XI Conferencia Internacional sobre el SIDA. Vancouver, julio, 1996

R. Nájera Morrondo, J. González Lahoz y R. de Andrés Medina

Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Como es habitual en las Conferencias Internacionales, la XI, celebrada en Vancouver del 7 al 12 de julio pasado, agrupó a más de 10.000 participantes en torno a numerosas actividades científicas y sociales.

El Programa Científico estuvo dividido en cuatro vías temáticas: «Ciencias Básicas», «Ciencias Clínicas», «Epidemiología y Salud Pública» y «Ciencias Sociales: Investigación, Planificación y Acción». La primera comprende los aspectos de investigación básica o de laboratorio, tales como virología, inmunología y microbiología. La segunda la investigación clínica y el cuidado del paciente, incluyendo los antirretrovíricos, terapia génica, profilaxis de las infecciones oportunistas, tratamiento de las mismas y de los tumores asociados, inmunomoduladores y otros avances en el manejo clínico de la infección por VIH y el SIDA. La tercera aporta un foro para la discusión de la incidencia, prevalencia e historia natural de la infección, así como los aspectos demográficos y las estrategias de salud pública, incluyendo la educación, los aspectos preventivos, cribados de población, notificación al compañero y vigilancia. Finalmente, la cuarta cubre los aspectos sociales y la respuesta a la pandemia por parte de los individuos, las familias, los gobiernos, las comunidades, las sociedades y las culturas.

Se articuló en «Sesiones Plenarias», «Symposia de Pósters», «Sesiones de expertos», «Sesiones de Presentación Oral», «Conferencias», «Mesas Redondas», «Debates», «Talleres de trabajo», así como otras actividades, como el «Laboratorio de tecnología de la información y comunicación». Por otra parte, se organizaron numerosos «Symposia satélites» y «Exposiciones» tanto institucionales como comerciales y de organizaciones comunitarias. Todo ello fue divulgado a través de la constante presencia de numerosos medios de información.

Con objeto de facilitar el seguimiento de determinados temas, tales como «Mujer y VIH», «Desarrollo y VIH» y «Viviendo con VIH», se marcaron con distintivos especiales en el Programa, lo que suponía cierta ayuda y constituyó una novedad en esta Conferencia, posiblemente ante las dificultades que comportaba el que las sesiones se llevaran a cabo en tres lugares diferentes, dos de ellos bastante distantes y además, los Symposia satélites en diversos hoteles de la ciudad, lo que supuso una gran dificultad para los participantes, agravado por lo reducido de algunas salas que albergaron sesiones de gran interés y que fue imposible ser atendidas por numerosos congresistas, a pesar de la existencia de una magnífica red de autobuses escolares, puesta a disposición del Congreso.

La Sesión de Apertura combinó una serie de presentaciones de contenido general, fundamentalmente social y ac-

tuaciones musicales en una magnífica Ceremonia Inaugural que bajo el lema «Un mundo, una Esperanza», trató de sensibilizar a la audiencia y al mundo a través de los medios de comunicación, sobre el enorme problema de la pandemia, la angustiosa falta de recursos en el Tercer Mundo y el aumento de costes en general, así como la necesidad de potenciar extraordinariamente las medidas preventivas ante la falta de una vacuna eficaz.

CIENCIAS BÁSICAS

La conferencia estuvo dominada por los recientes avances en el terreno de la dinámica y variabilidad vírica, co-receptores del virus y quimoquinas, con su importante repercusión en la patogenia; la posibilidad y trascendencia de medir la carga vírica y los avances en la terapia combinada con antirretrovíricos, especialmente mediante la incorporación de los inhibidores de proteasa. Curiosamente, muchos de estos avances habían sido publicados en *Science* (20 y 28 de junio) y otras revistas, pocos días antes y habían sido discutidos en la reunión que con el título de «*Can HIV be eradicated from an infected individual?*» había tenido lugar en Washington los días 12 y 13 de junio. Así, Hammer, de la Escuela de Salud Pública de Harvard comenzó la primera Sesión Plenaria de esta XI Conferencia Internacional, hablando sobre los «Avances en Terapia antirretrovírica y control periódico de la carga vírica», tema recurrente, especialmente por varias intervenciones de Mellors en diferentes symposia. Pasó revista a los diferentes ensayos clínicos que han permitido demostrar las ventajas de la terapia combinada, con la lógica de modular las resistencias, para continuar con una revisión sobre los inhibidores de la proteasa y la medida de la carga vírica, recomendando la terapia para aquellos pacientes que aun cuando tengan más de 500 CD4+, tengan una carga vírica alta, y dejando en el aire la gran pregunta: ¿será posible conseguir la erradicación del virus? En este sentido, la respuesta tal vez más concreta ha sido la de Levy: «a pesar de disponer de antirretrovíricos potentes, ésta no es la forma para conseguir el triunfo; ha llegado la hora de fijarse en el sistema inmune».

En esta línea se están llevando a cabo ensayos combinando terapia antirretrovírica con estimulantes del sistema inmune, tales como interleuquina 2 (IL-2), vacunas frente al VIH, separando CD8 e inyectándolos tras su expansión, o la reciente posibilidad de bloquear los receptores de quimoquinas. Por otra parte, también Levy descubrió que su factor CAF (CD8 *antiviral factor*) es diferente de las quimoquinas recientemente descritas, como las de tipo beta, RANTES, MIP-1 alfa y beta, las cuales reconocen múlti-

ples receptores de cisteína, CCR, especialmente CCR-5 el cual actuaría como co-receptor con CD4 para la fusión y entrada de las cepas de VIH no sincitiales (NSI) que infectan linfocitos de sangre periférica y macrófagos. Asimismo, Berger había descrito, que un receptor 7tm, LESTER, HUMSTR o fusina, permitía la entrada y fusión de cepas sincitiales (SI) adaptadas a líneas celulares de linfocitos T, sin que por otra parte se conozca cuál es su ligando natural.

Volviendo a la posibilidad de erradicar el virus, la duda que subyace es que, si se consiguiera ¿el paciente se curaría? ya que la caída de la carga vírica aun a cero, no supone la reconstitución inmune. Esto probablemente se deba a que el VIH daña el timo, por lo que Hong y Market han comenzado ensayos con terapia triple y trasplante del timo.

Mac Cutchan, de la Fundación Henry M. Jackson, habló sobre «Diversidad genética del VIH», otro de los grandes temas básicos, analizando los diferentes subtipos y la producción de cepas recombinantes (recombinación intersubtipos) y pseudotipos (A/D, A/C, B/F y A/E, A/G y A/D), destacando la gran proporción de cepas recombinantes y que en los subtipos E y el G, todas lo serían. Por otra parte analizó la penetración de cepas E en EE.UU., Uruguay, África, Escandinavia y el Pacífico, así como el carácter no explosivo de las cepas G en Escandinavia, y zonas asiáticas de Rusia. En el caso de Tailandia, además del conocido problema de la transmisión de cepas E fundamentalmente por vía sexual, se añade el predominio reciente de este subtipo también en la transmisión del VIH-1 entre usuarios de drogas por vía intravenosa.

Gallo, del *Institute of Human Virology* de Baltimore, analizó las diferentes quimoquinas por él descritas, RANTES, MIP-1 alfa y MIP-1 beta, calificándolas de inhibidores del VIH específicos y potentes, y aportando nueva información acerca de que la susceptibilidad a la inhibición tiene una dependencia estricta del bucle V3 de la glucoproteína 120 (gp120). En el caso de algunos hemofílicos estudiados por Zagury los cuales, a pesar de haber estado expuestos al virus no se habían infectado, encontró niveles altos de estas quimoquinas, lo que hablaría en favor de su efecto protector *in vivo*. Koup y Paxton del *Aaron Diamond AIDS Research Center* han descrito recientemente que las células T de personas expuestas que no se infectan, son muy resistentes a la infección por VIH, posiblemente debido a un defecto genético en sus receptores CCR-5. Después de Vancouver, acaba de publicarse en *Cell*, por Landau et al, también del *Aaron Diamond* que en quince homosexuales estudiados, dos poseían ese defecto genético, lo que impide al VIH penetrar en sus células. Por otra parte, Doms, de la Universidad de Pennsylvania, encuentra esta mutación doble en aproximadamente un 1% de las personas de raza blanca estudiadas, mientras un 20% tendría una sola copia. Estas últimas podrían infectarse, pero probablemente no desarrollarían la enfermedad, lo que los agruparía dentro de los no progresores o progresores lentos.

Paul, de los Institutos Nacionales de Sanidad de Bethesda, analizó algunas estrategias a seguir en el desarrollo de una vacuna, que podrían aumentar la eficacia: bloquear la apoptosis de las células de memoria, aumentar el número de estas células tratándolas con CD28 y dirigir el sistema inmune hacia una respuesta protectora de tipo de TH1, mediante tratamiento con interleuquina 12 o anticuerpos frente a interleuquina 4.

En un interesante debate con Pantaleo, Ho, del *Aaron Diamond* analizó su reciente trabajo sobre la dinámica vírica, destacando la importancia del virus con relación a los factores del huésped y del gen *nef* en la patogenicidad del modelo de virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS) 239 en el macaco a través del control de la carga vírica y cómo la diferente virulencia de las cepas SI con relación a las NSI se podría explicar a través de una expansión de su tropismo, como parte del fenómeno general de la variabilidad.

Por su parte, Pantaleo analizó los factores del huésped, sus características genéticas, con relación a la resistencia frente a los patógenos intracelulares, a través de la expresión de antígenos MHC I, II y citoquinas condicionando el curso de la infección a través de la regulación de la carga vírica mediante la activación inmune, contraponiendo los factores inmunológicos a los víricos. Así, una respuesta inmune y la selección monoclonal u oligoclonal de poblaciones de linfocitos con receptores T específicos con distintos Vbeta condicionaría en los primeros seis meses postinfección, la evolución posterior de la misma, independientemente de la carga vírica, ya que ésta no predice la progresión de la misma en estos primeros seis meses postinfección. Así concluyó diciendo que si bien el reloj virológico contaba en meses, el reloj inmunológico lo hacía en semanas.

Coffin, de la Universidad de Tufts en Boston, analizó los avances en la dinámica vírica, desde los datos de Ho y Mellors hasta los suyos de variabilidad y resistencia a los antirretrovíricos, analizando la selección de distintos mutantes con relación a la resistencia a 3TC, siguiendo la evolución de los codones ATG, ATA y GTG y cómo el primero disminuiría considerablemente al iniciar el tratamiento siendo sustituido mayoritariamente primero por ATA y posteriormente por GTG.

Fauci, del *National Institute for Allergy and Infectious Diseases*, de Bethesda analizó la progresión de la enfermedad como interrelación entre factores víricos y los endógenos del huésped, algunos de los cuales estimulan y otros bloquean la replicación vírica. Así, las citoquinas proinflamatorias se asocian generalmente con la activación celular y el aumento de la replicación, sin embargo, otras como la IL-10 disminuyen la expresión del virus mediante diferentes mecanismos, entre ellos, la propia inhibición de citoquinas. Aunque su acción *in vitro* se conocía desde hace años, recientemente se ha administrado a tres personas con VIH observándose una disminución rápida y profunda de la carga vírica. Analizó también el papel de otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-1-beta y la IL-6, las cuales se producen en gran cantidad en los órganos linfoides de las personas infectadas con VIH y son potentes inductores de la expresión del virus. En contraposición, las beta-quimoquinas, como hemos comentado anteriormente, inhiben la replicación del virus.

Como podemos apreciar, desde el punto de vista básico las aportaciones totalmente nuevas no han sido muchas ya que gran parte del material había sido publicado meses, semanas y hasta pocos días antes, y era conocido y repartido como separatas en la propia Conferencia.

Sin embargo, algo claramente nuevo en esta Conferencia ha sido la íntima relación entre los temas básicos y clínicos, ya que los estudios de dinámica vírica se pudieron realizar gracias al uso de antirretrovíricos y la medida de carga vírica, y las resistencias son puntos clave en el en-

tendimiento de la patogenia de la enfermedad y a la vez desde el punto de vista práctico, en el seguimiento de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

La situación actual y las tendencias de la infección por VIH y por otras enfermedades de transmisión sexual (ETS) en varias partes del mundo son preocupantes. Así ocurre en el Este de Europa y en la Comunidad de Estados Independientes (A. Gromyko, de OMS/EURO), aunque se aprecian diferencias entre países: en mujeres usuarias de drogas por vía intravenosa (UDI), y pacientes con ETS de Eslovenia la prevalencia es baja (I. Klavs et al.) y también en Bielorrusia (A. Pimenoy), mientras que en UDI de Ucrania (Y. Kobyscha et al.) se evidencia su incremento. En una muestra de 34.874 pacientes con ETS de 17 países europeos entre junio de 1990 y diciembre de 1995 la prevalencia es de 0,7/100 personas año, con 3,8/100 entre homosexuales se sexo masculino; 2,4/100 en UDI, y 0,3 en heterosexuales (D. van Hove et al. del grupo de estudio europeo financiado por la UE).

En EE.UU. entre jóvenes urbanos reclutados en las calles de Nueva York y Miami la prevalencia del VIH es de 16% en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; 14% en UDI; 4,3% en fumadores de crack (con tasas iguales en ambos sexos) y en mujeres que trabajaban el sexo comercial 4,7% (B.R. Edin et al.), y la tendencia de la incidencia del SIDA es todavía al crecimiento aunque más moderado que en años anteriores (J.W. Ward et al. de los CDC, EE.UU.); pero las tasas de infección son tres veces mayores en jóvenes de minorías étnicas que en la población blanca (P.S. Rosemberg et al.). Aunque la incidencia declina en hombres blancos, afroamericanos o hispanos, que tienen relaciones sexuales con hombres, el ritmo al que lo hace es menor en el grupo de edad de 24-28 años. En UDI también declina en cada grupo étnico mientras que la transmisión heterosexual se incrementa (13.000/año) resultando las tasas de incidencia más altas en mujeres de minorías étnicas de 17-24 años y en jóvenes de minorías étnicas que en los de raza blanca.

En hombres que tienen relaciones sexuales con hombres se observa un incremento de la incidencia de VIH desde finales de la década pasada tras bajar inicialmente después de 1985 (P. Yan et al., Canadá), con cierto grado de asociación entre los jóvenes que realizan sexo anal sin protección con tener problemas de alcohol y drogas (G. Seage et al., Boston, EE.UU.). Hay que considerar la existencia de grupos nucleares para la transmisión de VIH en esta población y que la evitación de la misma por aquellos que están en estadios avanzados de la enfermedad no detiene la extensión de la epidemia, ya que, a medida que los grupos nucleares son mayoría en esta población, domina la transmisión durante la infección primaria (J.S. Kooman et al.).

De acuerdo con los datos del «Proyecto contra el SIDA» (Bolivia), se ha observado una caída rápida de la prevalencia de ETS en trabajadoras del sexo comercial de más de 100 prostíbulos de la Paz, pasando la gonorrea del 21,2% en 1992 al 9,5% en 1995; la sífilis del 15,0% al 7,4%; las úlceras genitales del 3,9% al 1,5% y el uso del condón del 35,5% al 73,5% (L. Williams et al.). En Guatemala, de ahora al año 2000, las proyecciones son que los casos de VIH se doblarán predominando el grupo de edad 20-24 años, la proporción de tuberculosis/SIDA pasará de ser el 2% (en

1990) al 18% y el número de huérfanos llegará a los 18.000 (B. Samayoa et al.). Para El Salvador, Guatemala y Nicaragua donde 1 de cada 300-350 adultos está infectado por VIH, se estima que en 5 años estos casos se doblarán pasando a una cifra de 7.000-16.000 y de 13.000 a 22.000 la cifra de huérfanos (G. Siegel et al.).

En Senegal, la incidencia ha pasado de 0/100 personas año para VIH-1 en 1985 a 2,07 en 1995, y para VIH-2 de 1,06 a 0,94 (M.C. Día et al.). A su vez, en el distrito de Rakai (Uganda) en una cohorte de 1.945 residentes la prevalencia de VIH se estima en el 22% y la mortalidad anual de los infectados en el 11,9% mientras que en los que no lo están es del 1,1%. Los niños huérfanos de madre son el 14,8% y los de padre el 7,9, pero por causa del VIH los niños huérfanos alcanzan el 65% de los niños menores de 5 años de edad y el 35% de los de 5-15 años (J.K. Konde-Lule et al.).

La prevalencia en UDI de Montreal en 70 meses (enero 1990-octubre 1995) pasó del 10,6% al 14,2% con un pico del 18,6% en 1994 mientras que la incidencia pasó de 12,8/100 personas año en 1990 a 6,2/100 en 1994 (C. Hankins et al.). Entre heroínomanos y otros UDI con esta práctica durante tiempo corto, se ha detectado una edad de inicio más joven, comportamientos de riesgo (para la transmisión sexual inclusive) y tasa de infección por VIH más grande en EE.UU. (M.C. Doherty et al., Baltimore). También, en Amsterdam, la aparición de un brote relativamente importante y reciente de UDI muestra que, por debajo de 26 años de edad, la reutilización de equipo de inyección usado no ha decrecido en los últimos 10 años (J.S.A. Fennema et al.). Pese a que la prevalencia de VIH en Inglaterra y Gales en UDI continúa siendo relativamente baja, P.B. Madden et al. del CDSC (PHLS) apuntan acertadamente que la alta prevalencia de anticuerpos frente a HBc en nuevos UDI y el hecho de que el 20% de éstos reutilice agujas y jeringas indica que continúa existiendo en éstos un grado de vulnerabilidad importante para VIH y otros agentes de transmisión sanguínea. En Roma, donde siguen ocurriendo nuevos casos de infección por VIH en UDI y la prevalencia, que era del 30,1% con anterioridad a 1991 y pasó ese año a ser del 17,6%, permanece estable desde entonces. M. Zaccarelli et al. apuntan varios determinantes del riesgo: en una mayoría de los que se infectan en la actualidad ello ocurre poco después de iniciarse como UDI y en esta población tiene más relevancia para la transmisión heterosexual tener una pareja seropositiva.

A su vez, el análisis conjunto de 22 estudios, realizados en Costa de Marfil, Tanzania, EE.UU., Rwanda, Kenya, Uganda, Zambia, Gambia, La India y México, un riesgo menor de la transmisión de VIH parece asociarse con la ausencia de circuncisión en hombres (S. Moshes et al.). El estudio europeo financiado por la UE (I. De Vicenzi del Centro Europeo para la Vigilancia Epidemiológica del SIDA) y otros que se presentaron, aportaron evidencias epidemiológicas de que la infecciosidad es más grande en la fase de infección aguda, decae a continuación y se va incrementando luego con la progresión de la enfermedad.

Las presentaciones que abordan la reducción de la transmisión madre-hijo por administración perinatal de zidovudina (ZDV) coincidieron en que baja a menos del 8% (EE.UU.: Simonds, R.I. et al. y R.W. Steketee et al., estudio colaborativo europeo: C. Peckham, Suiza: C. Kind et al., Costa de Marfil: S. Viktor et al. y África Occidental: F. Dabis et al.). Por otra parte, la farmacocinética del 3TC ad-

ministrado pre, durante y postparto y al neonato parece ser similar a la de mujeres adultas no gestantes, existiendo proporcionalidad entre altas y bajas dosis, cruzando la placenta y sugiriéndose reducirla en neonatos a 4 mg/kg/día (M.A. Johnson et al.).

El riesgo residual de infección postransfusional por transmisión durante el período de ventana se cifra en Francia (J. Pillonel et al.) en 1 cada 588.000 en el caso de VIH, donaciones de sangre, para HTLV en 1 cada 100.000, para HCV en 1 cada 217.000 y para HBV en 1 cada 112.000 donaciones, mientras que con relación al VIH en Bangkok es 1 cada 5.000 unidades (S. Pathom et al.), en San Francisco 1 en cada 61.171 y en Montreal 1 en 198.000. La vigilancia epidemiológica fue objeto también de varias presentaciones: para identificar prioridades de promoción de la educación sexual (B. Evans et al., Inglaterra y Gales), el problema de la subdeclaración (P. Bernillon et al. en el trabajo presentado por L. Lièvre que utilizando la base de datos de declaración obligatoria y la de Epidemiología Clínica de infectados en hospitales, empleando métodos de captura-recaptura, la estiman para Francia en el 20,5%; y R.S. Robert et al. para Quebec en el 25% en 1995 por metodología distinta) y un incremento en la tasa de declaraciones incompletas (R. Maura et al., Canadá).

En relación con la exposición ocupacional al VIH en el medio sanitario hubo varias presentaciones: sobre reducción del riesgo (79%) de infección en personal de atención de salud tras profilaxis postexposición con ZDV (D. Cardo, CDC, EE.UU., et al.); políticas de prevención casuística europea (28 casos definidos europeos sobre 86 mundiales y 43 probables sobre 155 en el mundo) que presentó R. De Andrés (España), por la compilación llevada a cabo en colaboración con R. Nájera et al. de la Acción Concertada UE sobre Exposición Ocupacional a VIH-1 y a otros Retrovirus, que financia la UE; desarrollo de un nuevo sistema de vigilancia epidemiológica para este tipo de exposición en Canadá (P. Robillard et al.), datos adicionales de la casuística italiana (G. Ippolito et al.), efectos de la administración de altas dosis de ZDV a 42 trabajadores sanitarios (61% náuseas, 49% astenia, 15% vómitos, 15% dolor abdominal, 12% mialgia, 12% anemia y 8% cefalea) a cargo de C. Michelet et al. (Francia); frecuencia y riesgo percibido (A. Tarantola et al., Francia) y examen de las sillas de unidades dentales en relación con contaminación con sangre (T. Yoshitsugu et al., Japón). Por otra parte, de Rumania se presentaron más datos epidemiológicos y de laboratorio de los brotes nosocomiales pediátricos de la década pasada (C. Apetrel y M. Duca), y de La India un estudio preliminar en una pequeña comunidad rural que indica que ello ocurre a través del uso de agujas y jeringas sin esterilizar en atención sanitaria (S. Singh et al.). La *International AIDS Society* (IAS) realizó un interesante simposium satélite nocturno sobre terapia antirretrovírica para la infección por VIH e incluyó también el tema de la quimioprofilaxis postexposición en una línea menos concreta que las recomendaciones de los CDC (USA), las cuales se han incluido en la monografía publicada recientemente de Reuniones de Consenso de SEISIDA.

La Epidemiología Molecular ha presentado información sobre la diseminación de los subtipos de VIH-1. La variante B-Thai predominan en UDI, el subtipo E en el Este y Sur de Birmania, y ambos están mezclados en la región de Yagon, siendo similares los promedios de divergencia intrasubtipos (5,5% para el B y 5,3% para el E) similares a los observados en Tailandia en 1994. El subtipo E está distri-

buido tanto en UDI como en trabajadores del sexo del Sur del Vietnam (Y. Yakebe et al.). En Tailandia, el subtipo E contabiliza el 95% de las infecciones transmitidas heterosexualmente y el 46% el B en UDI (55% en la región central, 71% en el Sur, 22% en el Norte y 23% en el Nordeste), siendo en la población en la que se aisló este subtipo la media de edad mayor (31 años) que en los infectados con el subtipo E (28 años), mientras que en Bangkok el subtipo B en UDI representa el 65% y el E el 35%. E con media de edad mayor en los primeros (34 años) que en los segundos (29 años) sin que se aprecien diferencias en cuanto a comportamiento de reutilización de agujas y jeringas ni de historia de encarcelamiento (T. Maestro et al.). En el Sudeste de China, entre 1990 y 1993, la variante B-Thai ha ido creciendo, pasando de representar el 10% al 59% y la variante prototipo B ha ido declinando del 90% al 40,7%, estando en 1995 la proporción de cepas de ambas variantes del subtipo B (distancia genética entre ambas 6,7%) en proporción 18/8 respecto a las del C que se aislan en áreas rurales (distancia genética 2,25%), introducidas en 1993 probablemente desde la India, donde se han aislado en UDI (S. Iming et al.).

A su vez, en la Federación Rusa predomina el subtipo B (22 sobre 32 aislados víricos) entre homosexuales de sexo masculino, seguido de F (6/22), G (2/22), A (1/22), y un aislado de subtipo desconocido asociados a transmisión heterosexual (T. Smolskava et al.). En Bélgica, el subtipo A representa el 16%, el B el 68%, el C el 5%, el D el 6%, el F el 4%, el G el 0,5% y el H el 1%, apreciándose diferencias entre homosexuales del sexo masculino (el A el 2%, el B el 96% y el D el 2%) y heterosexuales (el A el 59%, el B el 20%, el C el 13%, el D el 13%, el F el 6% y el H el 3%) (K. Fransen et al.).

En un estudio llevado a cabo en Uganda con 1.200 muestras de 1.188 personas seropositivas (68,1% mujeres), de las que se pudo determinar el subtipo de VIH-1 en 276, éste era A en el 55,8%, D en el 36,26% e indeterminado en el 8,0% (M.A. Rayfield et al.). En Addis Abbeba, Etiopía, donde la seroprevalencia se estima en los donantes de sangre en el 7%, en las gestantes en el 15% y en las trabajadoras del sexo comercial en el 70%, la prevalencia del subtipo C ha pasado de representar el 70% en 1989 al 55% en 1995 mientras que, al contrario, la del subtipo D ha pasado del 10% al 13,2% (A. Abebe et al.).

Por otra parte, en el Bronx (Nueva York) se han introducido cepas distintas al subtipo B en proporción 1/5, hasta ahora el único presente (K.L. Irwin et al. de los CDC, EE.UU.). En Brasil, se han encontrado los subtipos B (88,4%), F (10,7%) y C (0,9%) en parejas sexuales femeninas en UDI de San Pablo (L.F. de Macedo Brigido et al.). La evaluación de distintas estrategias de prevención fue objeto de varias presentaciones: hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (P. Pryadi y L. MacLaren, Indonesia) y dilemas paradójicos y modelos alternativos para homo y bisexuales de sexo masculino (M.J. Rotheram-Borus, et al, Los Angeles). La transexualidad, travestidismo y VIH/SIDA también se trató: impedimentos para la intervención (Bangalore, India: G.S. Sanjay), programa colaborativo comunitario (B.E. Warren et al., ciudad de Nueva York, EE.UU. y L. Mott y M. Cerqueira, Brasil) y en trabajadores del sexo comercial (D. Slamash, Kuala Lumpur, Malasia). También se apuntó el error de considerar a los hombres bisexuales como una extensión de los homosexuales en programas de prevención y de investigación (D. Allan et al., Canadá, y D. Reid et al., Reino Unido).

CIENCIAS SOCIALES: INVESTIGACIÓN, POLÍTICAS Y ACCIONES

En el debate entre A.B. Grünwald (Suecia) y E. Drucker (Nueva York, EE.UU.) sobre si la prohibición de las drogas que pueden causar adicción puede ser una contribución decisiva a la prevención y control del VIH, el segundo hizo una exposición brillante que puso de manifiesto los límites y carencias del abordaje prohibicionista. A su vez, los problemas del empobrecimiento social por el VIH/SIDA en las sociedades de los países en vías de desarrollo fueron analizados por R. Parker (Brasil). Como muestra baste citar que el uso de condones en trabajadores del sexo comercial del Norte de Tailandia (20 años de media de edad) no pasa del 58% pese a que la prevalencia ha pasado del 1,4% en 1989 al 16,5% en 1995 con un pico del 20,1% en 1993 (P. Kunawarak).

En EE.UU. de 1990 a 1995 no ha cambiado el porcentaje de estudiantes que tienen relaciones sexuales (53% y con cuatro o más parejas el 19%) pero se evidencia un incremento en el uso del condón (J.L. Collins et al.). En Francia, mediante una encuesta nacional sobre el comportamiento sexual de los adolescentes, se deduce que la entrada en la vida sexualmente activa tuvo lugar entre los 15-18 años (media de edad del primer coito en chicos 17,34 años $\pm$ 0,1 años y en chicas 17,5 años $\pm$ 0,1). La primera relación sexual duró un mes en el 58% de los chicos y el 41% de las chicas, y que los que tuvieron la relación más larga eran más proclives a tener una segunda antes de terminar con la primera (25% de los que tenían experiencia sexual). El primer coito fue anal y vaginal en 5% y la prevalencia de prácticas homosexuales es 21,4% en chicos y 1,3% en chicas. Un dato que invita a la reflexión es que el 15% de las chicas fueron obligadas al acto sexual, el 75% de ellas por chicos a los que conocían. En cuanto al uso del preservativo, en 1989 el 56% de los chicos y el 58% de las chicas lo utilizaron en su primera experiencia sexual mientras que en 1993 ascendió a 82% y 87%, pero el uso decrece a medida que las relaciones sexuales se hacen más frecuentes, al utilizar la pildora (H. Lagrange et al.), lo que es preocupante desde el punto de vista de la prevención de ETS y VIH/SIDA, aunque no desde la evitación de embarazos no deseados.

Por otra parte, se constatan variaciones nacionales en cuanto a primera experiencia sexual, orientación sexual, parejas sexuales, prácticas sexuales, comportamiento en riesgo y contexto de riesgo, estrategias de reducción del daño, redes y normas sociales, conocimiento y discriminación en diez países europeos (M. Hubert et al. del estudio de comportamiento sexual financiado por la UE). Sobre relaciones sexuales entre hombres, se presentaron datos de sexo casual anal sin protección (P.G. van den Ven et al., Nueva Gales del Sur, Australia) y su realización con más frecuencia en lugares públicos (T. Coates, California), prevención (L. Sánchez et al., R. Dominicana), movilización social contribuyendo a reducir el riesgo entre jóvenes (S.M. Kegeles, San Francisco), así como de reducción del número de parejas sexuales (media 4,8 parejas) en «bares gays» con un incremento estable en este número en 1995 (18,6), incremento del uso del preservativo en la última relación sexual (desde el 19% en 1987 al 52% en 1995) y una reducción del sexo sin protección (del 48% al 21%), lo que indica cierto éxito en la adopción de comportamientos sexuales más seguros pero el incremento de la infección, especialmente entre los jóvenes,

con distintos tipos de comportamientos que pueden ser arriesgados en cuanto a seguridad con diferentes parejas (A. Crosier, Reino Unido).

Han sido también de interés las presentaciones sobre marcadores de predicción socioeconómicos y demográficos de infección por VIH (S. Tortu et al.), factores de riesgo en comunidades rurales de EE.UU (K. Domínguez et al.) y determinantes sociales para predecir reutilización del equipo de inyección (S. Strathdee et al., en Vancouver), intervenciones de reducción del daño en UDI de los suburbios de la India (K. Kanga) las calles de Nepal (S.H. Maharjan et al.), sobre el fenómeno de atracción de los programas de intercambios de jeringas y agujas hacia UDI de alto riesgo (P. Archibald et al., Vancouver) y el uso de docudramas en la India para cambiar actitudes en las personas con VIH/SIDA (R. Venkataraman et al.).

Por su parte, el análisis de 16 estudios de programas de intercambio de jeringas y agujas correspondientes a 15 áreas geográficas del Reino Unido, Amsterdam, Lund, Norteamérica, Sydney y Kathmandú detecta una asociación de los mismos con bajo riesgo de incidencia en catorce, y en los dos estudios con alta incidencia se apuntan como factores: alta frecuencia de inyección, comportamiento sexual de riesgo y desventajas sociales múltiples (D. Des Jarlais, et al.).

En cuanto al impacto socioeconómico y demográfico, en Kenya en el año 2005, la renta per cápita caerá un 10%, las tasas de ahorro disminuirán en el 15%, el producto interior bruto será 1/6 más pequeño que si no hubiera existido el SIDA. Por ello, la ayuda extranjera debería doblarse pasando de representar el 4% de éste al 8% (J. Hancock et al.). El impacto de la mortalidad en la estructura de la población de Uganda es terrible. El análisis del censo de 1991 detecta déficits del 27% en la población de las parroquias más afectadas con un impacto demográfico del 50% en hombres del grupo de edad de 40-44 años y en mujeres 5 años más jóvenes que éstos, y déficits más grandes de los esperados en el grupo de edad de 0-4 años en comparación con la mortalidad pediátrica, lo que sugiere cambios en la fertilidad en 4 comunidades severamente afectadas con 40% de prevalencia en 4 años (D. Low-Beer et al.). También se presentaron modelos de descentralización de programas de control del SIDA (Jamaica y Zambia: F. Wellington et al.), planificación intersectorial (Colombia: R. Castro et al.), sustantividad de la prevención (Tailandia, República Dominicana, Zimbabwe y Kenya: J.H. Crespo et al.), programas de prevención, realización de la prueba, atención sanitaria y otra problemática del VIH/SIDA en fuerzas armadas y de policía (S.J. Kingma del ONUSIDA, el Ministro de Defensa de Italia R. D'Amelio, J.C. Puta, N.E. Mpoudi y L.R. Termoshok), así como de distintos abordajes para evitar el *burn out* (H.M. Lyndon et al., Nueva York; y P. Fraser et al.: con voluntarios en Inglaterra) y un marco normalizado de costes del cuidado hospitalario para VIH/SIDA en la Unión Europea, financiado por ésta, basado en la estimación por pacientes y en la identificación de componentes del coste, unidades de medición de uso de recursos, métodos de recolección de datos de acuerdo con las categorías de estadios de VIH/SIDA (K. Tolley et al.), calculándose mediante metodología de escenarios la necesidad de camas hospitalarias en la UE en el 0,35% del total para el año 2000 y en más de un millón los contactos ambulatorios (M.J. Postma et al.). En cuanto a líneas de información telefónica, en Amberes (Bélgica) las llamadas (66.638 en 10 años, con proporción

hombre mujer 2-2,4) han pasado de ser meramente informativas a la provisión de Consejo y a edades más tempranas de quienes llaman (D. Avonts et al.). También se han realizado ensayos aleatorios para evaluar la provisión de Consejo (M.L. Kamb et al. y S.L. Graziano et al.). Otro asunto de importancia tratado es el relativo a la comunicación de su diagnóstico a niños infectados (D. De Matteo et al.) señalándose que muchas veces no se les comunica, incluso aunque participen en ensayos clínicos (M.T. Brady et al.). A su vez, J. Moore et al. han comparado los síntomas de depresión en mujeres infectadas por VIH con los de las no infectadas de cuatro ciudades de EE.UU. y las estrategias de abordaje, y D. Lamping et al. (Reno Unido) la calidad de vida de mujeres infectadas.

El suicidio asistido se trató desde el punto de vista psiquiátrico (en los Países Bajos: P.H. van Ham et al.), cálculo de caso de eutanasia y suicidio asistido de personas con SIDA (en Amsterdam suponen el 26% mientras que en cáncer supone el 7%: H.M. Laane), distribución bimodal de los mismos con picos en torno al diagnóstico y a la enfermedad terminal (L. Sherr et al., de la Iniciativa Europea), su aspecto social (en la Columbia Británica, Canadá, pese a la prohibición, el 83% de las personas que viven con VIH/SIDA consideran la eutanasia o el suicidio asistido como una opción y han preparado planes de éste el 44%: B. Herringer, habiéndose identificado ya 34 muertes: R.D. Ogden). En cuanto a la actitud del personal de atención de salud, en California, en un estudio sobre personal de enfermería (428 personas) el 73% respondieron afirmativamente a la pregunta de si estarían al pie de cama de una persona con VIH/SIDA que quisiera suicidarse, el 59% le ayudarían a obtener una dosis letal de narcóticos y el 4% se la administraría; el 38% declararon haber sido requeridas para colaborar en un suicidio, el 7% haberlo realizado en el lugar de trabajo y el 10% fuera del mismo (R. Leiser et al.). A su vez, en San Francisco la opinión favorable entre los médicos clínicos ha pasado del 28% en 1990 al 53% en 1995 (D.I. Abrams et al.).

También han tenido interés las presentaciones sobre programas de educación para la prevención del VIH/SIDA: en Galicia, España (J.A. Taboada et al.), EE.UU. (E. Daniels et al.), Latinoamérica (C.D. Betts et al.) Israel, Palestina y Jordania (A.A. Gallardo et al.) República Dominicana (M. Butler et al.) y Vancouver (S. Hill y P. Gillies) así como el de tipo de los llamados de alcance en seis escuelas para ciegos (Paris: L. Grivois et al.), educación por pares (K. Positano y G. Vardy), educación sexual en las escuelas (Georgia, EE.UU.: F.D. Nordenberg y C.W. Bernstein), para adolescentes (San Pablo, Brasil: T. Pinto et al.), chicas adolescentes (ciudad de Nueva York: D. Bartell et al.), homosexuales de sexo masculino (Nueva Gales del Sur, Australia: P.D. Kinder), llevados a cabo por pares en prisiones (Canadá: R. Rick y L. Ferguson, EE.UU.: T.M. Mammatt, Suiza: M.L. Büechi et al., New Brunswick, Canadá: C. Ploem y A. Toepell, y Zambia: O.O. Simooya et al.) factores que contribuyen al éxito de los programas de educación (M. Allan, Canadá) y jóvenes (La India: S. Sankaran et al.) y el sostenimiento de los llevados por éstos por pares (C. Kauffman et al.). También hubo una ponencia sobre el uso de internet para la difusión de programas de prevención (O. Trojan y T. Svoboda) y foros de debate de ONG's con presencia española y latinoamericana.

En definitiva, se han presentado datos que indican que la infección por VIH continúa extendiéndose y que, cuando ha habido y hay esfuerzos continuados en prevención

bien diseñados y con el apoyo político, social y financiero adecuado, éstos producen rendimiento de salud, sociales y económicos, por lo que deben extenderse, profundizarse y adaptarse a las nuevas realidades en las que se desenvuelve la pandemia.

CLÍNICA Y TRATAMIENTO

El patrón de las infecciones oportunistas está cambiando debido a la profilaxis primaria que de manera rutinaria se hace en los pacientes infectados por VIH. Así, en un estudio realizado por el CDC en dos períodos diferentes de tiempo 1981-87 y 1990-92, ha habido algunas infecciones cuya incidencia ha descendido, cuando se analizan como primer diagnóstico de SIDA, como: neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) (63,6% a 51,8%) y candidiasis esofágica (10,6% a 8,0%), mientras que otras han aumentado su incidencia: bacteriemia por micobacterias atípicas (4,2% a 9,9%), toxoplasmosis (2,5% a 5,1%) y tuberculosis extrapulmonar (1,9% a 2,3%). Cuando se examina el número total de infecciones oportunistas, independientemente de que sean primer diagnóstico de SIDA, la infección más frecuente en Estados Unidos es NPC (58%), bacteriemia por micobacterias atípicas (22,2%) y candidiasis esofágica (20,7%).

Desde el punto de vista de la clínica ha habido pocas novedades; las más significativas son las siguientes:

1) En un estudio que incluye 164 pacientes con infección por VIH y sospecha de NPC. Los factores clínicos independientes más intensamente predictores del desarrollo de ésta fueron: el infiltrado intersticial en la radiografía de tórax, un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 50/mm³ y la ausencia de esputo purulento.

2) En un estudio doble ciego, con seguimiento de un año, en 2.213 pacientes con candidiasis esofágica, el fluconazol se ha mostrado superior al itraconazol a corto plazo, con porcentajes de respuestas de curación clínica a las dos semanas de 81,5% y de curación endoscópica de 81,2% frente al 75,2% y 65,6% respectivamente de itraconazol; sin embargo, a largo plazo no existían diferencias y al año el porcentaje de recaídas era del 6% con fluconazol y del 6,5% con itraconazol.

Otros trabajos han señalado que el itraconazol en solución oral es tan efectivo como el fluconazol tanto en la candidiasis esofágica como en la orofaríngea.

En un estudio comparativo en pacientes con SIDA y candidiasis orofaríngea, fluconazol durante 14 días obtuvo mejores resultados que nistatina; fueron evaluados 69 pacientes en cada rama, con curación clínica del 87% en el grupo de fluconazol, frente al 52% del grupo con nistatina. Las recaídas a la cuarta semana fueron también significativamente menores en el grupo de fluconazol (18%) que en el de nistatina (44%). Este porcentaje de recaídas parece estar en relación con la erradicación micológica a las dos semanas del tratamiento, 60% en el grupo de fluconazol frente a 6% en el de nistatina.

3) La enfermedad por *Cytomegalovirus* (CMV), afecta entre un 20%-40% de los pacientes infectados por VIH con menos de 50 linfocitos CD4+/mm³. Se desarrolla en muchas ocasiones en el tracto gastrointestinal, en donde se pueden producir complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente. En un trabajo realizado sobre 1.257 pacientes, estas complicaciones aparecen en 31 de ellos (13%) y fueron: sangrado en 12 casos, perforaciones en 11 y obstrucciones en 8. La mayoría de las perforaciones y

obstrucciones ocurrieron en intestino delgado y región ileo-cecal, mientras que las lesiones con sangrado no tenían una localización especial. La cifra de linfocitos CD4+ fueron significativamente menores en los pacientes con complicaciones (30 células/mm³) que en los que no la tuvieron (52 células/mm³). Sin embargo, no hubo diferencias en supervivencia entre los dos grupos: 8,2 meses para los pacientes que presentaron complicaciones y 7,2 meses para los que no la tuvieron. El empleo de la cirugía fue necesario en nueve casos.

En una serie de 528 autopsias se encontraron un 15% de encefalitis por CMV, porcentaje muy superior al diagnóstico que se realiza clínicamente de este proceso cuando el paciente está vivo.

Varios trabajos hicieron referencia a la problemática de la tuberculosis multirresistente en el paciente infectado por VIH, resaltando la importancia de los brotes nosocomiales, el corto período de incubación hasta el desarrollo de la enfermedad y la rápida progresión de ésta hacia el fallecimiento del paciente.

Desde el punto de vista terapéutico, la asociación de rifabutina, claritromicina y etambutol fue más efectiva para el tratamiento de la diseminación por micobacterias atípicas, que un régimen de cuatro fármacos formados por: rifampicina, etambutol, clofazimina y ciprofloxacina, consiguiendo una mayor supervivencia y un menor porcentaje de recaídas dentro de 16 semanas de seguimiento.

En otro estudio, claritromicina fue más efectiva que rifabutina, para disminuir la incidencia y retrasar el desarrollo de bacteriemias por micobacterias atípicas. La combinación de ambos fármacos fue más efectiva que cada uno de ellos por separado, pero aumenta los efectos secundarios de los fármacos.

La combinación de azitromicina (1.200 mg una vez a la semana) y rifabutina (300 mg/día) previene la bacteriemia por micobacterias atípicas, mejor que cuando se utilizan los fármacos por separado. El 23% de 236 pacientes tratados con rifabutina desarrollaron esta infección, comparado con el 14% de 233 pacientes de la rama de azitromicina y el 8% de 224 pacientes de la rama de combinación. Efectos adversos se produjeron en el 16%, 14% y 21% de los 3 grupos respectivamente. Un hallazgo secundario de este estudio fue que en los pacientes que tomaron azitromicina la incidencia de NPC en los 30 días siguientes a la última dosis, fue menor que en el grupo de rifabutina. El 90% de los pacientes incluidos en las 3 ramas del estudio estaban realizando simultáneamente profilaxis para NPC.

Algunos trabajos han señalado la importancia de los aspectos nutricionales en la infección por VIH. La intervención temprana en el curso de esta infección y el empleo de algunos fármacos como el acetato de megestrol han sido recomendados.

En el campo de la infección por CMV se ha señalado que el valaciclovir es capaz de prevenir la infección por este virus, en pacientes con enfermedad avanzada y también la buena respuesta obtenida con cidofovir en la terapia de mantenimiento de la retinitis por CMV, en pacientes que no respondían a ganciclovir y/o foscarnet, subrayándose la importancia creciente del problema de la resistencia a estos dos últimos fármacos por parte de CMV.

Un nuevo fármaco, 1263W94, ha sido presentado. Actúa inhibiendo el ADN del CMV. Tiene una buena biodisponibilidad oral y es activo frente a cepas resistentes a ganciclovir y foscarnet.

En el tratamiento de la infección por Herpes zoster, un

nuevo fármaco, sorivudina, ha sido evaluado con buenos resultados, presentando la ventaja frente a otros agentes antiherpéticos que puede ser utilizada en una única dosis diaria.

En el campo de la terapia antirretrovírica ha quedado definitivamente establecido el importante papel que desempeña la determinación de la carga vírica en el pronóstico y tratamiento de esta infección. Estudios realizados en individuos con infección aguda han confirmado el conocimiento de que la viremia, o carga vírica, alcanza un determinado nivel en los seis meses a un año que sigue al momento de la infección y que este nivel es el principal determinante para la mayor o menor rapidez con que se desarrollará la enfermedad, por ejemplo, cuando el nivel basal de la viremia está por debajo de 5.000 copias de ARN/ml el tiempo de progresión a SIDA es superior a 10 años, mientras que si el paciente tiene una viremia basal superior a 36.000 copias de ARN/ml este tiempo es de aproximadamente 3,5 años; por otra parte, los denominados progresores lentos son pacientes cuya viremia permanece generalmente por debajo de 1.000 copias de ARN/ml. Por tanto, el primer objetivo de la terapia antirretrovírica es conseguir que esta viremia esté lo más baja posible, durante el mayor tiempo posible y así la disminución sostenida de la carga vírica, se ha asociado con una importante disminución de la mortalidad en diferentes estudios.

Dentro de los análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa se han expuesto los primeros resultados, de un nuevo análogo de guanósina, 1592U89, que presenta una buena concentración en el sistema nervioso central (SNC) e importante actividad anti-VIH con descenso de la carga vírica entre 1,5 y 2,2 logs₁₀ y aumento de linfocitos CD4+ entre 79 y 129 células/mm³. Es bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes son: náuseas, cefaleas, astenia y exantemas. Su patrón de resistencia está determinado con mutaciones en el codon 65, 74, 115 y/o 184. Las mutaciones en posiciones 74+65 están asociadas con resistencia cruzada a DDI y DDC y la aparecida en posición 184 afecta a su resistencia cruzada sobre todo con 3TC, pero posiblemente también con DDI y DDC. Su combinación con ZDV ha proporcionado buenos resultados virológicos e inmunológicos.

La mayor atención dentro de los antirretrovíricos fue obtenida por los inhibidores de proteasa. Con los que mayor experiencia existe son: ritonavir, indinavir y saquinavir. Los dos primeros son extraordinariamente efectivos en reducir la carga vírica alcanzando descensos hasta 2,0 logs₁₀ cuando son utilizados en monoterapia. Saquinavir parece ser menos efectivo consiguiendo reducciones de 0,6 logs₁₀, aunque éste se debe a que alcanza relativamente bajas concentraciones en plasma debido a su actual dosificación y formulación cuando su absorción se facilita con otro tipo de formulación su efectividad es similar a los anteriores. Otros compuestos fueron presentados: el nelfinavir y el VX-478 que amplían las posibilidades de este grupo de fármacos.

Otro aspecto importante es la confirmación de que dosis subóptimas de los inhibidores de proteasa conducen al desarrollo de resistencia a estos fármacos por parte del VIH; por tanto, es importante mantener los niveles adecuados en sangre y que el paciente siga correctamente el tratamiento para evitar facilitar la aparición de resistencias a ellos.

La resistencia a saquinavir, localizada a nivel del codon 48 y 90 de la proteasa del VIH, no es frecuente que sea cru-

zada con otros inhibidores de proteasa, particularmente cuando es administrado en combinación con análogos de nucleósidos. Sin embargo, un trabajo expuso que dos tercios de las cepas resistentes a indinavir presentaban *in vitro* resistencia a saquinavir, aunque se desconocen las consecuencias clínicas de este hecho.

La resistencia a indinavir se produce por mutaciones en nueve puntos diferentes de la proteasa del VIH; las de mayor influencia en el desarrollo de resistencia clínica están localizadas en posiciones 46 y 82. Existe resistencia cruzada entre indinavir y ritonavir, las mutaciones de este último se localizan principalmente en posiciones 54, 71 y 82. Fueron presentados los primeros resultados de la asociación de dos inhibidores de proteasa. Era conocido que ritonavir aumenta los niveles plasmáticos de saquinavir, y en función de ello y a la poca probabilidad de resistencia cruzada entre ambos fármacos se diseñó este ensayo clínico que incluyó 65 pacientes con linfocitos CD4+ entre 100-500/mm³ y que previamente habían recibido tratamiento con análogos de nucleósidos. A las seis semanas se había producido un descenso medio de la carga vírica de 2,4 log₁₀ y el 86% de los pacientes presentaban menos de 200 copias/ml de ARN plasmático. El incremento de linfocitos CD4+ alcanzó una media, en el mismo tiempo, de 98 células/mm³. Los efectos adversos más frecuentes fueron: parestesias peribucales, diarrea y fatiga.

Otro estudio mostró que añadir ritonavir a la terapia previa con análogos de nucleósidos en pacientes con enfermedad avanzada produjo una disminución en la progresión de la enfermedad y un aumento de la supervivencia. La asociación de ritonavir, DDC y ZDV en 32 pacientes, que no habían recibido previamente tratamiento antirretrovírico y cuyos linfocitos CD4+ estaban entre 50-250 células/mm³, produjo a la octava semana, un descenso medio de la carga vírica de 2 log₁₀ y un aumento medio de linfocitos CD4+ de 180 células/mm³, resultados que se mantenían en valores parecidos a las 60 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron: náuseas, vómitos y diarrea.

La asociación de saquinavir con DDC fue estudiada en un grupo de 978 pacientes cuyos linfocitos CD4+ estaban entre 50-300 células/mm³ y que habían recibido tratamiento previo con ZDV durante 16 semanas o más. Fueron randomizados para recibir DDC, saquinavir o la combinación de ambos. Esta última se mostró superior a las dos ramas de monoterapia, consiguiendo a las 16 semanas un descenso de la carga vírica de 0,6 log₁₀ y un aumento de linfocitos CD4+ de 26 células/mm³. En la rama de combinación, al cabo de 16 meses de seguimiento medio se observó menor progresión de la enfermedad y un aumento de la supervivencia.

En pacientes previamente tratados, la asociación de indinavir, ZDV y 3TC, obtuvo descenso de la carga vírica de 2,0 log₁₀ y en pacientes que nunca habían recibido tratamiento la combinación de indinavir, ZDV y DDI, obtuvo un descenso de la viremia plasmática de 3,1 log₁₀.

La combinación de D4T con DDI administrada a 94 pacientes con linfocitos CD4+ entre 200-500/mm³, y que no

habían recibido tratamiento previamente, fue bien tolerada y produjo descenso de la viremia plasmática de aproximadamente 1,5 log₁₀, descenso que fue sostenido durante al menos un año.

Los resultados de cuatro ensayos clínicos realizados con la combinación de ZDV+3TC, dos en pacientes no tratados previamente y dos en pacientes ya tratados, fueron presentados de manera conjunta. Un total de 972 pacientes fueron incluidos con una cifra de linfocitos CD4+ entre 100-500/mm³. En tres de estos estudios se comparó la combinación ZDV/3TC, con monoterapia con ZDV y en uno con la combinación ZDV/DDC. La media de seguimiento de cada estudio fue de aproximadamente un año. Los resultados muestran que la combinación de ZDV/3TC produce un mayor y más sostenido aumento de linfocitos CD4+ y mayor reducción en los niveles de viremia que en las ramas de ZDV o ZDV/DDC. Hubo un 49% menos de progresiones a episodios de las categorías B/C del CDC (1993) y un 65% de menor progresión a alcanzar por primera vez la categoría C en el grupo de ZDV/3TC, que en los grupos controles.

La combinación D4T/3TC en pacientes que nunca habían recibido tratamiento antirretrovírico produjo descenso de la carga vírica de 1,7 log₁₀, en los pacientes que previamente habían tomado D4T el descenso fue de 1,6 log₁₀ y en los que previamente habían tomado 3TC de 0,8 log₁₀. Los resultados del estudio CPCRA007, similar en su diseño a los conocidos ACTG 175 y Delta, pero realizado en pacientes con la enfermedad más avanzada, linfocitos CD4+ por debajo de 200/mm³, viene a confirmar los resultados obtenidos por éstos, obteniendo mayor eficacia las combinaciones de ZDV/DDI y ZDV/DDC, que la monoterapia con ZDV, sobre todo en los pacientes que no habían recibido tratamiento antirretrovírico previo.

Algunos trabajos hicieron referencia al tratamiento de la infección aguda. La combinación de ritonavir, ZDV y 3TC en 12 pacientes con infección aguda sintomática y con una viremia basal de 4,96 log₁₀, redujo a niveles indetectables (límite de detección 500 copias de ARN/ml) la carga vírica en ocho de diez pacientes a los tres meses de tratamiento y en todos de tres pacientes evaluados a los siete meses. Los linfocitos CD4+ ascendieron de 633/mm³ a 850/mm³ a los seis meses.

Otras combinaciones utilizadas durante la infección aguda con resultados superiores a los obtenidos con monoterapia de ZDV, fueron la asociación de ésta con DDI y una múltiple combinación de ZDV, DDI, DDC, IFN-alfa y 3TC utilizada en seis pacientes que hacía menos de seis meses que habían sido infectados por VIH.

Finalmente, mencionar la importancia que en el tratamiento antirretrovírico puede tener la transmisión de cepas de VIH resistentes a antirretrovíricos, con lo que el sujeto recientemente infectado, y tratado por primera vez, puede no responder a la terapia. Dos grupos españoles, el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y el Centro Nacional de Investigación Clínica del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), presentaron importantes trabajos en este sentido.