-67.
 41. Rusert P, Kuster H, Joos B, et al. Virus isolates during acute and chronic human immunodeficiency virus type 1 infection show distinct patterns of sensitivity to entry inhibitors. *J Virol* 2005; 79: 8454-69.
 42. Greenberg M, Cammack N. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 333-40.
 43. Chinnadurai R, Münch J, Kirchhoff F. Effect of naturally-occurring gp41 HR1 variations on susceptibility of HIV-1 to fusion inhibitors. *AIDS* 2005; 19: 401-5.
 44. Lloyd RM, Johnson R, Thompson, et al. Baseline gp-41 sequences in T-20 (enfuvirtide) naïve plasma specimens. In 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2005, Washington DC. (Abstract H-189-2004).
 45. Wei X, Decker JM, Liu H, et al. Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1896-905.
 46. Sista PR, Melby T, Davison D, et al. Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS* 2004; 1787-94.
 47. Menzo S, Castagna A, Monacheti A, et al. Genotype and phenotype patterns of human immunodeficiency virus type 1 resistance to enfuvirtide during long term treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3253-9.
 48. Menéndez-Arias L, Esté JA. HIV-resistance to viral entry inhibitors. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 1845-60.
 49. Poveda E, Rodés B, Lebel-Binay S, et al. Dynamics of enfuvirtide resistance in HIV+ patients during and after long-term enfuvirtide salvage therapy. In 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. December 16-19, 2005, Washington DC. (Abstract H-190-2004).
 - 49 bis) Lu J, Deeks SG, Hoh R, et al. Rapid emergence of enfuvirtide resistance in HIV-1 infected patients. Results of a clonal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 00-00.
 50. Vázquez de Praga E, Rakhmanova A, Pérez-Alvarez L, et al. Analysis of HIV-1 gp41 HR1 and HR2 regions of different genetic forms from Russia in relation to natural resistance-associated mutations to T-20 and polymorphisms. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe4.4C10).
 51. Xu L, Pozniak A, Wildfire A, et al. Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1113-9.
 52. Heil ML, Decker JM, Sfakianos JN, Shaw GM, Hunter E, Derdeyn CA. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 baseline susceptibility to the fusion inhibitors enfuvirtide and T-649 reside outside the peptide interaction site. *J Virol* 2004; 78: 7582-9.
 53. Reeves JD, Gallo SA, Ahmad N, et al. Sensitivity of HIV-1 to entry inhibitors correlates with envelope/ coreceptor affinity, receptor density, and fusion kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 10: 16249-54.
 54. Beauséjour Y, Tremblay MJ. Susceptibility of HIV type 1 to the fusion inhibitor T-20 is reduced on insertion of host intercellular adhesion molecule 1 in the virus membrane. *J Infect Dis* 2004; 190: 894-902.
 55. Walmsley S, Henry K, Katlama C, et al. Enfuvirtide (T-20) cross-reactive glycoprotein 41 antibody does not impair the efficacy or safety of enfuvirtide. *J Infect Dis* 2003; 188: 1827-33.
 56. Gallant JE, Mackowiak JI, Dusek A, et al. Change in injection attitudes and patient-reported outcomes among patients with enfuvirtide (ENF) experience. In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe12.9C13).

57. Howell S. Six months cost analysis of Fuzeon (enfuvirtide). In 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 24-27, 2005, Rio de Janeiro, Brazil (Abstract WePe11.5C03).
58. Eron JJ, Gulick RM, Bartlett JA, et al. Short-term safety and antiretroviral activity of T-1249, a second-generation fusion inhibitor of HIV. *J Infect Dis* 2004; 189: 1075-83.
59. Lalezari JP, Bellos NC, Sathasivam K, et al. T-1249 retains potent antiretroviral activity in patients who had experienced virological failure while on an enfuvirtide-containing treatment regimen. *J Infect Dis* 2005; 191: 1155-63.
60. Castagna A, Biswas P, Beretta A, Lazzarin A. The appealing story of HIV entry inhibitors. From discovery of biological mechanisms to drug development. *Drugs* 2005; 65: 879-904.
61. Ruff MR, Polianova M, Yang Q, Leoung GS, Ruscetti FW, Pert CB. Update on D-Ala-Peptide T-amide (DAPTA): a viral entry inhibitor that blocks CCR5 chemokine receptors. *Curr HIV Res* 2003; 1: 51-67.
62. Ketas TJ, Klasse PJ, Spencehauer C, et al. Entry inhibitors SCH-C, RANTES, and T-20 block HIV type 1 replication in multiple cell types. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 177-86.
63. Dai SJ, Dou GF, Qiang XW, et al. Pharmacokinetics of sifuvirtide, a novel anti-HIV-1 peptide, in monkeys and its inhibitory concentration in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 1274-80.

GALILEI: [...] Mi opinión es que el único fin de la ciencia debe ser aliviar las fatigas de la existencia humana. Si los hombres de ciencia, atemorizados por los déspotas, se conforman solamente con acumular el saber por el saber mismo, se corre el peligro de que sus máquinas sólo signifiquen nuevas calamidades. Así vayan descubriendo con el tiempo todo lo que hay que descubrir, su progreso sólo será un alejamiento progresivo de la humanidad [...]

Bertoldt Brecht (1898-1956)

Galileo Galilei (*Leben des Galilei*), versión de 1955 con música de Hanns Eisler (1898-1962).
Traducción castellana de Oswald Bayer. Buenos Aires: Nueva Visión, 1984, p 199