



FARMACOBLETIN

Sociedad Ecuatoriana de Farmacología
Núcleo de Pichincha

Vol 1: Abril 1998

CONTENIDO

	Pag.:
Editorial	1
Cambiando el Paradigma	2
Dinámica Viral	2
La toma de decisiones clínicas	3
Terapia de combinación anti-retrovira	3
HIV y Sida Hechos médicos	4
Sumario de principios científicos en la terapia de la infección por HIV	5
Incidencia del HIV / SIDA	5
Estado de HIV/SIDA Pandémico hasta enero de 1995	6
Patogenésis del Sida	6
Ampliación de señal	7
Guías de asociación Británica de HIV Combinación triple	7
Terapia para la infección por virus HIV	8
Prospectos futuros en HIV	8
Conocimiento actual uso de inhibidores de proteasa de HIV	8
Candidatos de vacunas para el SIDA	9
El reto de prevenir la transmisión del HIV perinatal	9
Recomendaciones para la quimioprofilaxis	10
Cócteles de medicinas contra el SIDA	10
Índices de transmisión perinatal	11
Terapia anti-retroviral	11
Tratamiento con indinavir zidovudina y lamiduvina	12
Ensayo controlado	12
Información Nacional	13

Consejo Editorial

Dr. Marcelo Lalama
Dr. Antonio Salas
Dr. Guillermo Falconí
Dr. Fernando Bonilla

EDITORIAL

A PROPOSITO DEL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

EL SIDA, la epidemia que prorrumpió repentinamente a fines de nuestro siglo, ocupa en estas páginas un papel protagonista. En ella damos cabida a una perspectiva médica muy amplia que abarca desde la epidemiología hasta la terapéutica, sin dejar de lado consideraciones diagnósticas y preventivas. Claro que enfatizamos en la terapia anti-retroviral específica que a base de asociaciones medicamentosas amplía la posibilidad de mejorar la evolución de aquellos pacientes afectados por esta letal enfermedad infecciosa que aqueja a muchos y, con razón atemoriza, (pues amenaza la vida) pero también constituye un reto para muchos investigadores que lo han asumido confiando que en el futuro su tesonera labor conduzca al control de la enfermedad... y más aún, a su prevención.

Si bien es cierto que toda la población está expuesta, existen grupos vulnerables que nos preocupan. Uno de ellos es la población adolescente que, debido a una incipiente e inapropiada educación sexual, se ve expuesta a soportar los riesgos de la conducta sexual asumida con poca o ninguna responsabilidad.

La incidencia de portadores del VIH ha aumentado desde 0.81 por 100.000 habitantes en 1990 hasta 1.71 en 1996. La mortalidad específica por SIDA ha crecido de manera alarmante desde 0.6 por 100.000 habitantes en 1984 hasta 2.8 en 1996. La incidencia en mujeres muestra una tasa de 1.47 por 100.000 habitantes en 1996 y en hombres es de 8.8 por 100.000, siendo la relación de 6:1 (Datos proporcionados por el Programa Nacional de Adolescentes y la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública).

La Sociedad Ecuatoriana de Farmacología, en concordancia con su liderazgo crítico en las corrientes terapéuticas, asume su responsabilidad de difundir conocimientos actualizados sobre esta temática. Confiamos que sean de utilidad práctica tanto para el médico clínico como para el médico investigador que con sus mentes inquisitivas ayudan a vislumbrar mejores caminos que permitan mitigar, cuando no a eliminar el dolor humano.

Dr. Antonio Salas R.
SOCIEDAD ECUATORIANA DE FARMACOLOGIA

Cambiando el PARADIGMA (High Lights XI Conferencia Internacional del Sida)

Estrategias emergentes en el tratamiento de la infección por el HIV

Introducción

"Es fascinante ver cómo dos áreas de la investigación relacionadas con la enfermedad causada por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) están convergiendo rápidamente para ofrecer las bases para un cambio en la manera en que los pacientes están siendo tratados. Una está relacionada con el entendimiento básico de la patogenicidad del HIV en la cual el conocimiento nuevo del proceso de replicación viral, explorado a través de la determinación de la carga viral circulante, está ofreciendo datos sobre la progresión y el resultado clínico de la infección como HIV. El otro campo de la rápida evolución en el cual se han hecho recientemente avances significativos, está relacionado con el desarrollo de herramientas farmacológicas para inhibir, casi completamente, la replicación viral, por ejemplo las nuevas clases de inhibidores de proteasa viral. Indinavir, un miembro de este nuevo grupo, hace posible reducir el RNA viral hasta niveles indetectables con buena tolerabilidad y baja incidencia de interacciones con otras drogas, una consideración particularmente importante, en un momento en el cual la terapia de combinación está transformando el estándar del tratamiento para la infección con HIV. Estos avances han llevado a la redefinición de las metas y blancos de la terapia anti-HIV. Hay ahora un consenso creciente sobre qué tratamiento debe ser dirigido a reducir los niveles del HIV circulante, tan abajo como sea posible, por tan largo tiempo como sea posible, y lo más temprano posible en el curso de la infección".

Dinámica Viral en la enfermedad del HIV.

(David Ho Director Aaron Diamond Center USA)

El tratamiento de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), ha sido grandemente influenciado por los importantes avances hechos recientemente en busca de un mecanismo responsable por la replicación del HIV in vivo.

Las mediciones de la carga viral, que se han constituido como un elemento crucial para establecer el pronóstico de la enfermedad así como para monitorear el curso del tratamiento, proveen información estática en el extremadamente complejo proceso dinámico de replicación viral. En el curso del primer año de infección con HIV, el pico inicial de viremia, que ocurre aproximadamente un mes luego de la infección, es controlado espontánea y ocurrentemente a un ataque de la respuesta inmune. Después de aproximadamente un mes, se alcanza un nuevo equilibrio; el "punto basal(setpoint) virológico", cuando la producción de nuevos virus se iguala con su eliminación. La evidencia actualmente indica que el nivel al que alcanza este estado de equilibrio estable, predice el resultado clínico a largo plazo de la infección.

El advenimiento de potentes agentes anti-retrovirales como los inhibidores de la actividad de la proteasa viral, una enzima sin la cual las proteínas infecciosas virales no pueden ser sintetizadas, provee de una herramienta apropiada para el estudio de la cinética del crecimiento viral y de la eliminación de virus.

Los resultados obtenidos durante estos estudios en los cuales la producción viral, uno de los dos parámetros para mantener el estado de equilibrio estable, fue abruptamente interrumpida, en la fig. 1 indica los diferente com-

partimientos del HIV en un organismo infectado. El compartimiento de virión libre en el centro, los linfocitos productivamente infectados, y los linfocitos no-infectados pero susceptibles a la activación, están todos en equilibrio dinámico. Los datos experimentales demuestran que, después de bloquear la producción viral, la viremia decae rápidamente, particularmente sobre las dos semanas iniciales. La mitad de los virus es eliminada y vuelve a producirse aproximadamente cada dos días (la vida media del HIV circulante es de aproximadamente dos días). Este es un complejo de dos procesos que ocurren simultáneamente: la eliminación de viriones libres por parte del anfitrión y la pérdida de células productivamente infectadas. Ambos fenómenos pueden ser analizados separadamente, mientras los viriones libres se eliminan cada seis horas o menos, el decaimiento de las células productivamente infectadas es de 1.5 días, indicando que igual número de linfocitos CD4 debe ser reclutado en la sangre.

Este tipo de análisis indica que por lo menos 10.3 billones de partículas son producidas cada día en pacientes infectados y que del 99 al 99.9 % de la viremia se mantiene por un proceso repetitivo que involucra la desaparición de viriones libres de la circulación y la repoblación de este compartimiento por viriones provenientes de las células infectadas. Ya que el paciente atravesará este ciclo cada seis días, ciento cuarenta generaciones diferentes de viriones serán producidas cada año.

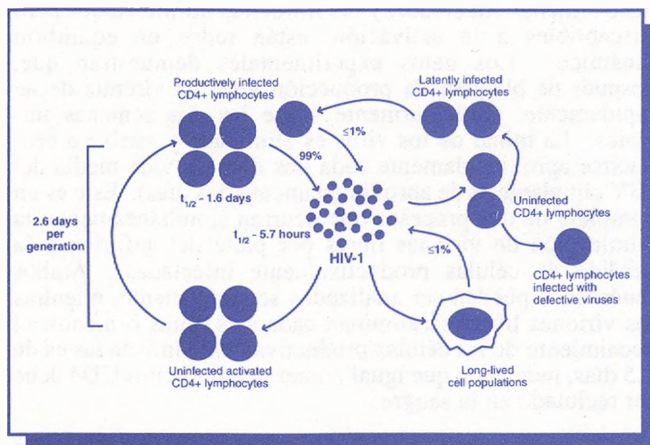
Cuando las nuevas rondas de infección son agudamente interrumpidas con un potente inhibidor de proteasa, la viremia baja en las primeras tres o cuatro semanas hasta un 1% o incluso a un 0.1%, indicando que es mantenida por un pool residual. Así, incluso si la infección es completamente bloqueada, el decaimiento de los compartimientos como el de los linfocitos CD4 latentemente infectados con virus infecciosos o macrófagos de tejido que pueden albergar y producir HIV, deben ser considerados. El segmento de la curva de la viremia que decae después de unas tres semanas de tratamiento con una tasa en el orden de una a varias semanas es más probablemente relacionada al decaimiento de la vida media de estos reservorios celulares de larga vida del virus.

La agitación producida por todos los datos que están siendo obtenidos en la dinámica de la infección por HIV, está casi guiando en términos de estrategia terapéutica. Dada la rápida cinética de los compartimientos de los viriones libres y los linfocitos infectados, la viremia debería caer precipitadamente, como máximo luego de una semana después del bloque de la nueva replicación viral, con cualquier régimen anti-retroviral potente.

Debido a que millones de viriones nuevos son generados por nuevas rondas de infección cada día, la posibilidad para la emergencia de nuevos mutantes resistentes es alta. Esto indica que si se usa monoterapia para bloquear el proceso, el virus eventualmente saltará ese obstáculo, surgiendo la necesidad de combinar drogas para proveer una barrera relativamente alta para que el virus pueda saltarla.

Además, este peligro de una generación resistente explica porqué la terapia retardada constituye una situación de peligro a ser evitada y urge la necesidad de irrumpir en el ciclo replicativo lo más pronto posible.

Así, el análisis teórico de la dinámica viral está ofreciendo evidencia que recomienda el inicio del tratamiento tan pronto como sea posible y tan agresivamente como sea posible, usando para esto la combinación de drogas diferentes. Existe ya evidencia clínica convincente que demuestra haber obtenido resultados bastante impresionantes cuando estos principios - pega temprano pega duro - se consideraron para el tratamiento de pacientes infectados con el HIV.



La toma de decisiones clínicas en la enfermedad por HIV: el valor pronóstico de las determinaciones de carga viral.

(John W Mellors. Profesor asistente de la Universidad de Pittsburgh)

Muchos de los avances recientes en el entendimiento del curso de la infección del VIH se deben a un mejor conocimiento de la significación de los marcadores biológicos de su progresión, particularmente las evaluaciones de los niveles de RNA viral circulante, los cuales miden la carga viral. Ya que el curso de la infección por HIV es altamente variable, desde el desarrollo rápido hasta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en menos de cinco años para el 20% de los pacientes, hasta un 12% de pacientes que permanecen libres del SIDA hasta por 20 años; marcadores pronósticos precisos son esenciales para distinguir entre esas posibilidades extremas.

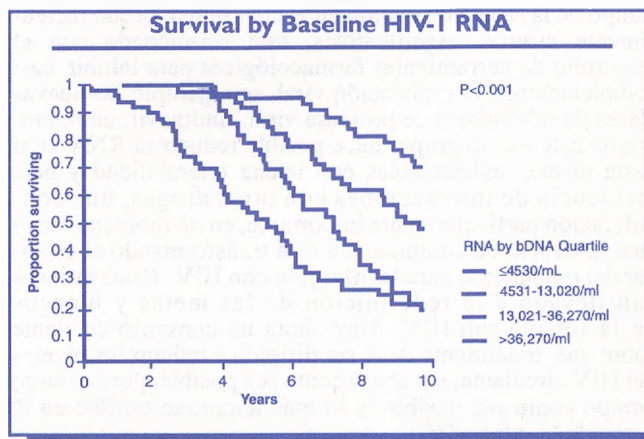
La viremia constituye una excelente herramienta para evaluar la situación del anfitrión infectado ya que ofrece una indicación directa de la producción de virus así como del número de células infectadas que están liberando el virus. A pesar de sus limitaciones, la determinación de los niveles de HIV circulante, hecha posible por el desarrollo de varias técnicas sofisticadas y poderosas de biología molecular, está surgiendo como un marcador extremadamente valioso para seguir el curso de la infección y por lo tanto evaluar el pronóstico con bastante precisión.

La fig. 2 indica la supervivencia de un grupo de 180 individuos enrolados en la porción de Pittsburgh del Multicentric AIDS Cohort Study (MACS) y estratificados de acuerdo a los niveles basales de RNA de HIV en el tiempo cero. Este análisis retrospectivo demostró que hay una diferencia importante en los resultados a base de la determinación simple: los pacientes con menor cantidad de virus circulantes vivían más que aquellos con altos niveles de virus circulante.

Tanto o más importante como es caracterizar un marcador para establecer el pronóstico, es la búsqueda de un marcador predictivo del beneficio del tratamiento en la infección por HIV, como la presión sanguínea normal es para la hipertensión, particularmente desde el punto de vista de los problemas asociados con pruebas clínicas terminales en estos pacientes.

Muchos estudios han demostrado ya que los cambios en los niveles de RNA del HIV se correlacionan con el beneficio del tratamiento. Desde la investigación de resulta-

dos clínicos en un subgrupo de pacientes de la prueba 298 del Programa de Estudios Corporativos, se acumula evidencia que demuestra que los niveles de RNA viral circulante son buenos para predecir no solo el resultado sino también el beneficio del tratamiento. En un subestudio del Grupo de Protocolo de Pruebas Clínicas (ACGT) 175, una reducción de 1 log10 del RNA de HIV del límite basal en respuesta al tratamiento fue asociada con una resolución del 70 a 80% del riesgo de terminaciones clínicas. Un valor de potencia predictiva similar fue encontrado en un estudio llevándose a cabo con delavirdina. Es muy alentador, en términos del valor pronóstico de los cambios del RNA en respuesta al tratamiento, que una reducción 1 - log en los niveles de RNA circulante como resultado de la terapia haya reducido la tasa de progresión de la infección en un 80 % en dos estudios independientes con dos regímenes diferentes de tratamiento. Datos recientes también demuestran que el tratamiento con inhibidores de proteasa está fuertemente correlacionado con el resultado clínico.



Terapia de combinación anti-retroviral (o antirretroviral).

(Josep Lange. Universidad de Amsterdam)

A base de los resultados de muchas investigaciones clínicas, como por ejemplo el estudio Concorde, es ahora claro que el tratamiento con cualquier agente anti-retroviral único no tendrá un impacto duradero en el curso de la infección HIV. El único asentamiento que al parecer produce beneficios a largo plazo en esta infección es el uso combinado de varias drogas. A través de este acercamiento multidroga, el cual también hace factible apuntar a diferentes depósitos celulares o en tejido de virus, ha sido posible obtener una mayor supresión de la replicación viral y, si se lo hace correctamente, inhibir el desarrollo de resistencia.

Luego de una salida en falso con la prueba del ACGT 155, la terapia de combinación está ahora ampliamente reconocida como extremadamente útil. Varias investigaciones, como la larga prueba Delta y la ACGT 175, tienen la virtud de convencer a los escépticos al demostrar que una reducción mayor en la cantidad de virus circulante se traduce en beneficio clínico. Estos estudios urgen a la importancia de una de las grandes metas del tratamiento, reducir la carga viral a niveles tan bajos como sea posible para mejorar el resultado clínico.

Los tratamientos anti-HIV siguen las reglas establecidas por Darwin hace más de un siglo en referencia a lo que él llamó mutabilidad y selección natural. Si al virus del HIV se le permite replicarse, mutantes resistentes a las drogas aparecerán tarde o temprano. Dada la dinámica de la infección del HIV elucidada en los últimos dos años por

David Ho y otros, bajo presión selectiva, estas especies del HIV mutantes rápidamente predominarán. Por lo tanto, el arma primaria de terapia anti-retroviral debe ser realmente prevenir la ocurrencia de esta resistencia ya que es determinante principal el fallo del tratamiento. Esto parece haber sido mejor alcanzado al combinar diferentes clases de agentes anti-retrovirales, como los RTIs y los inhibidores de proteasa. De esta manera, la carga viral es reducida al máximo por el período de tiempo más largo posible, lo cual es esencial para mejorar el resultado clínico.

El resultado de las pruebas de drogas múltiples indica que la combinación de tres componentes, como los inhibidores de proteasa indinavir con zidovudina (ZDV) y didanosina (ddI), en el caso del protocolo MSD020, es mucho más efectivo en reducir los niveles de RNA viral circulante, que el indinavir solo o la combinación ZDV/ddI. Estos resultados han sido confirmados en otro estudio, el protocolo MSD035, en el cual también fueron investigados los efectos de la terapia triple. En este caso se investigó el uso de indinavir con ZDV/3TC vs., el indinavir solo y el ZDV/3TC. La terapia triple produjo mayor reducción en la carga viral, lo cual significó 2 unidades log, luego de 24 semanas de tratamiento. Aunque estos estudios indican la superioridad de estudios de combinaciones triples de drogas, también demuestran que se obtienen mejores resultados con la monoterapia de indinavir que con los inhibidores de transcriptasa reversa, ambos en relación y duración del efecto antiviral. Esta información es particularmente relevante en el caso de aquellos pacientes quienes, por alguna razón, no pueden tolerar terapia triple y deben estar recibiendo el régimen más potente.

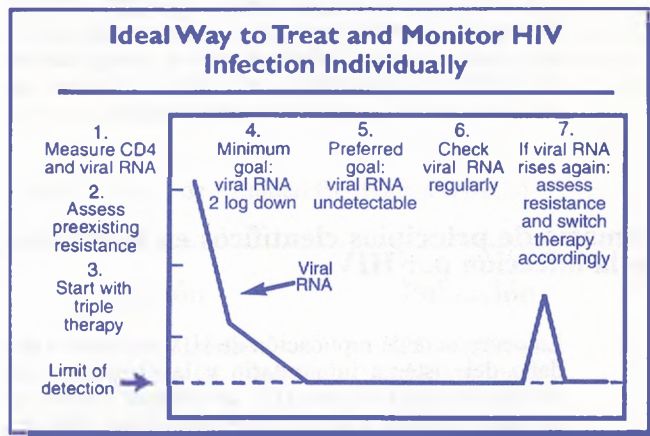
Los principios fundamentales del tratamiento, idealmente, los niveles de RNA viral circulante como el patrón de resistencia viral, deben ser determinados inicialmente. En todo caso, cuando eso no es factible, debido a que el umbral en el que el tratamiento debería comenzar se está reduciendo cada vez más, la terapia debe iniciarse con tres drogas, ya que la meta en estos días es alcanzar niveles de RNA no detectables. Dados los impresionantes resultados obtenidos cuando los inhibidores de proteasa se usan junto a inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa, la combinación de tres drogas, o si se prefiere más, debe ser utilizada. Toda la evidencia indica que en la infección por HIV, la balanza ciertamente se inclina a la conveniencia de tomar varias drogas antes que no proveer medicación suficiente.

Los niveles de RNA viral deben ser revisados a intervalos regulares, más o menos cada tres meses. Si el RNA viral se eleva nuevamente durante el curso de esta potente terapia, la resistencia debe ser monitoreada y la terapia cambiada coherentemente. Si no es posible hacer estudios de resistencia, es aconsejable cambiar el régimen completo antes que añadir una sola droga.

La combinación de drogas debe ser realizada siguiendo un enfoque racional, como por ejemplo, evitar compuestos antagónicos a favor de aquellos que han tenido actividad sinérgica o aditiva, así como evitar drogas con el potencial de desarrollar resistencia cruzada, con toxicidades solapadas, o con farmacocinética peligrosa, o más importante, con interacciones farmacodinámicas.

Es necesario usar regímenes que sean activos en diferentes compartimentos celulares o de tejido, como el sistema nervioso central. Más aún, el programa prescrito debe ser fácil de tomar y ser bien tolerado para evitar potenciales problemas del paciente y asegurar la facilidad de la administración, la cual es esencial en el caso de estas drogas. Aunque el costo es un factor que debe ser considerado cuan-

do se estudien las diferentes opciones, con la cantidad de datos importantes que se cuenta, el precio debe ser secundario cuando hay la oportunidad de hacer un gran impacto en la infección. Al momento, con el uso de las combinaciones correctas de RTIs e inhibidores de proteasa, así como un monitoreo apropiado de los pacientes, hay buenas oportunidades de controlar efectivamente el progreso de la infección de HIV.



HIV Y SIDA: Hechos médicos y epidemiología.

Sumario

- El virus de inmunodeficiencia humana (HIV) es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA.
- El HIV es un retrovirus, lo que significa que no puede reproducirse por sí mismo, (no tiene su propio ADN, solo ARN) y por lo tanto, requiere de una célula anfitriona para reproducirse.
- Aunque el HIV ha sido aislado de semen, recreaciones cervicales, linfocitos, plasma, fluidos cerebrospinales, lágrimas, orina, saliva y leche materna, la concentración de HIV varía. Solamente la sangre, semen y secreciones cervicales son particularmente infecciosos.
- El virus entra en la sangre por cuatro rutas principales: sexo sin protección, sangre y productos sanguíneos infectados, reutilización de agujas y jeringas, herida accidental y transmisión prenatal madre-hijo.
- El virus ataca el sistema inmunitario de una persona, y con el tiempo, el daño de dicho sistema hace que las células-T sean más susceptibles a infecciones oportunistas y otras enfermedades, algunas de las cuales pueden ser mortales.
- Una definición clínica del SIDA incluye un conteo de células CD4 de 200 células/mm³ (US CDC Surveillance Case Definition 1993). La gente que no está infectada con HIV o SIDA típicamente tiene conteos celulares de hasta 1.400 células/mm³.
- Una vez infectado con HIV, el período de progresión asintomático del SIDA varía ampliamente, pero toma (en promedio) de ocho a diez años, tiempo durante el cual el sistema inmunitario sufre considerables y, a menudo, irreparables daños. Hay un cambio mayor en el tratamiento del HIV/SIDA: disminuir los niveles de virus por

debajo del límite de detención y mantener el efecto por el mayor tiempo posible.

La estrategia de tratamiento emergente del HIV/SIDA es tratar pacientes con la combinación clínica más alta tolerable de agentes efectivos, específicamente, combinar un inhibidor de proteasa potente, como CRIVAN tm (indinavir), con otros agentes retrovirales (p. ej. AZT y 3TC). El objetivo de esta estrategia es alcanzar una máxima y sostenida actividad antiviral y recuperación del sistema inmunitario, así como suprimir la replicación viral y prevenir su resistencia.

Sumario de principios científicos en la terapia de la infección por HIV

1. La ocurrencia de replicación de HIV conduce a un daño del sistema inmunitario y la progresión al SIDA. La infección por HIV es siempre dañina, y la supervivencia a largo plazo verdadera, libre de una disfunción inmunitaria significativa e inusual.
2. Los niveles de RNA de HIV en plasma indican la magnitud de la replicación de HIV y su tasa asociada de destrucción de células-T CD4, mientras que los conteos de células - T CD4 indican la extensión del daño inducido por HIV. Mediciones regulares y periódicas de niveles de RNA de HIV en el plasma y conteos de células-T CD4 son necesarios para determinar el riesgo y progresión de la enfermedad en un individuo afectado por el HIV y determinar cuándo iniciar o modificar el tratamiento con agentes anti-retrovirales.
3. Así como las tasas de progresión de la enfermedad difieren entre individuos, las decisiones respecto al tratamiento deben ser individualizadas por el nivel de riesgo indicado por los niveles de RNA de HIV en plasma y los conteos de células-T CD4.
4. El uso de potentes terapias de combinación anti-retroviral para suprimir la replicación del HIV por debajo de los niveles de detención en ensayos de RNA de HIV sensibles, limitan el potencial para selección de anti-retrovirales de inhibir la replicación viral y retrasar la progresión de la enfermedad. Por esta razón, la máxima supresión de HIV alcanzable debe ser finalidad de la terapia.
5. La manera más efectiva de lograr supresión duradera de la replicación del HIV es el inicio simultáneo de combinaciones de drogas anti-HIV efectivas con las cuales el paciente no ha sido previamente tratado y que no sean resistentes cruzadas con agentes anti-retrovirales que hayan sido usadas previamente en el tratamiento del paciente.
6. Cada una de las drogas anti-retrovirales usadas en terapias de combinación deben ser usadas de acuerdo a calendarios y dosis óptimas.
7. Las drogas anti-retrovirales efectivas disponibles están limitadas en número y mecanismos de acción, y resistencias cruzadas entre drogas específicas han sido documentadas. Por esto, cualquier cambio en la terapia anti-retroviral incrementa los obstáculos terapéuticos futuros.
8. Las mujeres deben recibir terapia anti-retroviral óptima sin importar el estado de su embarazo.

9. Los mismos principios de terapia anti-retroviral se aplican tanto a niños como a adultos infectados con HIV, aunque el tratamiento de los niños infectados involucra consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas únicas.
10. Personas con infecciones primarias agudas de HIV deben ser tratadas con terapias de combinación anti-retrovirales para suprimir la replicación de virus hasta niveles por debajo de los límites de retención en ensayos de RNA de HIV en plasma sensible.
11. Las personas infectadas con HIV, incluso aquellos con cargas virales por debajo de los límites detectables, deben ser consideradas infecciosas y deben ser aconsejadas evitar comportamientos sexuales o de uso de drogas que están asociados a la transmisión o adquisición del virus HIV y otros patógenos infecciosos.

Incidencia de HIV/SIDA y tendencias mundiales (USA)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre el inicio de la epidemia mundial en 1981 y el final de 1995, 18 millones de adultos y 1.5 millones de niños han sido infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La OMS estima también que para el año 2.000, de 20 a 40 millones de hombres, mujeres y niños estarán infectados, y que entre 5 y 10 millones de niños habrán perdido uno o sus dos padres por el SIDA.

La OMS demuestra que la incidencia total alrededor del mundo reportada (hasta diciembre de 1995) era de 1'169.891 casos. De todas maneras, estos datos tan solo demuestran los casos reportados de SIDA (no HIV) y varían en precisión de país a país, dependiendo de un número de factores, incluyendo la facilidad de la colección de datos.

Lo que estas figuras demuestran es que todos los continentes presentan un incremento en el número de casos de SIDA desde que los primeros casos fueron reportados por los Centros de Control y Prevención en Atlanta, Georgia, USA en 1.981. La OMS estima que debido a los casos no reportados, el número total de casos de SIDA alrededor del mundo puede estar por los 4.5 millones, con tasas de infección de HIV sobre los 20 millones.

Mientras la epidemia de Norteamérica y algunos países europeos empezó en hombres homosexuales, la siguiente y actual ola de infecciones se encuentra entre los drogadictos intravenosos, el HIV/SIDA puede verse ahora incrementado entre la población heterosexual, especialmente en Africa, Asia y América Latina.

Aunque el 90% de los casos de enfermedad por HIV en el mundo están asociados a contacto heterosexual, esto no es necesariamente cierto en todos los países. Más bien, esta figura refleja el avance de la epidemia en el mundo en desarrollo donde el contacto heterosexual es la ruta de transmisión primaria, en oposición con Norteamérica y Europa occidental en donde los homosexuales y drogadictos intravenosos se encuentran en el mayor riesgo. Otros grupos afectados son personas con hemofilia y aquellos que reciben transfusiones sanguíneas, así como heterosexuales que no se encuentran en "grupos de riesgo" o comportamientos de riesgo previamente definidos.

La visión global muestra que los modos básicos de transmisión no han cambiado; hay una distribución altamente variable de infección por HIV, y la epidemia es dinámica, inestable y continúa dispersándose rápidamente, sobre todo en África y Asia.

Estado del HIV/SIDA Pandémico hasta Enero, 1995

**Harvard School of Public Health
Francois-Xavier Bagnoud Center
For Health and Human Rights**

En su segunda década, el HIV/SIDA pandémico permanece dinámico y poderoso y se ha vuelto crecientemente complejo. La siguiente revisión global epidemiológica se presenta en el marco de la división del mundo en 10 Áreas Geográficas de Afinidad (AAG). (Tabla 1).

Desde el principio de la pandemia hasta el 1 de enero de 1995, hay un estimado de 25.9 millones de personas infectadas con HIV. De éstos, 23.3 millones eran adultos (13.2 millones varones y 10.0 millones mujeres) y 2.7 millones eran niños. Los mayores números de personas infectadas con HIV se dieron en el África sub-sahariana (17.3 millones; 67% del total global) y Asia sur-oriental (4.5 millones, 19%). Desde el inicio de la pandemia, la gran mayoría de infecciones por HIV (23.8 millones, 92%) ha ocurrido en el mundo en desarrollo. El número de infectados en el sudeste asiático es ahora más del doble del total de infectados en el mundo industrializado entero.

El número acumulativo global de infecciones de HIV entre adultos se ha doblado y más en cinco años, desde cerca de 10 millones en 1990 hasta más de 23 millones en 1995.

De los 8.5 millones de personas que han desarrollado el SIDA desde el inicio de la pandemia hasta el 1 de enero de 1995, 7.0 millones (82%) estaban en el África sub-sahariana, 552.000 en Norteamérica, Europa occidental y Oceanía combinadas (6%), y 596.000 de Latinoamérica y el Caribe, 113.000 en Europa occidental y 18.000 en el resto del mundo.

Análisis de nuevos casos de infección con HIV, SIDA y muertes relacionadas al SIDA en un año calendario nos ofrecen señales de la magnitud y distribución global de la epidemia. Alrededor del mundo, durante 1994, ocurrieron 4 millones de infecciones nuevas. El África sub-sahariana contribuyó con 1.9 millones de infecciones (48%) al total global, mientras que Asia sur-oriental tuvo 1.7 millones de infecciones (43%). El mundo industrializado contabilizó alrededor de 220.000 nuevas infecciones (6%). Así, es claro que la carga de nuevas infecciones se concentró en países en desarrollo. En 1994, 1.4 millones de mujeres se infectaron (representando un 35% de las infecciones en adultos). Unos 400.000 niños nacieron con infección por HIV, con un 83% en África sub-sahariana, 25% en Asia sur-oriental, 2% en Latinoamérica y 1% en el Caribe.

Durante 1994, un estimado de 1.6 millones desarrollaron el SIDA, incluyendo 1.3 millones de adultos y 300.000 niños. De estos nuevos casos de SIDA 79% ocurrieron en el África sub-sahariana. De los 1.5 millones relacionadas con el SIDA que se estima ocurrieron en 1994, 1.2 (80%) se dieron en el África sub-sahariana.

Para el 1 de enero de 1995, 18.4 millones de personas alrededor del mundo vivían con HIV o SIDA. De ellas, 11 millones (60%) estuvieron en el África sub-sahariana, unos 4.2 millones (23%) en el Asia sur-oriental, 913.000 (5%) en Norteamérica, cerca de 1 millón (5%) en Latinoamérica, 636.000 (3%) en Europa occidental y 538.000 (3%) en el resto del mundo. La infancia representó el 4% de todas las

personas vivas con HIV o SIDA. La mayoría de la gente con HIV/SIDA está en el mundo en desarrollo (90% de los adultos y 98% de los niños).

En todas las AAGs, de miles a millones de personas se están infectando anualmente con HIV. El número de adultos que se convierten en nuevos infectados ha alcanzado (por lo menos temporalmente) un límite estable (ej. en Europa occidental, Caribe, África Sub-sahariana) o ha declinado (ej. Norteamérica, Oceanía, Mediterráneo, sur-oriental), pero en áreas recientemente afectadas del mundo como Asia sur-oriental y nor-oriental, la incidencia del HIV se incrementa sostenidamente.

Tabla 1. Áreas de Afinidad Geográfica (AAGs)

	Región	Población
1.	Norteamérica	286 millones
2.	Europa Occidental	383 millones
3.	Oceanía	28 millones
4.	Latinoamérica	427 millones
5.	África sub-sahariana	560 millones
6.	Caribe	35 millones
7.	Europa oriental	418 millones
8.	Mediterráneo sur-oriental	473 millones
9.	Asia nor-oriental	1491 millones
10.	Asia sur-oriental	1.888 millones

Patogénesis del SIDA: Desde modelos hasta dinámica viral en pacientes

Martin A. Nowark (1995)

El curso de la infección por HIV usualmente sigue un patrón en el cual el sistema inmunitario es inicialmente capaz de limitar la replicación viral, pero a la final falla. Se ha propuesto que la progresión de la enfermedad es una consecuencia de la replicación viral y evolución en el anfitrión, la respuesta inmunitaria provee la presión de selección para incrementar la diversidad. Cuando el número de mutantes se eleva por encima de cierto umbral, el sistema inmunitario ya no puede regular todas las variantes virales simultáneamente y el resultado es la enfermedad sintomática. Estudios recientes de la dinámica y cinética de la infección con HIV han indicado que un 30% de la población viral libre en el plasma es renovada e incrementada cada día, una tasa muy alta. Luego de la intervención con nevirapina, se ha observado que los virus resistentes han reemplazado a los de tipo salvaje en el plasma luego de 2-4 semanas. Incluso en pacientes en estados avanzados, el sistema inmunitario tiene la capacidad de regenerar grandes números de células CD4, pero esta habilidad no continúa indefinidamente. Esto implica que para revertir la inmunodeficiencia, el principal objetivo del tratamiento en el manejo de la infección por HIV debe ser la inhibición de la replicación viral y así la prevención de la destrucción de linfocitos.

Carga viral: nueva confirmación de estudios mayores con delavirdina.

AIDS Treatment news: #239 (Enero 19, 1996)

Dos pruebas clínicas con delavirdina en un total de

aproximadamente 1900 pacientes han confirmado fuertemente el valor de la carga viral (tanto basal como en respuesta al tratamiento) en las predicciones de resultado clínico. Pharmacia y Upjohn anunciaron primero este resultado el 17 de Enero, resumirán sus resultados el 1 de Enero, en la Tercera Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas.

Tanto la carga viral basal como el cambio de la carga viral en respuesta a la terapia, han predicho el resultado clínico con una significancia estadística muy alta, $P < .0001$ en cada caso. El cambio en respuesta a la terapia fue de cierto modo mejor que la línea base en la predicción; si la carga viral bajaba un 70% o más con el tratamiento y este mejoramiento era sostenido, el riesgo de progresión clínica se reducía en un 55%. La carga viral fue más efectiva que el conteo de CD4 en la predicción del resultado clínico.

Las pruebas con delavirdina continúan; había tan solo una faceta parcial descubierta para este estudio. Pharmacia y Upjohn podrán solicitar la aprobación acelerada de la droga en este año, basándose en los datos de carga viral y otros marcadores subrogados, mientras las pruebas continúan para coleccionar información de resultados clínicos. El análisis de carga viral expuesto fortalecerá su aplicación para aprobación acelerada, al proveer de información adicional sobre la carga viral como una medida útil.

Ampliación de señal: un enfoque directo a la cuantificación viral.

Dunne, A., Janky S., y Crowe S.

Con el gran número de tests disponibles para infecciones virales humanas transmitidas por sangre, es generalmente desconocido que la mayoría de estos tests son indirectos (o subrogados).

Para infecciones causadas por agentes como el de la hepatitis B (HBV) y C (HCV) y el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), los tests subrogados usados comúnmente determinan la presencia de anticuerpos específicos producidos por el sistema inmune del paciente en respuesta al agente infeccioso. Estos tests de anticuerpos son útiles para screening sanguíneo y como herramientas de diagnóstico pero, ya que ofrecen solo una medida indirecta de la infección viral, no dicen a los médicos o sus pacientes si la infección ha pasado o está presente, o si ha habido una respuesta a la terapia.

Esto es también cierto para otras medidas de infección viral indirectas, incluyendo aquellas que miden el daño a la parte afectada del cuerpo humano, por ejemplo en infecciones de HBV o HCV, los tests de niveles de actividad de enzima ALT asociados con el órgano afectado, el hígado, son generalmente pedidos para los pacientes. Para infección con HIV, el test más comúnmente usado para seguir el progreso de la enfermedad es el que determina el estado del sistema inmune del paciente, el conteo de linfocitos-T CD4.

Una nueva generación de tests está ahora apuntando a medir los virus infectantes en el paciente directamente. Esta detección viral directa se espera tenga un mayor impacto en la ciencia médica y el cuidado clínico, así como proveerá al médico tratante un cuadro clínico más completo de la infección que está siguiendo y tratando.

Muchos estudios de antivirales han demostrado que una disminución en los niveles de ácido nucleico puede ser detectada de días a meses antes de haber disminuciones detectables de antígenos virales. Los niveles de viremia (determinados por tests cuantitativos de ácidos nucleicos virales) también parecen estar relacionados con la tasa de

progresión de la enfermedad y la probabilidad de éxito de agentes antivirales.

Guías de la Asociación Británica de HIV para el tratamiento anti-retroviral de individuos HIV positivos.

The Lancet (Abril 12, 1997)

Solo se cuenta con datos incompletos para guiar las decisiones en el tratamiento anti-HIV. Un consenso de la Asociación Británica de HIV es que esta guía debe ser basada en otra evidencia además de pruebas randomizadas. Estudios de marcadores, trabajo con la patogenicidad y dinámica viral de la enfermedad, y una expansión del conocimiento de patrones de resistencia significan que el acercamiento a la terapia está evolucionando constantemente. Hay una necesidad de diálogo informativo entre un paciente infectado con HIV y el médico para alcanzar un tratamiento racional e individualizado. En todo caso, los siguientes principios tienen un amplio consenso entre los médicos tratantes de HIV en el Reino Unido:

- (1) El tratamiento debe ser ofrecido antes del apareamiento de una inmunodeficiencia sustancial.
- (2) El tratamiento inicial debe incluir combinaciones de por lo menos dos drogas.
- (3) Cambios en la terapia deben involucrar sustitución o adición de por lo menos dos agentes nuevos.
- (4) Mediciones de carga viral y CD4 son esenciales.
- (5) La reducción de la carga viral por debajo del límite de detección de un ensayo sensible representa la respuesta óptima al tratamiento, y la falla para conseguir o mantener este control debe ser una consideración inmediata para modificar la terapia.

Esta respuesta parece ser más confiablemente alcanzable con combinaciones de dos análogos nucleosídicos además de un tercer agente (un inhibidor de proteasa, un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleosídico, o un tercer análogo nucleosídico) o por dos inhibidores de proteasa.

Combinación Triple: Presente y Futuro

Joep M. A. Lange (1995)

Tres o más agentes terapéuticos han sido comúnmente usados para tratar infecciones crónicas y muchas enfermedades malignas. Es claro que el tratamiento monoterapéutico de la infección por HIV, aunque efectivo a corto plazo no es una opción viable a largo plazo por la supresión incompleta de la replicación viral y el subsecuente desarrollo de resistencia viral. Por esta razón, es generalmente aceptado que la terapia de combinación de drogas representa la estrategia más promisoriosa para el manejo del HIV. Las razones para este enfoque se basan en el entendimiento de la patogénesis viral y los resultados preliminares de estudios in vitro. Se anticipa que la terapia de combinación logrará reducciones mayores de la carga viral, conduciendo a tasas reducidas de replicación y diversificación viral, lo cual, en su momento, resultará en la emergencia retrasada de variantes resistentes y citopáticas. Esto probablemente resultará en la prevención tanto de la destrucción del sistema inmunitario y la subsecuente progresión de la enfermedad. Los estudios in vitro preliminares han demostrado que las terapias de combinaciones dobles

son más efectivas que la monoterapia. Los resultados in vivo de pruebas clínicas comparando combinaciones dobles con monoterapia, en cambio, no han sido tan impresionantes como se esperaba, y demuestran que la supresión de la replicación viral, incluso con dos drogas, es incompleta. Evidencias in vivo adicionales de estudios sensibles sugieren que las combinaciones triples podrían ser más efectivas. Es necesario conducir pruebas clínicas adicionales con las combinaciones más promisorias. En todo caso, la selección de estas combinaciones no es tarea fácil debido al gran número de regímenes posibles de donde escoger. la Inter-Company Collaborations on AIDS Drug Development, entre otras, ha establecido protocolos para la identificación rápida de combinaciones prometedoras que deberían facilitar esta misión. Hasta el presente, el tratamiento temprano con combinaciones de tres e incluso más drogas representa la única opción de manejo lógico a largo plazo para pacientes infectados con HIV.

Terapia para la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana

Martin S. Hirsch, M.D.
Richard T. D'Aquila, M.D.
Junio 1993

Mucho se conoce sobre la replicación del virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I) desde el momento de la unión a la célula hasta la liberación de los viriones maduros (Fig. 1), y las drogas que interfieren con muchos de los pasos en la replicación del HIV han sido desarrolladas y probadas in vitro. Estas drogas incluyen inhibidores de la transcriptasa reversa, proteasa y una proteína reguladora, Tat. (Tabla 1). Los inhibidores de la transcriptasa reversa pueden prevenir la diseminación de virus infecciosos a nuevas células pero no interfieren con la replicación de genomas de HIV que son integrados al genoma del huésped. Dos de los agentes más promisorios atacan eventos más tardíos en la replicación y por lo tanto pueden afectar tanto las infecciones agudas como las crónicas.

En todo caso, el éxito en transportar vías de investigación exitosas a la práctica clínica, ha sido ingrato. Drogas como la zidovudina (conocida también como AZT), didanosina (o ddI), y zalcitabina (dideoxicitidina o ddC) demoran la progresión clínica de la infección de HIV-I, mientras que otras como la estavudina (d4T) tienen efectos favorables en ciertos marcadores subrogados de progresión. Agentes y combinaciones más nuevas están siendo evaluados en pruebas clínicas.

El proceso de evaluación clínica en sí mismo ha cambiado dramáticamente durante la década pasada por la gran variedad de agentes disponibles para el estudio y las presiones que ejerce la infección de HIV sobre investigadores, pacientes, reguladores y compañías farmacéuticas. La línea de flujo de las pruebas clínicas comprende estudios de fase I, II y III y usando marcadores de laboratorio como conteos celulares CD4 y cuantificación viral, como puntos finales subrogados para la progresión de la enfermedad y la muerte. La didanosina fue aprobada en un tiempo récord por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA), aún careciendo de evidencia definitiva de beneficio clínico. Programas de acceso expandido han hecho a los agentes promisorios más disponibles, aún mientras las pruebas clínicas se desarrollan.

Esta revisión cubre las más importantes drogas disponibles actualmente, sus indicaciones clínicas y los problemas asociados con su uso, así como algunos agentes promisorios que se encuentran bajo evaluaciones clínicas y varias áreas para investigación en el futuro.

Prospectos futuros en HIV

Cierto número de blancos de la replicación de HIV permanecen sin ser atacados, incluyendo varios productos estructurales y gen-reguladores de los virus. La integrasa viral es un blanco particularmente tentador, así como lo son los productos reguladores de genes nef y rev. La elucidación de las estructuras detalladas de las proteínas virales, como la transcriptasa reversa y el Tat, pueden permitir el diseño de inhibidores más específicos que los que hasta ahora han sido posibles. Terapias inmunobasadas (ej. la infusión de anticuerpos monoclonales, de linfocitos T citotóxicos y de inhibidores de la activación viral mediada por citoquina) se ensayarán más tarde, así como muchas drogas basadas en estrategias antivirales nuevas como oligonucleótidos y ribosomas antisentido. Las industrias farmacéuticas y biotecnológicas están desarrollando activamente nuevos compuestos para el estudio y los impedimentos regulatorios al desarrollo rápido de drogas son cada vez menores.

La naturaleza crónica de la infección por HIV-I, junto con la emergencia de virus mutantes resistentes a las drogas, sugiere que el camino para controlar este virus exitosamente será tortuoso. Para que el uso de los agentes disponibles actualmente se optimice y se diseñen unos mejores, la importancia clínica de resistencias virales requiere mejor definición. Avances futuros casi seguramente involucran el uso de terapias secuenciales o combinaciones para minimizar replications virales residuales durante la terapia. Por la rapidez con la que nuevos datos experimentales son reportados, las recomendaciones que involucren drogas o combinaciones de drogas deben ser individualizadas, con la decisión basada en la historia clínica del paciente, el conteo celular CD4, medicaciones concomitantes, la posible toxicidad de la terapia y el costo.

Conocimiento actual y prospectos futuros para el uso de inhibidores de proteasa de HIV

Graeme Moyle y Brian Gazzard (Mayo, 1996)

La enzima proteasa (o proteinasa) de HIV es un componente esencial del ciclo replicativo del HIV, que cumple el proceso post-transicional de los productos génicos gag y gag-pol en proteínas superficiales funcionales y enzimas virales. La inhibición de esta enzima conduce a la producción de progenie inmadura no infecciosa, y así la prevención de rondas futuras de infección. Estructuralmente, la enzima es un homodímero que consiste en dos cadenas idénticas de 99 aminoácidos. La proteasa de HIV es un miembro de la familia de la proteasa aspártica pero es estructuralmente diferente a proteasas aspárticas humanas como la renina, gastrina y catepsina D y E, sugiriendo la posibilidad de crear inhibidores con un amplio índice terapéutico.

Por lo menos 6 inhibidores de proteasa de HIV están actualmente en proceso de desarrollo clínico: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir (AG-1343), KNI-272 y VX-478, los primeros cuatro han demostrado actividad anti-retroviral y tolerabilidad aceptable en fase inicial I/II de las pruebas químicas.

Resistencia o sensibilidad reducida a los principales inhibidores de proteasa ha sido reportada in vivo y parece estar asociada con pérdida de efecto terapéutico. En todo caso, los patrones de resistencia parecen ser distintos. Tratamiento por un año con indinavir ha sido reportado que conduce a selección de virus en 4 pacientes, el cual fue resistente cruzado de los otros inhibidores de proteasa principales. Por otro lado, una gran cantidad de series de aislados clínicos de pacientes tratados con saquinavir solo o en combinación con zidovudina por hasta 3 años, no condu-

jeron a resistencia cruzada viral ni a indinavir ni a ritonavir. Esto sugiere que se debe tener cuidado en el diseño de la secuencia de proteasa a ser usada. Adicionalmente, distintos patrones de resistencia pueden ser usados para seleccionar combinaciones de inhibidores de proteasa en pruebas futuras.

Datos de estudios que combinan inhibidores de proteasa con análogos nucleosídicos sugieren ser de valor en términos de respuestas de marcadores virológicos e inmunológicos más prolongadas que las que se observan con terapias de un solo agente, y éste, al parecer, sería el papel principal para los inhibidores de proteasa, tanto en combinaciones iniciales para pacientes que comienzan las terapias, como en terapias complementarias para pacientes anteriormente tratados con anti-retrovirales. En todo caso, estudios in vivo y farmacocinéticos en animales también aportan evidencia de la posibilidad de combinar inhibidores de proteasa, que potencialmente pueden conducir a mejor biodisponibilidad, sinergia antiviral y un retraso en la emergencia de la resistencia viral.

Candidatos de vacunas para el SIDA

Barney Graham y Peter Wright (1995)

Hay una urgente necesidad de controlar la epidemia global de infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-I). Aunque los enfoques educacionales que permiten modificar el comportamiento riesgoso son un componente crítico de la prevención, nosotros enfocamos esta discusión en el estado del desarrollo de vacunas. El éxito de inmunización activa frente a otras enfermedades infecciosas hace que la inmunización sea un enfoque atractivo para prevenir la infección de HIV-I. La erradicación de la viruela y los progresos en la eliminación de la poliomielitis, que apunta a darse lugar en el año 2000, son ejemplos notables del impacto de la vacunación.

Dada la complejidad de la patogénesis del HIV-I, los enfoques empíricos exitosos en el desarrollo de otras vacunas, pueden no funcionar. La finalidad de la vacunación frente a la mayoría de patógenos diferentes al HIV es la de prevenir la enfermedad. Hay niveles de protección adicionales que son deseables, pero no siempre alcanzables. Por ejemplo, la vacuna de la polio inactivada completamente fue capaz de reducir la incidencia de la poliomielitis, dramáticamente, pero la prevención del transporte intestinal para bloquear una subsecuente transmisión no fue lograda sino hasta que se introdujo una vacuna viva atenuada. Aunque la prevención inducida por vacunación o modificación de la enfermedad por HIV puede ser un avance importante, la meta final es prevenir la infección. En la realidad, esto significa que las respuestas inmunes inducidas por la vacuna deberían eliminar a todas las células infectadas con HIV rápidamente, antes de que ocurra una dispersión secundaria y se establezca la infección viral. Así, más que con cualquier vacuna previa, el desarrollo de una vacuna contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) debe ser conducido por un entendimiento detallado de la patogénesis viral e inmunidad.

Conclusiones

Una vacuna ideal para prevenir la infección por HIV-I debe ser segura, fácil de administrar, estable bajo condiciones de almacenamiento adversas, barata y capaz de inducir inmunidad a largo plazo frente a un amplio espectro de cepas de HIV-I. Esta es una retadora lista de cualidades, dada la complejidad de las características biológicas de la infección por HIV-I. Conquistar este problema requerirá la cooperación de muchas naciones y grupos étnicos, que representen muchos estilos de vida diferentes y perspectivas, y usando

diferentes enfoques. Los médicos practicantes deben atender los temas involucrados en el desarrollo de una vacuna, porque estos médicos están en la interfase entre el público y los científicos que trabajan en las investigaciones, y los potenciales participantes de estudios con frecuencia preguntan por sus consejos. Hay una necesidad de un enfoque adecuado de la información para que el público pueda estar informado adecuadamente. El sentido de urgencia que la epidemia demanda debe ser mantenido, sin sobrestimar los resultados que crea una expectación de resultados irreales de progreso rápido. Es igualmente importante que los resultados de los experimentos no se subestimen. Ya que los temas relacionados al HIV están cargados emocionalmente, la necesidad de educar a los miembros de los medios de comunicación y el público apropiadamente acerca del proceso de desarrollo de una vacuna contra el SIDA, es particularmente importante.

A través de los esfuerzos cooperativos de voluntarios y representantes de la industria, gobierno, de los medios, de instituciones académicas, los estudios de fase I conducidos en el futuro inmediato evaluarán nuevos productos antígenos, coadyuvantes, vacunas de vectores vivos, calendarios de inmunización óptimos y nuevos métodos de liberación de antígenos. Creemos que la vacuna anti-SIDA exitosa necesitará inducir la formación de anticuerpos neutralizantes de amplio espectro y de reacción cruzada y linfocitos T de clase I citotóxicos MHC-restringentes. La eficacia seguramente mejorará si se induce también inmunidad mucosa. Para lograr estas propiedades, la vacuna final necesitará contener un arreglo amplio de determinantes antigénicos que comprendan la mayoría de cepas activas en la región de interés y que sean relevantes a un amplio espectro de haplotipos HLA. Incluyendo combinaciones de formulaciones antigénicas y mecanismos de entrega en el régimen de vacunación, se incrementarán las posibilidades de éxito. Creemos que un esfuerzo integrado sostenido llevará finalmente a productos que pueden generar inmunidad efectiva y durable ante la infección por HIV.

El reto de prevenir la transmisión de HIV perinatal.

Martha F. Rodgers M.D. (4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1997)

Con el éxito de la terapia con zidovudina (ZDV) en la reducción del riesgo de transmisión perinatal de HIV, la epidemia en infantes ha entrado en la era de prevención. El control e incluso la eliminación de la enfermedad por HIV en infantes pueden ser considerados. Actualmente, los componentes principales de la prevención perinatal son:

- 1) esfuerzos reforzados para prevenir la infección en mujeres,
- 2) consejería/pruebas de laboratorio de todas las mujeres embarazadas y terapia de ZDV para todas aquellas infectadas,
- 3) atención obstétrica cuidadosa de las mujeres infectadas,
- 4) evitar la lactancia, y
- 5) abastecimiento adecuado de planificación familiar para mujeres infectadas.

Un monitoreo nacional indica que los casos de SIDA infantil se han reducido ya en un 27% entre 1992 y 1995. En adición, los estudios de transmisión perinatal de HIV han observado ya descensos en las tasas de transmisión de ~25% hasta un 10% o menos; esta declinación se atribuye mayormente al uso cada vez más generalizado de ZDV entre

las mujeres embarazadas. A pesar de estos alentadores resultados, algunos niños continúan adquiriendo la infección por HIV debido a la efectividad de menos del 100% en la implementación de programas de prevención, factores biológicos como la resistencia a la droga o enfermedad avanzada, y factores relacionados con cada paciente como adherencia al régimen de tratamiento. En muchas circunstancias internacionales, las intervenciones actuales no son factibles o costables. Las pruebas clínicas para intervenciones bajo estas circunstancias están siendo desarrolladas. En resumen, la evidencia preliminar indica que las intervenciones para reducir la transmisión por HIV perinatal están siendo efectivamente implementadas, y los casos entre los infantes están disminuyendo; en todo caso, se necesita mucho trabajo tanto en áreas de investigación para intervenciones más efectivas, como en áreas de abastecimiento para servicios más efectivos.

Recomendaciones para la quimioprofilaxis luego de la exposición ocupacional al HIV

J. of the American Medical Association (Julio 10, 1996)

Aunque prevenir la exposición con sangre es la principal forma de prevención de la infección ocupacional por virus de inmunodeficiencia humana (HIV), el manejo post-exposición apropiado es un elemento importante para la seguridad del lugar de trabajo. Información que sugiere que la profilaxis post-exposición con zidovudina (ZDV) puede reducir el riesgo de transmisión luego de exposición ocupacional a sangre infectada con el virus HIV, ha presionado a un grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública (PHS) con asesoramiento externo a actualizar una declaración previa del PHS sobre el manejo de exposición ocupacional al HIV y recomendaciones en profilaxis post-exposición (PEP).

Antecedentes

Aunque han ocurrido fallas de PEP con ZDV, en general, estaba asociado con una disminución del 79% en el riesgo de seroconversión al HIV luego de la exposición percutánea con sangre infectada en estudios de control entre los trabajadores de la salud. En una prueba prospectiva en la cual se administró ZDV a mujeres embarazadas infectadas con HIV y sus infantes, un efecto directo de la profilaxis con ZDV en el feto y/o infante puede haber contribuido a una reducción observada del 67% en la transmisión perinatal del HIV; el efecto protector de la ZDV se explicaba parcialmente por la reducción del título de HIV en la sangre materna. La PEP también previene o aminora la infección retroviral en algunos estudios en animales.

El riesgo promedio de infección por HIV de todos los tipos de exposiciones percutáneas reportadas con sangre infectada por HIV es de 0.3%. En el estudio de control, el riesgo se incrementaba por exposiciones que involucraban: (1) una herida profunda en el trabajador de la salud, (2) sangre visible en el aparato que causa la herida, (3) un aparato previamente colocado en la vena o arteria del paciente fuente (p. ej. una aguja usada para flebotomía), o (4) un paciente fuente que murió como resultado del SIDA luego de 60 días de la exposición (razón por la cual se presumía que tenía una alta titulación de HIV). La identificación de estos factores de riesgo en el estudio de control sugiere que el riesgo de infección por HIV excede el 0.3% en exposiciones percutáneas que involucran un gran volumen de sangre y/o un mayor título de HIV en la sangre. Los riesgos, luego de que la membrana mucosa y piel han sido expuestos a sangre infectada con HIV, probablemente también dependían del volumen de sangre y el título de HIV.

Aunque la información acerca de la potencia y toxicidad de las drogas antirretrovirales está disponible por estudios de pacientes infectados con HIV, es incierto hasta qué punto esta información puede ser aplicada a personas no infectadas que reciben PEP. En pacientes infectados, la terapia de combinación con nucleósido ZDV y lamivudina (3TC) tiene mayor actividad antirretroviral que el ZDV sola y es activo contra muchas cepas de HIV resistentes, sin que la toxicidad se incremente. Añadir un inhibidor de proteasa brinda aún mayores incrementos en la actividad antirretroviral; entre los inhibidores de proteasa, el indinavir (IDV) es más potente que el saquinavir a las dosis recomendadas corrientemente y parece tener menores efectos adversos que el ritonavir. Existen pocos datos para evaluar la posible toxicidad a largo plazo que puede resultar del uso de estas drogas en personas no infectadas con el HIV.

En dosis recomendadas actualmente, la PEP con ZDV usualmente es bien tolerada por los trabajadores de la salud; la toxicidad a corto plazo asociada a mayores dosis principalmente incluye síntomas gastrointestinales, fatiga y dolores de cabeza. La toxicidad de otras drogas antirretrovirales en personas no infectadas con HIV no ha sido bien caracterizada. En adultos infectados, el 3TC puede causar síntomas gastrointestinales, y en raras ocasiones, pancreatitis. La toxicidad con IDV incluye síntomas gastrointestinales y, usualmente luego de uso prolongado, hiperbilirrubinemia leve (10%) y cálculos renales (4%); estos últimos pueden ser limitados con la bebida de por lo menos 48 oz (1.5 litros) de líquidos en un período de 24 horas.

Durante las primeras cuatro semanas de terapia con IDV, la incidencia reportada de cálculos renales era de 0.8% (Merck Research Laboratories, datos sin publicar 1996). Como consta en la información para prescribir el uso concurrente de IDV y ciertas otras drogas, incluyendo algunos antihistamínicos, está contraindicado. Basado en datos limitados, el uso de ZDV en el segundo y tercer trimestre de embarazo e infancia temprana no estuvo asociado con efectos adversos serios en madres o infantes; los datos están limitados con relación a la seguridad de la ZDV durante el primer trimestre de embarazo o a otros agentes antirretrovirales durante el embarazo. Aunque el 3TC ha sido asociado con pancreatitis en niños infectados con HIV, es desconocido si el 3TC causa toxicidad fetal.

The Wall Street Journal (Viernes, 14 de junio de 1996) Nuevos "cócteles" de medicinas marcan un giro emocionante en la guerra contra el SIDA

Luego de quince años de epidemia global de SIDA, los investigadores están observando los primeros indicios de una cura.

Una nueva combinación de medicinas demuestra evidencia de éxito para conducir al virus del SIDA a la remisión, imposibilitándolo de introducir su arma letal dentro del sistema inmune. Para docenas de sujetos de investigación clínica (y quizás miles de pacientes ahora en tratamiento), los prospectos de muertes inminentes están dando paso a notables restablecimientos de salud. Es la primera vez que una terapia médica ha demostrado el potencial de rescatar personas al borde de sucumbir ante la enfermedad.

"Estoy emocionado, me siento fuerte, con esperanza, me siento normal otra vez", dice Eduardo Torreau, un ex bailarín de 39 años en Nueva York quien ha estado bajo el tratamiento multidroga por 20 meses. Al igual que muchos de las otras dos docenas de pacientes entrevistados para este reportaje, se siente como si le hubieran conmutado la pena de muerte.

Hace dos años, con el sistema inmune estropeado por el virus, el Sr. Torreau pasó cuatro meses en el hospital luchando contra la tuberculosis y la neumonía y preparándose para una muerte segura. Ahora, dice él, ha ganado 35 libras de músculo y está empezando una nueva carrera: esta semana empezó a tomar clases de gráficos de computadora.

‘Enfermedad Tratable’

Incluso muchos médicos usualmente cautelosos están asombrados e inspirados por el reciente giro de eventos. Aunque es muy temprano como para proclamar una cura final, “ahora parece, como mínimo, que finalmente tenemos las herramientas para convertir el SIDA en una enfermedad manejable y tratable a largo plazo, muy parecida a la hipertensión o la diabetes” dice Roy Gullick, un médico investigador de la facultad de medicina de la Universidad de New York. “Casi cada uno de mis pacientes ha mejorado significativamente”.

El progreso no ha llegado fácilmente. El camino hacia la nueva terapia ha llegado a través de una década de disgustos y frustraciones, fallas inesperadas de productos, rivalidades corporativas intensas, y, en una ocasión, un encefaleador rayo de buena suerte que involucraba a un sujeto de estudio conocido como el “paciente 142”. A lo largo del camino, algunos gigantes de medicamentos cerraron completamente sus esfuerzos investigativos. Los científicos sintetizaron y rechazaron decenas de miles de compuestos químicos antes de encontrar los pocos que parecen ser efectivos. En el proceso, los científicos han empezado a alterar suposiciones tradicionalmente manejadas acerca de cómo el virus hace su trabajo devastador.

Cercana a la actual cascada de esperanza está una nueva clase de medicinas conocida como inhibidores de proteasa, una enzima crucial en los pasos tempranos del ciclo reproductivo del HIV.

Ataque Multifrontal

Aunque la nueva clase de medicinas es muchas veces más poderosa que cualquier otra cosa tratada anteriormente, incluso ellas no pueden derrotar por sí solas al HIV. Pero las nuevas drogas están probando ser increíblemente efectivas al ser usadas en “cóctel” con dos drogas adicionales basadas en el AZT que bloquea otra enzima central en la replicación del HIV.

Resultados superficiales de pruebas clínicas y estudios de laboratorio sugieren que los científicos al fin pueden haber esquivado el alusivo virus, atacándolo con fuerza sin paralelos desde tantos lados que ya no escapa y se disemina tan fácilmente como antes.

Los investigadores emocionados con los resultados están a punto de seguir un procedimiento histórico: están apuntando a una cura completa trabajando con pacientes que han contraído la enfermedad recientemente, en vez de en estados avanzados de la enfermedad. El nuevo enfoque puede fundamentalmente re-escribir el plan de batalla para atacar al SIDA. Este esfuerzo “puede contestar la pregunta de si la infección con HIV puede ser erradicada en el humano”, dice el investigador Martin Markowitz del Centro de Investigación del SIDA Aaron Diamond en Nueva York. El añade: “no teníamos ninguna manera de siquiera pensar en tratar esto antes”.

Administración Rápida

Hasta el momento casi 60.000 americanos y 10.000 personas más en el extranjero han recibido las nuevas drogas, la mayoría desde mediados de marzo. Ejecutivos industriales dicen que adicionalmente de 50.000 a 250.000 per-

sonas más pueden estar en terapia en un año más. Entre 650.000 y 900.000 americanos están actualmente infectados con el HIV, según los Centros Federales de Control de Enfermedades.

La administración de las nuevas drogas se está moviendo inusualmente rápido: el primer inhibidor de proteasa en el mercado, el Invirase de Hoffmann- La Roche Inc. fue aprobado por la FDA solo a mediados de diciembre. Dos más, Norvir de Abbott Laboratories, y Crixivan de Merck & Co. fueron aprobados solo tres meses después. Dos nuevos candidatos se encuentran en estado avanzado de pruebas clínicas, y los laboratorios corporativos están compitiendo por poner otras versiones experimentales, listas para estudios en humanos...

INDICES DE TRANSMISION DE HIV-1 DE MADRE A HIJO EN AFRICA, AMERICA Y EUROPA: RESULTADOS DE 13 ESTUDIOS PERINATALES

Sumario: La finalidad de este ejercicio fue proveer estimados del índice de transmisión (IT) del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VHI-I) de madre a hijo, calculado de acuerdo a los métodos estandarizados. Los estudios prospectivos en Africa (8), el Caribe (1), Europa (3) y los Estados Unidos (1) observados de niños nacidos de mujeres que conocían estar infectadas por VIH al momento del parto. Los ITs fueron calculados y comparados por los investigadores durante una reunión en Ghent (Bélgica) en Septiembre de 1993 de acuerdo a la metodología acordada. Los ITs fueron calculados siguiendo los métodos directos e indirectos desarrollados en 1992 por el Grupo de Trabajo de Ghent. El método directo utiliza una clasificación de niños nacidos de madres VIH-seropositivas de acuerdo a su probable status de infección a los 15 meses de edad o antes, si ellos mueren o se pierde el seguimiento. Los estimados de IT de mínimo, intermedio y máximo son computados dependiendo de cuántos niños clasificados como indeterminados son contados. El método indirecto es aplicado para estudios con una comparación de niños nacidos de madres VIH-seronegativas. Los ITs en países desarrollados están entre rangos de 14 a 25% con el método directo, de 21 a 43% con el método indirecto, y la mayoría de estudios reportaron un IT en el rango de 25 a 30%. Con el uso de una metodología estandarizada, la generalidad de IT de VIH-1 tiende a ser más alto en Africa que en Europa o Estados Unidos. La variación de ITs es probablemente debido a diferencias en factores asociados con el riesgo aumentado de transmisión. Esto es de importancia para el diseño e implementación de ensayos para evaluar las intervenciones que apunten a reducir la transmisión de VIH de madre a hijo.

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL PARA LA INFECCION POR VIH EN 1997

Recomendaciones actualizadas de la Sociedad Internacional de SIDA - Panel de USA

Objetivo.- Proveer las recomendaciones actuales para la deficiencia humana (VIH).

Participantes.- 13 miembros del panel de la Sociedad Internacional de SIDA - USA representando a expertos internacionales en investigación anti-retroviral y cuidado de pacientes con infección por VIH.

Evidencia.- Se consideró lo siguiente: Nuevos resultados disponibles de estudios clínicos y de ciencias básicas,

incluyendo ensayos controlados fase 3; datos de puntos finales clínicos, virológicos e inmunológicos; análisis intermedios de estudios presentados en conferencias de investigación nacionales e internacionales; estudios de fisiopatología de VIH; y opiniones de expertos miembros de paneles. Las recomendaciones se limitaron a las drogas disponibles hasta mediados de 1997.

Proceso.- El panel completo se reunió en una base regular (Julio 1996, Septiembre 1996, Noviembre 1996, Enero 1997 y Abril 1997) a partir de la publicación de sus recomendaciones iniciales a mitad de 1996 para revisar los nuevos reportes de investigaciones y análisis intermedios. El panel discutió si las nuevas informaciones cambiaron sus recomendaciones iniciales y de qué manera. Las recomendaciones contenidas en esto fueron determinadas por consenso del grupo.

Conclusiones.- Los nuevos datos han brindado un fundamento más fuerte para la iniciación más temprana de terapia más agresiva que la recomendada previamente y refuerzan la importancia de la selección cuidadosa de un régimen de drogas inicial para cada paciente para un beneficio clínico a largo plazo y adherencia óptimos. La carga viral plasmática es un elemento crucial del manejo clínico para asegurar el pronóstico y la efectividad de la terapia, y esta prueba debe hacerse apropiadamente. La falla del tratamiento está indicada más fácilmente por una elevación del nivel de RNA de VIH del plasma y debe ser confirmada antes de cambiar el tratamiento. Los alcances terapéuticos deben ser actualizados como nuevos datos, particularmente en el efecto clínico a largo plazo del tratamiento anti-retroviral agresivo, que continúan apareciendo.

TRATAMIENTO CON INDINAVIR, ZIDOVUDINA Y LAMIDUVINA EM ADULTOS CON INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO

Roy M. Gulick, Md.
(N. Engl. Med. 1997; 337: 734-739.)

EL TRATAMIENTO combinado con dos análogos de nucleósidos es superior a la monoterapia para reducir las cifras del ARN del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aumentar el recuento de células CD4 y prevenir el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y la muerte 1-5. Los inhibidores de la proteasa del VIH constituyen una nueva clase de fármacos con una actividad antirretroviral potente 6-9. Los estudios iniciales de escalada de dosis evidenciaron que la monoterapia con indinavir o ritonavir influía notablemente en las cifras de ARN del VIH y en los recuentos de células CD4 10-12. Estos efectos antirretrovirales eran transitorios en algunos pacientes con las dosis más bajas de los fármacos y se asociaban a la aparición de virus resistentes a los medicamentos 13-15. Un estudio reciente ha puesto de relieve que una combinación de zidovudina, zalcitabina y saquinavir produjo una actividad antirretroviral superior a la de la zidovudina combinada con zalcitabina o con saquinavir, si bien los efectos del tratamiento fueron relativamente bajos y transitorios 16.

Dada la potente actividad antirretroviral del indinavir 8-12 y los efectos antirretrovirales mantenidos de la combinación de zidovudina y lamivudina 1,2, decidimos estudiar pautas de tratamiento diseñadas para lograr una supresión máxima de la replicación del VIH. Comparamos la seguridad y la actividad antirretroviral de tres tratamientos (indinavir solo, zidovudina y lamivudina en combinación y los 3 fármacos conjuntamente) en un grupo de pacientes infectados por el VIH y que habían sido tratados previamente con un

tratamiento antirretroviral considerable.

Fundamentos. Los nuevos inhibidores de la proteasa son inhibidores potentes del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, pueden ser capaces de causar una supresión profunda y mantenida de la replicación del VIH.

Métodos. En este estudio doble ciego, se incluyó a un total de 97 pacientes infectados por el VIH que habían sido tratados con zidovudina durante un mínimo de 6 meses y que presentaban entre 50 y 400 células CD4/ul y un mínimo de 20.000 copias de ARN del VIH/ml, y se les asignó aleatoriamente uno de los tres tratamientos siguientes durante un período de hasta 52 semanas: 800 mg. de indinavir cada 8 h; 200 mg. de zidovudina cada 8 h. combinado con 150 mg. de lamivudina dos veces al día o la combinación de los 3 fármacos. Se efectuó un seguimiento de los pacientes para identificar la posible aparición de efectos adversos y los cambios de la carga viral y el recuento de células CD4.

Resultados. La disminución del ARN del VIH durante las primeras 24 semanas fue mayor en el grupo de tratamiento con los 3 fármacos que en los otros dos grupos ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). Las cifras de ARN disminuyeron hasta menos de 500 copias/ml. en la semana 24 para 28 de 31 pacientes del grupo de tratamiento con 3 fármacos (90%); para 12 de 28 pacientes del grupo de indinavir (43%); y para ninguno de los 30 pacientes del grupo de zidovudina-lamivudina. El aumento del recuento de células CD4 en las primeras 24 semanas fue mayor en los dos grupos tratados con indinavir que en el grupo de zidovudina-lamivudina ($p \leq 0,01$ para ambas comparaciones). Los cambios de la carga viral y del recuento de células CD4 se mantuvieron durante un período de hasta 52 semanas. Todas las pautas de tratamiento estudiadas fueron en general bien toleradas.

Conclusiones. En la mayor parte de los pacientes infectados por el VIH que han recibido anteriormente un tratamiento anti-retroviral, la combinación de indinavir, zidovudina y lamivudina reduce las cifras de ARN de VIH a menos de 500 copias/ml. durante un período de hasta un año.

ENSAYO CONTROLADO DE DOS ANALOGOS DE NUCLEOSIDOS JUNTO CON INDINAVIR EN INDIVIDUOS CON INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y RECIENTOS DE CELULAS CD4 DE 200/ul O INFERIORES

Scott M. Hammer, Md.
(N. Engl. J. Med. 1997; 337: 725-723.)

LOS AVANCES que se han realizado en el campo del tratamiento antirretroviral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) han conducido al fin de la era de la monoterapia con zidovudina 1-3, a un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad producida por el VIH - 1 4-9, a una demostración de la importancia pronóstica de la cuantificación del ARN del VIH - 1 en plasma 10-17 y a la disponibilidad de fármacos de una potencia terapéutica cada vez mayor. Gran parte de estos avances están ligados a la introducción de los inhibidores de la proteasa del VIH, que son sustancias que inhiben el procesamiento de los precursores poliproteicos Gag y Gag-Pol e impiden, por tanto, la maduración de los viriones 18-20. Los ensayos de los inhibidores de la proteasa del VIH han evidenciado efectos beneficiosos en el recuento de células CD4 y en las concentraciones plasmáticas

cas de ARN del VIH-1 en un grado que no se había descrito anteriormente con los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados para el tratamiento 21-26. Los resultados más notables han sido los obtenidos con combinaciones de 3 fármacos, que incluyen un inhibidor potente de la proteasa del VIH y dos análogos de nucleósidos. Concretamente, cuando se trató con indinavir, zidovudina y lamivudina a pacientes que habían estado expuestos anteriormente a la zidovudina y que presentaban o bien de 50 a 400 o bien un número inferior a 50 células CD4/ul, se produjo una supresión de las concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 a menos de 500 copias/ml. en un 85 y un 65% de los pacientes, respectivamente 24,25. Estos resultados han hecho que se plantee la importante cuestión de la eficacia clínica y la seguridad de un tratamiento con 3 fármacos que incluya indinavir. Hemos abordado este tema en el presente estudio.

Fundamentos. La eficacia y la seguridad de añadir un inhibidor de la proteasa a dos análogos de nucleósidos para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) no están claras. Hemos comparado el tratamiento con el inhibidor de la proteasa indinavir añadido a zidovudina y lamivudina con el tratamiento con los dos nucleósidos solos en pacientes adultos infectados por el VIH que habían sido tratados previamente con zidovudina.

Métodos. Se estudió a un total de 1.156 pacientes que no habían sido tratados anteriormente con lamivudina o con inhibidores de la proteasa, y se les estratificó según el recuento de células CD4 (50 o menos frente a 51 a 200 células/ul), tras lo cual se les asignó aleatoriamente una de las dos pautas de tratamiento diario siguientes: 600 mg. de zidovudina y 300 mg. de lamivudina o esa misma pauta junto con 2.400 mg. de indinavir. La zidovudina podía sustituirse por estavudina. La variable de valoración final principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o la muerte del paciente.

Resultados. La proporción de pacientes en los que la enfermedad evolucionó hacia el sida o la muerte fue inferior con el tratamiento de indinavir, zidovudina (o estavudina) y lamivudina (6%) que con el tratamiento de zidovudina (o estavudina) y lamivudina solas (11%; proporción de riesgo estimada, 0,50; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,33-0,76; $p = 0,001$). La mortalidad en los dos grupos fue del 1,4 y 3,1% respectivamente (proporción de riesgo estimada, 0,43; IC del 95%, 0,19-0,99; $p = 0,04$). Los efectos del tratamiento fueron similares en los dos estratos establecidos según el número de células CD4. Las respuestas de las células CD4 y del ARN del VIH-1 en plasma fueron paralelas a los resultados clínicos.

Conclusiones. El tratamiento con indinavir, zidovudina y lamivudina, en comparación con el de zidovudina y lamivudina solas hizo que la progresión de la enfermedad producida por el VIH-1 fuera más lenta en los pacientes con una cifra de células CD4 de 200 o menos/ul y que habían estado expuestos previamente a la zidovudina.

INFORMACION NACIONAL

EL PROYECTO DE MANEJO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

El Proyecto de Manejo Racional de Medicamentos, RPM, viene trabajando en el Ecuador desde 1992, inicialmente en la evaluación de CEMEIM y luego en el diseño e implementación de varios progra-

mas a nivel de las Áreas de Salud del MSP y en escuelas primarias de la provincia de Imbabura. Los subprogramas están basados en una metodología de educación continuada llamada MCP (Monitoreo-Capacitación-Planificación).

Manejo Descentralizado de Medicamentos. En coordinación con la Dirección de Farmacia y Control Sanitario y la Dirección de Áreas de Salud, este subprograma está utilizando la metodología MCP en Áreas de Salud para implementar la venta de medicamentos en todas las unidades del Ministerio de Salud Pública, y así garantizar la disponibilidad de medicamentos al público. El subprograma está logrando la creación de Comités de Farmacología y la formación de bodegas de medicamentos en todas las jefaturas de Área y el funcionamiento de botiquines en todas las unidades operativas de las 10 provincias donde se inició el trabajo.

Uso Racional de Medicamentos en Escuelas Saludables URMES. En colaboración con la Municipalidad de Ibarra y la Dirección Provincial de Educación, este subprograma ha: a) diseñado seis módulos de educación en salud para enseñar el uso racional de medicamentos en escuelas primarias, b) diseñado materiales de enseñanza, c) llevado a cabo un estudio de línea de base, d) implementado el programa en 32 escuelas (7000 alumnos). El subprograma ha preparado un paquete de expansión para alcanzar cobertura nacional con base en organizaciones locales que se responsabilizan de la implementación y funcionamiento del programa. Hasta la fecha, la Fundación Noboa, el Área de Salud No. 2 de Quito y los Municipios de Cotacachi, Otavalo, Pimampiro y Atuntaqui han solicitado el programa.

Manejo de Medicamentos en Hospitales. A petición del MSP, RPM se encuentra diseñando módulos de manejo de medicamentos en hospitales. Se ha iniciado la prueba de éstos en los hospitales del MSP y el IESS en Ibarra. El subprograma se fundamenta en una estrategia de acreditación de calidad de servicios farmacéuticos, utilizando la metodología MCP para: a) crear o fortalecer los Comités Farmacoterapéuticos, b) desarrollar Formularios Terapéuticos, c) mejorar prácticas de prescripción, d) organizar y sistematizar la farmacia del hospital, e) iniciar recuperación de costos.

Capacitación a Dependientes de Farmacias. RPM financió dos ensayos del programa de capacitación a dependientes de farmacias privadas. El sistema Farmacia 2000 fue desarrollado por la Fundación Terapia y, a la fecha, ha alcanzado a unos 200 dueños y dependientes de farmacias en las provincias de Imbabura y Chimborazo, logrando una colaboración sin precedentes entre la asociación de propietarios de farmacias y el Colegio de Químicos y Farmacéuticos. Este subprograma será ampliado a otras provincias, de acuerdo con la disponibilidad de recursos y tiempo.

Nueva Directiva de la Sociedad Ecuatoriana de Farmacología:

Se realizó en Enero la elección de la nueva directiva para el período 1997 - 1999, siendo electos: Presidente, Dr. Fernando Bonilla; Vicepresidente, Dr. Guillermo Falconí; Secretario, Dr. Bolívar Herrera; Tesorero, Dr. Luis Darquea; Primer Vocal, Dr. Jaime Burbano.

**AGRADECIMIENTO ESPECIAL A
LABORATORIOS MERCK SHARP & DOHME - ECUADOR
POR EL APOYO BRINDADO EN ESTA EDICION
DE FARMACOBOLETIN.**