



# Beneficios y ventajas de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART). Otras alternativas

Miguel Antonio Alfonzo Díaz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Biólogo - Ph.D en Inmunología miguelacho1998@hotmail.com; alfonzmi@camelot.rect.ucv.ve.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

La terapia actual para la infección VIH denominada triterapia o HAART (highly active antiretroviral therapy) es la combinación de tres drogas antiretrovirales inhibidoras de dos enzimas virales. A pesar que este tratamiento ha influido significativamente sobre el cuadro clínico de los pacientes seropositivos, disminuyendo la tasa de mortalidad y morbilidad de la infección, sus efectos secundarios son de consideración y su alto costo es un grave problema para la economía de cualquier país, especialmente para los subdesarrollados, que desean financiar el tratamiento para sus ciudadanos infectados. Actualmente, diversos grupos de investigadores están buscando intensamente alternativas terapéuticas que disminuyan los costos y/o la toxicidad de HAART. Nosotros exponemos dos de esas alternativas: el uso de los antiretrovirales genéricos y la interrupción estructurada del tratamiento, las cuales pensamos que con el desarrollo de protocolos clínicos basados en la investigación básica podría ser una

alterantiva para la problemática de los pacientes venezolanos.

**PALABRAS CLAVE:** VIH, HAART, genéricos, antiretrovirales

BENEFITS AND ADVANTAGES OF THE HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART). OTHER ALTERNATIVES

## **SUMMARY**

The current therapy for the HIV infection denominated tritherapy or HAART is the combination of three inhibitive antiretroviral drugs of two viral enzymes. Although this treatment has influenced significantly the clinical of seropositive patients, diminishing the rate of mortality and morbidity of infection, their secondary effects are of consideration and its high cost is a serious problem for the economy of any country, specially for underdevelopeds, that wishes to finance the treatment for their infected citizens. At present, several groups of investigators are researching intensely therapeutic alternative for diminish the costs and/or toxicity of HAART. We expose two of those alternatives: the use of generic antiretroviral and structured interruption of treatment, which we thought that the development of clinical protocols based on basic investigation could be an alternative for the problematic one of the venezuelan patients.

**KEY WORDS:** HIV, HAART, generics, antiretroviral

## **INTRODUCCIÓN**

A partir del inicio de la década de los 80, específicamente en mayo de 1981, en los Estados Unidos, se comenzó a describir los primeros casos de S.I.D.A. (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) en hombres jóvenes homosexuales que presentaban neumonías por *Pneumocystis carinii* y Sarcoma de Kaposi. En esa época se determinó que este síndrome clínico estaba asociado a un déficit inmunológico profundo, del cual, la principal población celular afectada era las células CD4+ (Marriott y McMurchie, 1996) y que la presencia de poliadenopatías persistentes era uno de los síntomas que precedían a la aparición del SIDA. Todas estas observaciones orientaron a la búsqueda del agente responsable de este síndrome en su posible refugio: las células inmunológicas de los órganos linfoideos. De esta forma es identificado un retrovirus a partir de un nódulo linfático de un paciente que presentaba persistentes síndromes de linfoadenopatías, descrito en los trabajos pioneros de Barre-Sinoussi y col. (1983). Este retrovirus fue denominado inicialmente LAV o HTLV3 (Gallo y col., 1983) y en 1986, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, recomendó denominarlo como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Coffin y col., 1986).

Actualmente al SIDA se le considera una epidemia global, pues la expansión de esta enfermedad en el mundo ha tenido una alta tasa de transmisión, más de lo que se calculó inicialmente. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) ha infectado más de 57 millones de personas en el mundo y ha matado más de 22 millones desde el inicio de la epidemia hace dos décadas. Se ha estimado que 40 millones de personas son VIH+, donde alrededor del 1.1 % de la población infectada comprende entre la edad de 15 a 49 años. Más del 40 % son mujeres cuya edad media está entre los 15 a 24 años y además una gran parte de ellas no saben que están infectadas. La mayor parte de los casos en el mundo se encuentran en el sub-Sahara africano, donde el 7% de los adultos son infectados. En el caso de la región latinoamericana, las tasas de

VIH son mayores en el Caribe y Centroamérica que en otras áreas del territorio latinoamericano, aunque Brasil y Guayana están experimentando epidemias significativas (UNAIDS, 2003).

Asimismo, el impacto que el SIDA ha ocasionado en las naciones en desarrollo es asombroso, pues sus efectos han sido significativos para las economías de estos países, y sus consecuencias van a tener un potencial más alto en el futuro. Estos efectos son reflejados en la pérdida de productividad y ganancia, enfermedades y muertes en su población, y una reducción significativa en el recurso humano para el trabajo y la producción. Por ejemplo, en África del sur, se proyecta que la epidemia reducirá la tasa de desarrollo económico entre 1.0 a 0.3-0.4 anualmente, resultando en un producto interno bruto de 17% más bajo del que hubiese tenido sin la influencia de la epidemia del SIDA (NIH, 2003).

A partir de 1995-1996, se inició la aplicación de una terapia donde se utiliza un inhibidor de la proteasa viral en combinación con dos agentes inhibidores de la transcriptasa inversa viral, denominada Terapia Antirretroviral Altamente Activa (Highly Active Anti-retrovirale Therapy, HAART) o también denominada como triterapia, la cual se ha convertido en una de las normas recomendadas para el tratamiento de los individuos infectados por el VIH (Carpenter y col., 1998). Existen actualmente resultados sustanciales sobre el efecto de tales tratamientos sobre la carga viral, sobre el mejoramiento clínico y la sobrevida de los pacientes tratados (Palella y col., 1998). La triterapia ha mejorado espectacularmente la tasa de morbilidad (por una incidencia disminuida de infecciones oportunistas) y de mortalidad (Hammer y col., 1997). Estas ventajas están relacionadas a una suspensión del deterioro del sistema inmunológico por el virus y a un cierto grado de reconstitución inmunológica. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos hechos por los grupos de investigación y el uso de la triterapia, aún persisten grandes problemas sobre la compresión de la dinámica hospedador-virus, de la inmunopatología de la infección, de la reconstitución del sistema inmunológico ante la triterapia y de la erradicación de la infección. Asimismo, los costos para la detección, diagnóstico y tratamiento son considerables y el fuerte aumento de los mismos con el desarrollo de HAART, está ocasionando un serio impacto en la economía de los países, principalmente de aquellos en vías de desarrollo (Hanvelt y col., 1994; NIH, 2003).

## INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN VIH

El VIH pertenece a la familia de retrovirus, subfamilia lentivirus, y reconoce a la molécula CD4+ como el principal receptor en la superficie de la célula hospedadora (Dalgleish y col., 1984; Klatzmann y col, 1984a,b), en asociación con algunos co-receptores, como los receptores de quimiocinas (Dimitrov, 1997). Los principales co-receptores son el receptor CXCR4 de la  $\beta$ -quimiocina SDF-1 localizado en la superficie del linfocito T (Bleul y col., 1996; Oberlin y col., 1996), y el receptor CCR5 de las  $\beta$ -quimiocinas RANTES, MIP-1 $\alpha$  y el MIP-1 $\beta$ , el cual se encuentra en la superficie de los macrófagos y linfocitos T (Berger y col., 1999). En consecuencia, las células CD4+ y las células de la línea macrofágica son los blancos principales del virus.

La infección viral resulta en un profundo desorden en el sistema inmunológico que se caracteriza por la pérdida de las células T CD4+ de la circulación y de los tejidos linfoides durante el curso de la infección (Stein y col., 1992; Pantaleo y Fauci, 1996). Esta disminución progresiva de las células T CD4+ coincide con el aumento de la carga viral, lo cual puede ser un factor contribuyente al eventual colapso del sistema inmunológico y al consecuente desarrollo de infecciones

oportunistas, las cuales son la principal manifestación clínica de la infección VIH y el sine qua non del SIDA (Fauci, 1996; Graziosi y col., 1998).

Los tempranos eventos patogénicos involucrados en la transmisión del VIH y el establecimiento de la infección crónica, son el resultado de una serie compleja de mecanismos virológicos e inmunológicos que favorecen el reclutamiento de células blancos susceptibles a la infección del VIH (Cameron y col., 1996), la rápida expansión del virus en el sitio anatómico apropiado (Spira y col., 1996) y el desarrollo de múltiples mecanismos de escape del sistema inmunológico por parte del virus (Cameron y col., 1992).

Se han sugerido diferentes mecanismos que pueden ser responsables de la pérdida de las células T CD4+ en los pacientes infectados con VIH: i) la existencia de un intenso recambio de linfocitos T CD4+, caracterizado por una parte, por la eliminación masiva de células infectadas (mediante efectos citopatogénicos del virus) o no infectadas (por un efecto indirecto a través de la respuesta citotóxica de células CD8+ y muerte por apoptosis); y por otra parte, por la renovación masiva de células, que conduce al desgaste progresivo del sistema inmunológico del paciente, resultando en la aparición del SIDA (Ho y al, 1995 ; Wei y col., 1995). Sin embargo, resultados de Wolthers y col. (1996) son discordantes con esta hipótesis. ii) Otros trabajos sugieren que durante la infección con VIH hay una disfunción del timo que ocasiona la disminución del número de linfocitos T CD4+ y CD8+ co-expresando la molécula CD45RA (células vírgenes) en los pacientes (Autran y col., 1996; Hellerstein, 1997). Por otra parte, una activación crónica del sistema inmunológico de los pacientes debido a la presencia del virus, ha sido la base para sugerir la hipótesis del reclutamiento masivo de linfocitos T en los ganglios linfáticos, sitio de intensa activación de los linfocitos. Esto puede explicar la disminución de los linfocitos CD4+ T circulantes (Rosok y col., 1996 ; Zhang y col., 1998). Finalmente, el aumento de la destrucción de los linfocitos T CD4+ por diferentes mecanismos relacionados directa o indirectamente al VIH, parece contribuir de forma importante a la merma o desaparición de estas células (revisado por Badley, 2000). Además de la disminución numérica de los linfocitos T CD4+, las células existentes presentan alteraciones funcionales durante la infección viral, que se caracterizan por la pérdida de respuesta proliferativa ante la estimulación por antígenos o mitógenos y por un defecto de la producción de citocinas (Miedema, 1988; Clerici, 1989).

## LA TRITERAPIA

Los años 1995 y 1996 marcaron un viraje espectacular, tanto en el conocimiento como en la terapéutica de la infección por el VIH. El conocimiento profundo del ciclo de replicación del VIH ha permitido, a pesar de su complejidad, obtener numerosos blancos potenciales a los agentes terapéuticos. Este virus se replica constantemente a lo largo de la infección, lo que constituye a la vez su fuerza y su debilidad. Esta característica permitiría, teóricamente, la utilización de antivirales desde el inicio de la infección, situación que uno puede imaginar sobre unas infecciones latentes, excepto actuar directamente sobre los genomas virales. La consecuencia es que es posible elaborar unas aproximaciones clásicas utilizadas en la farmacología tomando en cuenta esta dualidad blanco-moléculas para meter a punto diversos antiretrovirales. Una dualidad que implica que unos fragmentos virales o celulares correctamente escogidos, con mecanismos de acción bien establecidos, pueden representar unos blancos particularmente interesantes de moléculas antiretrovirales. Así, la mayor parte de los medicamentos utilizados

para tratar la infección por el VIH son, a la hora actual, directamente orientados contra dos proteínas enzimáticas del VIH: la transcriptasa inversa (ver figura 1) y la proteasa (ver figura 2).

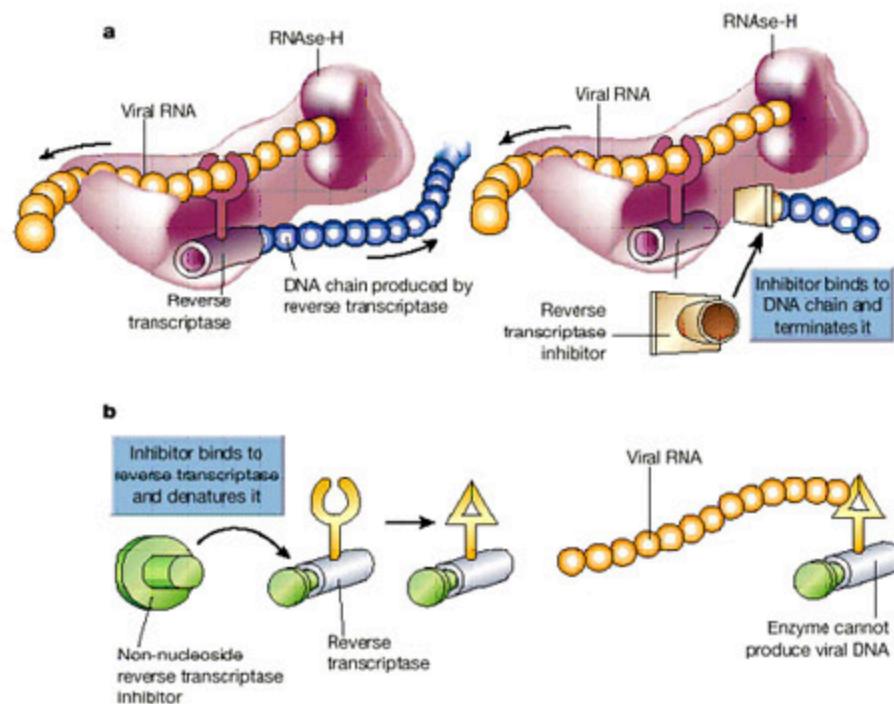


Figura 1

**Mecanismos de acción de los inhibidores análogos nucleósidos y los no nucleósidos de la transcriptasa inversa (49)**

- a) Los NRTIs son reconocidos por la transcriptasa inversa como sustratos de la polimerización y entran en competición con las bases naturales al sitio de unión de los dinucleótidos, bloqueando la polimerización porque ellos no poseen la extremidad 3'-OH necesaria para formar una unión covalente con el nucleótido siguiente.
- b) Los NNRTIs actúan sin ser transformados sobre el sitio alostérico de la transcriptasa, ellos modifican indirectamente la conformación del sitio activo y la hace incapaz de cumplir su función polimerásica.

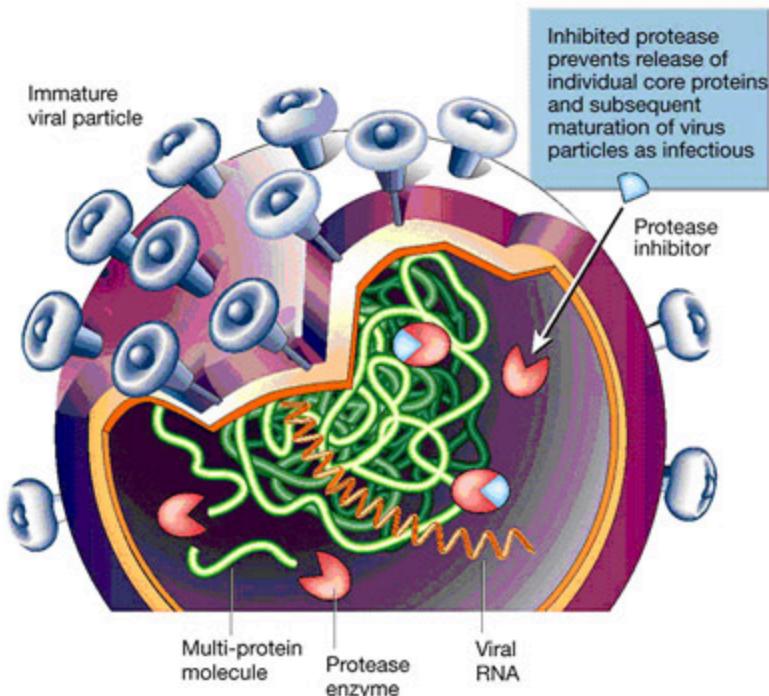


Figura 2

**Mecanismos de acción de los inhibidores de la proteasa (49)**

El inhibidor es específico a la enzima viral que presenta la función de ser una proteasa, la cual realiza la catálisis de la gp160 viral, convirtiéndola en dos fragmentos: la gp120 y la gp41.

Estos productos glicoproteínicos son esenciales para la maduración del virus y para el reconocimiento posterior del virus por parte de la célula.

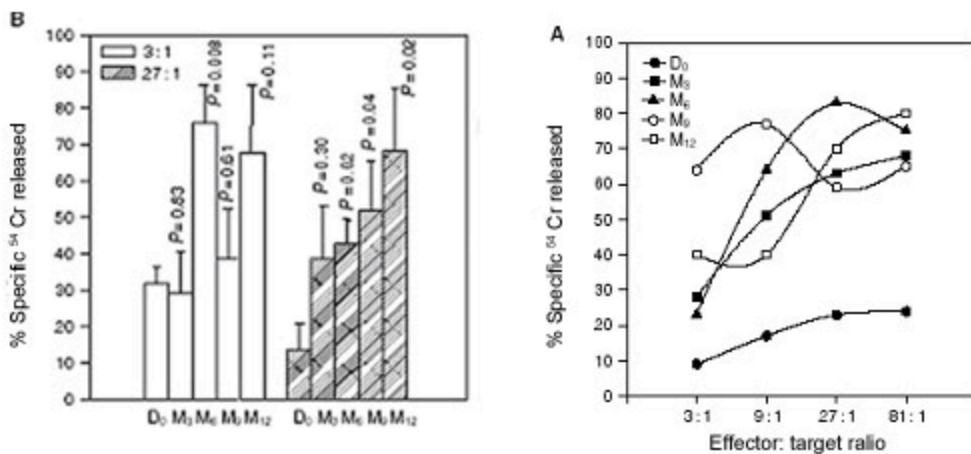
## BENEFICIOS CLÍNICOS

Los efectos antivirales más significativos han sido obtenidos por la inhibición de la transcriptasa inversa y más recientemente y de manera más intensa, por inhibidores específicos a la proteasa viral. Es en 1995, donde dos trabajos describen por vez primera los efectos profundamente beneficiosos de la triterapia sobre la viremia plasmática en pacientes infectados por el VIH (Ho y col., 1995; Wei y col., 1995). Estos artículos no solamente cambiaron el curso de la terapia para el SIDA sino que igualmente aportaron elementos críticos sobre la patogenia de la enfermedad. Hoy en día se conoce que los beneficios clínicos por la triterapia son inmensamente superiores a la doble terapia (Autran y col., 1997; Gulick y col., 1997; Hammer y col., 1997), y rápidamente reduce la morbilidad y la mortalidad relacionadas al VIH (Hogg y col., 1997; Palella y col., 1998).

Un elemento que es importante resaltar es que la reconstitución del sistema inmunológico en los individuos infectados por el VIH durante la historia natural de la infección (pacientes no tratados) es desconocida. Sin embargo, el advenimiento de la triterapia ha aportado el potencial de inactivar la replicación viral durante períodos prolongados y conceder la oportunidad de estudiar el potencial regenerador del sistema inmunológico de los pacientes infectados. El restablecimiento de este sistema es inversamente proporcional a la respuesta antiviral (Staszewski y col., 1999), a pesar que han sido descritos sujetos con respuesta antiviral e inmunológica discordantes (Kaufmann y col., 1998). Los efectos inmunológicos de la terapia antirretroviral observadas durante el tratamiento de la enfermedad, tanto en la fase aguda de la

infección (Carcelain y col., 1999; Rizzardi y col., 2000) como en la fase asintomática (Bucy y col., 1999 ; Sachsenberg y col., 1998; Tenner-Racz y col., 1998) son los siguientes:

- Un aumento de las células T CD4+ que se caracteriza por una primera elevación rápida de las células T memorias, seguida de un aumento más lento de células T memorias y vírgenes (Autran y col., 1997; Pakker y col., 1998). ii) Una reducción rápida y remarcable de la expresión en la superficie de las células T CD4+ y CD8+ de diversos marcadores de activación en paralelo al control de la replicación del virus. Esto ha sido demostrado en sangre periférica (Autran y col., 1997; Lederman y col., 1998; Rizzardi y col., 2000) y en los tejidos (Andersson y col., 1998; Bucy y col., 1999).
- Asimismo, ha sido observado una reducción de la expresión de Fas/FasL (moléculas celulares relacionadas con la apoptosis celular) en la superficie de las células y los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias TNF-? et IL-6 (Lederman y col., 1998; Sloand y col., 1999). Los dos fenómenos ayudan a reducir la tasa anormal de la muerte celular observada durante la infección y a reconstituir los niveles normales de las células en los compartimientos (Sloand y col., 1999).
- Por otra parte, se han observado mejorías cualitativas de la función de las células T (ver figura 3), incluso un aumento de las respuestas proliferativas in vitro de estas células a los mitógenos y a los antígenos específicos (Autran y col., 1997 ; Kilby y col., 1998 ; Komanduri y col., 1998) y a un aumento de la respuesta CTL para algunos virus oportunistas ( Alfonzo y col.; 2003) (ver figura 3).
- Las moléculas de la superficie celular relacionadas a la activación y a la función de las células T son normalizadas progresivamente. La molécula de co-activación CD28, la cual está sub-expresada durante la enfermedad, contribuyendo esto a la anergia de las células y a la sensibilidad a la apoptosis, se obtiene una plena expresión sobre las células CD4 después de la triterapia (Autran y col., 1997; Carcelain y col., 1999).
- La reducción de la activación inmunológica es igualmente asociada a la expresión disminuida de diversas moléculas de adherencia a la superficie celular (Bucy y col., 1999), lo cual contribuye al restablecimiento y a la circulación de las células.
- Al contrario, las respuestas de proliferación a los antígenos del VIH-1 muestran solamente una mejoría menor, donde la razón permanece desconocida (Plana y col., 1998). No obstante, el inicio muy temprano de la triterapia durante la infección primaria puede preservar algunas de las respuestas inmunológicas al virus (Rosenberg y col., 1997).



**Figura 3**  
**Actividad citotóxica de linfocitos T (CTL) específica para Cytomegalovirus (CMV) en pacientes recibiendo HAART durante un año (1)**

Células T CD+ específicas para CMV fueron obtenidas de células mononucleares de sangre periférica aisladas de 12 pacientes VIH+ las cuales fueron cultivadas por 15 días y estimuladas dos veces con fibroblastos autólogos infectados con CMV. 1 día antes del ensayo citotóxico. La actividad citolítica fue determinada midiendo la liberación de  $^{51}\text{Cr}$  a una relación de efector/blanco (E:T) de 3:1, 9:1, 27:1 y 81:1. Todos los experimentos fueron realizados en triplicado. A) Resultados citotóxicos típico de un paciente durante HAART. B) Resultados citotóxicos de todos los pacientes (12), relación de 3:1 y 27:1. Controles negativos fueron fibroblastos no infectados con CMV. Los experimentos fueron realizados en pacientes sin tratamiento (D0), 3 meses (M3), 6 meses (m6), 9 meses (M9) y 12 meses (m12) en triterapia. Los resultados son expresados como la media del porcentaje de la lisis específica y las barras representan el error estándar de la media. Las diferencias

## PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA TRITERAPIA

A pesar de los numerosos beneficios clínicos que se obtienen con el uso de la triterapia en las personas VIH+, se han identificado serios problemas relativos al tratamiento: La débil reconstitución de la respuesta específica al VIH en muchos casos, la frecuente resistencia a las drogas obtenida por mutaciones del virus, el descubrimiento que las células T CD4+ pueden constituir un reservorio para el VIH, del cual se requiere un tratamiento de larga duración. Asimismo, así como muchas drogas activas, los antiretrovirales pueden inducir efectos secundarios tales como modificaciones de dominios distintos de las membranas, causando alteraciones que interfieren sobre la cascada de señalización que tienen como blanco a genes específicos, cambiando así su transcripción (Vigh y col., 1998). La triterapia por largo tiempo induce la dislipidemia, resistencia a la insulina, diabetes y trigliceridemia (Vigouroux y col., 1999). Además, la acumulación de grasa a nivel central y periférico, denominada bajo el nombre de lipodistrofia, complica la terapia anti-VIH.

Por otra parte, la pandemia de HIV/SIDA ha afectado la economía, la fuerza de trabajo, los trabajadores individuales y sus familias profundamente, los gastos de cuidado de salud, el costo de labor y economías e inversiones (World Bank, 1997; USAID, 1999a; USAID, 1999b; Int. Labour Org, 2000). El SIDA es la segunda causa principal de muerte entre los adultos en los países en vías de desarrollo. Se proyecta que el VIH será responsable de casi el 40% de todas las muertes de las enfermedades infecciosas para el 2020 (World Bank, 1999). El SIDA también tiene consecuencias costosas, sobre todo para los pobres, porque afecta a las personas durante sus

años más productivos, tiene las consecuencias negativas para el rendimiento del trabajador, ingreso familiar, y los réditos nacionales (World Bank, 1997; World Bank, 1999). Como la pandemia evoluciona, ensancha el hueco entre los recursos disponibles y las necesidades para el cuidado.

Otro de los graves problemas relacionados con el VIH/SIDA, consiste en la falta de acceso a medicamentos efectivos en los países en vías de desarrollo, donde un 95% de las personas infectadas viven en estos países, constituyendo un importante problema de salud pública. En los países donde la epidemia del VIH está causando mayores estragos, actualmente la esperanza de vida es 10 años inferior a la que tenían al principio de la epidemia, y se espera que la mortalidad infantil se incremente más del doble en los próximos años (UNAIDS, 2000). El precio de estos medicamentos es tan elevado que sólo los pacientes con SIDA de los países industrializados pueden ser tratados y en algunos países no industrializados, tales como Venezuela. El tratamiento anual cuesta entre los 10.000 \$ y los 15.000\$, mientras que el PIB per. cápita en los países en vías de desarrollo oscila entre los 140\$ y los 6.190\$ (PNUD, 2000). Asimismo, se ha podido observar cómo el costo global de cuidado en los países industrializados ha aumentado firmemente debido al elevado número de casos de SIDA, el tiempo de supervivencia más largo, y ha aumentado el uso de terapias caras.

El costo estimado de proporcionar el tratamiento de VIH y el cuidado ejemplifica el impacto en los presupuestos de salud en el mundo en vías de desarrollo (World Bank, 1997). Por ejemplo, el tratamiento costaba en Tanzania, en el año 1991, aproximadamente el 50% (US\$ 26 millones) del presupuesto de salud del país. Para el 2015, el costo total para el tratamiento de VIH/SIDA y su cuidado, podría localizarse en US\$ 155 millones. Se espera que el costo global estimado de cuidado de VIH/SIDA y tratamiento abarque más de una tercera parte del presupuesto en salud del gobierno de Etiopía, más de la mitad en Kenya (para el 2005) y casi dos tercios en Zimbabwe (UNAIDS, 1999; USAID, 1999). Incluso los países con el predominio de VIH relativamente bajo, los costos de cuidado de salud experimentarán significativamente aumentos debido al VIH/SIDA. A pesar de los programas de donaciones, de las promesas de precios diferenciales, de los acuerdos internacionales y de las denominadas iniciativas públicas - privadas, las naciones más pobres continúan sufriendo de la falta de acceso a medicamentos.

En el caso de Venezuela, la inversión del Estado venezolano en las políticas para hacer frente al VIH/SIDA aumentaron significativamente en los últimos años, pasando de 200 millones de bolívares - unos trescientos mil dólares aproximadamente - en 1998, a 32 mil millones de bolívares - aproximadamente 45 millones de dólares - en el año 2001 (Urbaneja, 2001). Sin embargo, cada día se está agudizando el problema ante el aumento de pacientes que requieren las drogas antiretrovirales, y donde la delicada situación económica del país, va traer a mediano plazo que el Estado, el cual actualmente está aportando gratuitamente las drogas antiretrovirales a los pacientes infectados por el VIH, no tenga capacidad para seguir haciéndolo.

## POSIBLES ALTERNATIVAS

### La utilización de los genéricos

Toda esta dramática situación del alto costo de los medicamentos para aplicar HAART en los pacientes ha conducido a la utilización de estrategias alternas por algunos de los países más afectados por esta epidemia, como por ejemplo el uso de genéricos para el tratamiento antiviral de los pacientes infectados en países como Sudáfrica, Brasil, India y Cuba, los cuales han

desarrollado la tecnología y la mano de obra especializada para montar la infraestructura necesaria para la producción de estas drogas. Uno de los ejemplos más sorprendente de lo que es posible lograr con el uso de los genéricos viene de Brasil. Los antiretrovirales producidos localmente se venden a una fracción de su precio global. Un genérico de la zidovudina es 14 veces más barato en Brasil que en Estados Unidos (Pérez-Casas y col., 2000; Sam, 2001). Esto ha permitido que el Estado brasileño haya ahorrado enormes cantidades de divisas. Por ejemplo: en Brasil, el costo total de la triterapia es de aproximadamente 192\$ mientras que en Tailandia, donde no pueden conseguirse ninguno de estos genéricos, el costo total es de 348\$ (1.8 veces más caro). En otras palabras, al sistema de sanidad pública brasileño le cuesta lo mismo tratar a 1.000 personas con VIH/SIDA que al gobierno tailandés tratar a 552 (excluyendo el costo de diagnóstico y otros gastos) (Pérez-Casas y col., 2000). La disponibilidad de medicamentos más baratos permitió el gobierno brasileño proporcionar antiretrovirales a más de 80.000 personas hacia finales de 1999, lo que resultó en un descenso de más del 50% de la mortalidad relacionada con el SIDA entre 1996 y 1999 (Datos no publicados del Departamento de salud de Brasil), resultado muy importante donde en 1997 habían 580.000 personas viviendo con VIH/SIDA (PNUD, 2000). Esto significó un ahorro de 472 millones de dólares en gastos de hospitalización y tratamiento para las infecciones oportunistas para un país con medianos ingresos (Pérez-Casas, 2000). Los estudios de precios han mostrado inequívocamente que la competencia de los genéricos es la forma más efectiva para asegurar una reducción permanente de precios. Mundialmente, esta tendencia es ilustrada con el típico cóctel de tres medicamentos antiretrovirales: zidovudina, lamivudina, nevirapina. Antes que una compañía farmacéutica de genéricos en la India anunciara sus precios reducidos, esta combinación de medicamentos costaba hasta US\$ 10 mil por año. Poco después de anunciada la reducción del precio de los medicamentos, las compañías farmacéuticas multinacionales disminuyeron los suyos. Cuando otras compañías de genéricos anunciaron montos aún más bajos, la industria respondió disminuyendo sus precios todavía más. Como en toda situación de mercado, la introducción de la competencia lleva a bajar los precios de una forma sostenible, al margen de otras condiciones.

Unos de los problemas planteados (por las industrias farmacéuticas principalmente) del uso de los genéricos es que los parámetros mínimos de bioseguridad no son garantizados por sus industrias productoras. Además, se ha discutido mucho sobre la sobreestimación de la efectividad clínica de estos genéricos. Lo cierto es que se requiere de grupos de investigación concentrados en el estudio de esta problemática, investigando la cinética farmacológica de estos genéricos en los pacientes VIH+ y sus efectos sobre los parámetros inmunológicos y virológicos de los mismos, tal como lo hicieron las grandes compañías farmacéuticas a finales de la década de los ochenta con el AZT y los inicios de la década de los 90 con la biterapia y triterapia, siempre aplicada directamente en los pacientes, sin pasar por todas las fases reglamentarias para producir un nuevo medicamento debido a la situación dramática que se estaba viviendo en esos años con esta infección.

**Otra estrategia terapéutica antiretroviral : la interrupción estructurada del tratamiento (IET)**

Otra estrategia relativamente recién propuesta y que puede ser una alternativa real para los pacientes es la interrupción programada del tratamiento (IPT), la cual implica ciclos repetitivos de la interrupción de la triterapia (Ortiz y col., 1999). Dos estrategias potenciales podrían ser seguidas con la IPT-HAART: el ciclo HAART según un tratamiento fijo de interrupción o de retomar las drogas después que reaparece el virus en el plasma. La motivación inicial comenzó por la descripción de un paciente quien se le controló la replicación viral inmediatamente

después de dos ciclos de interrupción/reaplicación de la triterapia (Lisziewicz y col., 1999). Este control aparentemente estaba asociado a fuertes respuestas de CTL y de células T CD4+, sugiriendo que la terapia precoz sola o la terapia precoz seguida de breves exposiciones al virus hayan aumentado la inmunidad funcional y haya tenido como consecuencia una capacidad sostenida de controlar la viremia. Otros casos anecdóticos pronto fueron seguidos (Ortiz y col., 1999), sugiriendo que la terapia precoz e intermitente había conducido a una variación del equilibrio virus/hospedador favoreciendo el sistema inmunológico.

Existen tres razones mutuamente exclusivas de aplicar la IPT:

- La primera consiste en reducir la exposición de los pacientes a los medicamentos, disminuyendo así la toxicidad y los grandes costos del tratamiento (Dybul y col., 2001).
- La segunda es de permitir la repoblación viral con un virus de tipo salvaje, sensible a las drogas después de la caída viral bajo la terapia (Miller y col., 2000).
- La tercera es de auto-inmunizar los pacientes contra antígenos virales a través del aumento de la carga viral, esperando un control consecuente de la replicación viral sin la utilización de las drogas.

La idea de emplear la IPT para aumentar la respuesta inmunológica fue convincente en los primeros tiempos: HAART podría favorecer la producción de nuevas células vírgenes, y la interrupción pasajera del tratamiento podría permitirle a estas células su participación en el ataque inmunológico contra el VIH. Los orígenes de esta aproximación terapéutica son basados sobre dos observaciones cruciales. Primero, el tratamiento con HAART tiene como consecuencia la producción progresiva de nuevas células vírgenes (Autran y col., 1997), y en segundo lugar, el tratamiento precoz con HAART durante la fase aguda de la infección puede aumentar las respuestas inmunológicas específicas al virus (Rosenberg y col., 1997). Los estudios de la infección aguda probaron que el tratamiento precoz está asociado a respuestas fuertes de células T CD4+ pero a respuestas CTL relativamente débiles, indicando que la exposición repetida al virus sería necesario para aumentar y ampliar el componente CTL (Altfeld y Rosenberg, 2000).

Sin embargo, el restablecimiento espontáneo de la inmunidad específica al VIH es un evento poco frecuente en las personas tratadas con HAART durante la fase crónica de la infección (Autran y col., 1997; Lederman y col., 1998; Rinaldo y col., 1999). Así la esperanza de un aumento de la inmunidad funcional durante la infección crónica será más débil que durante la infección aguda. Los datos recientes sobre la infección crónica indican que, en efecto, éste es el caso. Diversos estudios evaluaron los resultados clínicos, inmunológicos y virológicos siguiendo una interrupción simple del tratamiento en los individuos tratados con HAART durante la infección crónica (Miller y col., 2000). En la mayor parte de los pacientes, los niveles virales inmediatamente después de la interrupción del tratamiento se acercaron a los niveles del pretratamiento (Neumann y col., 1999). Un estudio reciente (Dybul y col., 2001), mostró que un tratamiento con dos ciclos intermitentes de interrupción al curso de la infección crónica mantiene una supresión de la viremia plasmática así como la replicación del VIH a nivel de los reservorios del virus, con un preservado número de células T CD4+.

A pesar que todos estos datos son esperanzadores y mucho más significativos estadísticamente, comparados a los controles no tratados durante la infección aguda (Rosenberg y col., 2000), estos no permiten saber si una verdadera ventaja clínica está conferida y tampoco indican si este control viral es durable. Por otra parte, las ventajas de la IPT sólo en términos de aumento de la

inmunidad son susceptibles de ser marginales durante la infección crónica. Además, una estrategia de IPT induce un riesgo potencial al nivel del sistema inmunológico. Los principales riesgos implican la pérdida de las células T CD4+ anti-VIH y la aparición de mutaciones del virus contra el tratamiento reiniciado (para revisión, ver Youle, 2000). Sin embargo, ninguno de estos problemas ha sido observado en los casos donde el tratamiento ha sido reiniciado después de una interrupción (con carga viral plasmática baja durante el periodo de interrupción), y la mayor parte de los trabajos presentan resultados favorables de la interrupción del tratamiento (Rosenberg y col., 2000; Bonhoeffer y col., 2000).

## CONCLUSIONES

Ante la actual problemática que presentan tanto los pacientes seropositivos al VIH para ser tratados con la triterapia gratuitamente, así como los Estados de los países no industriales, a los cuales les es más difícil conseguir el financiamiento del tratamiento para garantizar el derecho de la salud de sus ciudadanos, se requiere de urgentes y racionales medidas destinadas a solventar la situación. De allí la importancia del trabajo unificador y multidisciplinario de los diversos grupos de investigadores y clínicos para conseguir alternativas viables y en un tiempo relativamente corto.

El uso de genéricos antiretrovirales, donde estudios farmacológicos y clínicos sean garantía tanto para los pacientes tratados como para la inversión del Estado, puede ser una de las posibles alternativas. Asimismo, la interrupción programada del tratamiento puede ser otra posibilidad, donde los beneficios clínicos son muy similares a los del tratamiento continuo pero con las ventajas de tener un menor costo y una menor exposición a los efectos tóxicos de las drogas antiretrovirales.

Sin embargo, ambas propuestas deben estar fundamentadas en el seguimiento clínico de protocolos bien establecidos, basados a su vez, en la investigación clínica y básica de nuestros grupos de investigadores/médicos y con el apoyo del Estado y de todos los protagonistas de este drama, es decir, pacientes, ONG, industrias privadas y universidades, garantizando de esta manera un manejo mejor y racional del problema.

## REFERENCIAS

1. Alfonzo M, Blanc D, Troadec C, Eliaszwicz M, Gonzalez G, Scott-Algara D.(2003) Partial restoration of cytokine profile despite reconstitution of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in human immunodeficiency virus-infected patients during highly active antiretroviral treatment. Scand J Immunol. Apr;57(4):375-83.
2. Altfeld, M., and Rosenberg, E. S. (2000). The role of CD4(+) T helper cells in the cytotoxic T lymphocyte response to HIV-1. Curr Opin Immunol 12(4), 375-80
3. Andersson, J., T. E. Fehniger, B. K. Patterson, J. Pottage, M. Agnoli, P. Jones, H. Behbahani, and A. Landay (1998). Early reduction of immune activation in lymphoid tissue following highly active HIV therapy Aids. 12:F123-9.
4. Autran, B., Carcelain, G., Li, T. S., Blanc, C., Mathez, D., Tubiana, R., Katlama, C., Debre, P., and Leibowitch, J. (1997). Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell

- homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 277(5322), 112-6.
- 5. Badley, A. D., Pilon, A. A., Landay, A., and Lynch, D. H. (2000). Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis. *Blood* 96(9), 2951-64.
  - 6. Barre-Sinoussi, F.; Chermann, J.C.; Rey, F.; Nugeyre, M.T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dauguet, C.; Axler-Blin, C.; Vezinet-Brun, F.; Rouzioux , C.; Rozenbaum, W.; Montagnier, L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220 : 868-871
  - 7. Berger, E.A.; Murphy, P.M.; Farber, J.M. (1999). Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol*. 17:657-700.
  - 8. Bleul, C.C.; Fuhlbrigge, R.C.; Casasnovas, J.M.; Aiuti, A. and Springer, T.A. (1996) A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J. Exp. Med.* 84(3):1101-9
  - 9. Bonhoeffer, S.; Rembiszewski, M.; Ortiz, G. M. and Nixon, D. F. (2000). Risks and benefits of structured antiretroviral drug therapy interruptions in HIV-1 infection. *Aids* 14(15), 2313-22.
  - 10. Bucy, R. P., R. D. Hockett, C. A. Derdeyn, M. S. Saag, K. Squires, M. Sillers, R. T. Mitsuyasu, and J. M. Kilby (1999). Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues *J Clin Invest*. 103:1391-8
  - 11. Cameron, P. U., Freudenthal, P. S., Barker, J. M., Gezelter, S., Inaba, K., and Steiman, R. M. (1992). Dendritic cells exposed to human immunodeficiency virus type-1 transmit a vigorous cytopathic infection to CD4+ T cells. *Science* 257(5068), 383-7.
  - 12. Cameron, P. U., Lowe, M. G., Sotzik, F., Coughlan, A. F., Crowe, S. M., and Shortman, K. (1996). the interaction of macrophage and non-macrophage tropic isolates of hiv- 1 with thymic and tonsillar dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 183(4), 1851-6.
  - 13. Carcelain, G., C. Blanc, J. Leibowitch, P. Mariot, D. Mathez, V. Schneider, A. G. Saimot, F. Damond, F. Simon, P. Debre, B. Autran, and P. M. Girard (1999). T cell changes after combined nucleoside analogue therapy in HIV primary infection *Aids*. 13:1077-81.
  - 14. Carpenter, C. C., M. A. Fischl, S. M. Hammer, M. S. Hirsch, D. M. Jacobsen, D. A. Katzenstein, J. S. Montaner, D. D. Richman, M. S. Saag, R. T. Schooley, M. A. Thompson, S. Vella, P. G. Yeni, and P. A. Volberding (1998). Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel *Jama*. 280:78-86.
  - 15. Clerici, M., Stocks, N. I., Zajac, R. A., Boswell, R. N., Lucey, D. R., Via, C. S., and Shearer, G. M. (1989). Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest* 84(6), 1892-9.
  - 16. Coffin, J.; Haase, A.; Levy, J.A.; Montagnier, L.; Oroszlan, S.; Teich, N.; Temin, H.; Toyoshima, K.; Varmus, H.; Vogt P. and Weiss, R. Human immunodeficiency viruses. (1986). *Science*. 232(4751):697.
  - 17. Dalgleish, A.G.; Beverley, P.C.; Clapman, P.R.; Crawford, D.H.; Greaves, M.F.; Weiss, R.A. (1984). The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*. 312: 763-767.
  - 18. Dimitrov DS. (1997). How do viruses enter cells? The HIV coreceptors teach us a lesson of complexity. *Cell*. 91(6):721-30.
  - 19. Dybul, M., Chun, T. W., Yoder, C., Hidalgo, B., Belson, M., Hertogs, K., Larder, B., Dewar, R. L., Fox, C. H., Hallahan, C. W., Justement, J. S., Migueles, S. A., Metcalf, J. A., Davey, R. T., Daucher, M., Pandya, P., Baseler, M., Ward, D. J., and Fauci, A. S. (2001). Short-cycle structured intermittent treatment of chronic HIV infection with highly active antiretroviral

- therapy: effects on virologic, immunologic, and toxicity parameters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(26), 15161-6
20. Fauci, A.S. (1996). Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature*. 384(6609):529-534.
21. Gallo, R.C. ; Sarin, P.S. ; Gelmann, E.P. ; Robert-Guroff, M. ; Richardson, E.; Kalyanaraman, V.S.; Mann, D.; Sidhu, G.D.; Sthal, R.E.; Zoila-Pazner, S.; Leibowitch, J. and Popovic, M. (1983). Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 220: 865-867.
22. Graziosi, C.; Soudeyns, H.; Rizzardi, G.P.; Bart, P.A.; Chapuis, A.; Pantaleo, G. (1998). Immunopathogenesis of HIV infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 14:S135-S142.
23. Gulick, R. M., J. W. Mellors, D. Havlir, J. J. Eron, C. Gonzalez, D. McMahon, D. D. Richman, F. T. Valentine, L. Jonas, A. Meibohm, E. A. Emini, and J. A. Chodakewitz (1997). Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy *N Engl J Med*. 337:734-9.
24. Hammer, S. M., K. E. Squires, M. D. Hughes, J. M. Grimes, L. M. Demeter, J. S. Currier, J. J. Eron, Jr., J. E. Feinberg, H. H. Balfour, Jr., L. R. Deyton, J. A. Chodakewitz, and M. A. Fischl (1997). A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team N Engl J Med*. 337:725-33
25. Hanveld RA, Ruedy NS, Hogg RS, Strachdee S, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, Schechter MT. (1994). Indirect costs of HIV/AIDS mortality in Canada. *AIDS*. 8:F7-F11.
26. Hellerstein, M. K., and McCune, J. M. (1997). T cell turnover in HIV-1 disease. *Immunity* 7(5), 583-9.
27. Ho, D.D.; Neumann, A.U.; Perelson, A.S.; Chen, W.; Leonard, J.M.; Markowitz, M.(1995). Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 373(6510):123-6
28. Hogg, R. S., M. V. O'Shaughnessy, N. Gataric, B. Yip, K. Craib, M. T. Schechter, and J. S. Montaner (1997). Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals *Lancet*. 349:1294.
29. International Labour Organization. 2000. HIV/AIDS: a threat to decent work, productivity and development. International Labour Organization, Geneva, Switzerland.
30. Kaufmann, D., G. Pantaleo, P. Sudre, and A. Telenti (1998). CD4-cell count in HIV-1-infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Swiss HIV Cohort Study Lancet*. 351:723-4.
31. Kilby, J. M., S. Hopkins, T. M. Venetta, B. DiMassimo, G. A. Cloud, J. Y. Lee, L. Alldredge, E. Hunter, D. Lambert, D. Bolognesi, T. Matthews, M. R. Johnson, M. A. Nowak, G. M. Shaw, and M. S. Saag (1998). Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry *Nat Med*. 4:1302-7.
32. Klatzmann, D.; Barre-Sinoussi, F.; Nugeyre, MT.; Danquet, C.; Vilmer, E.; Griscelli, C.; Brun-Veziret, F.; Rouzioux, C.; Gluckman, J.C. and Chermann, J.C. (1984a). Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science*. 225(4657):59-63.
33. Klatzmann, D.; Champagne, E.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Guetard, D.; Hercend, T.; Gluckman, J.C. and Montagnier, L. (1984b). T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature*. 312(5996):767-8.
34. Komanduri, K. V., Feinberg, J., Hutchins, R. K., Frame, R. D., Schmidt, D. K., Viswanathan, M. N., Lalezari, J. P., and McCune, J. M. (2001). Loss of cytomegalovirus-specific CD4+ T cell

- responses in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with high CD4+ T cell counts and recurrent retinitis. *J Infect Dis* 183(8), 1285-9.
35. Lederman, M. M. 2001. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies *Aids*. 15 Suppl 2:S11-5.
36. Lisziewicz, J., Rosenberg, E., Lieberman, J., Jessen, H., Lopalco, L., Siliciano, R., Walker, B., and Lori, F. (1999). Control of HIV despite the discontinuation of antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 340(21), 1683-4.
37. Marriott, D. & McMurchie, M. (1996). Managing HIV. Part 2: Phases of disease. 2.4 HIV and advanced immune deficiency. *Med. J. Aust.* 164(2): 111-2
38. Miedema, F., Petit, A. J., Terpstra, F. G., Schattenkerk, J. K., de Wolf, F., Al, B. J., Roos, M., Lange, J. M., Danner, S. A., Goudsmit, J., and et al. (1988). Immunological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)- infected asymptomatic homosexual men. HIV affects the immune system before CD4+ T helper cell depletion occurs. *J Clin Invest* 82(6), 1908-14.
39. Miller, V., Sabin, C., Hertogs, K., Bloor, S., Martinez-Picado, J., D'Aquila, R., Larder, B., Lutz, T., Gute, P., Weidmann, E., Rabenau, H., Phillips, A., and Staszewski, S. (2000). Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV- 1 infected patients with treatment failure. *Aids* 14(18), 2857-67.
40. Neumann, A. U., Tubiana, R., Calvez, V., Robert, C., Li, T. S., Agut, H., Autran, B., and Katlama, C. (1999). HIV-1 rebound during interruption of highly active antiretroviral therapy has no deleterious effect on reinitiated treatment. *Comet Study Group. Aids* 13(6), 677-83.
41. NIH. Plan del año fiscal 2003 de los NIH para investigaciones relacionadas con el VIH. (2003). 1-40
42. Oberlin, E.; Amara, A.; Bachelerie, F.; Bessia, C.; Virelizier, J.L.; Arenzana-Seisdedos, F.; Schwartz, O.; Heard, J.M.; Clark-Lewis, I.; Legler, D.F.; Loetscher, M.; Baggiolini, M. and Pantaleo, G.; Fauci, A.S. (1996). Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu. Rev. Microbiol.* 50:825-854.
43. Ortiz, G. M., Nixon, D. F., Trkola, A., Binley, J., Jin, X., Bonhoeffer, S., Kuebler, P. J., Donahoe, S. M., Demoitie, M. A., Kakimoto, W. M., Ketas, T., Clas, B., Heymann, J. J., Zhang, L., Cao, Y., Hurley, A., Moore, J. P., Ho, D. D., and Markowitz, M. (1999). HIV-1-specific immune responses in subjects who temporarily contain virus replication after discontinuation of highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 104(6), R13-8.
44. Pakker, N. G., D. W. Notermans, R. J. de Boer, M. T. Roos, F. de Wolf, A. Hill, J. M. Leonard, S. A. Danner, F. Miedema, and P. T. Schellekens (1998). Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation *Nat Med.* 4:208-14.
45. Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, A. C. Moorman, M. O. Loveless, J. Fuhrer, G. A. Satten, D. J. Aschman, and S. D. Holmberg (1998). Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators *N Engl J Med.* 338:853-60.
46. Pantaleo, G., and Fauci, A. S. (1996). Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol* 50, 825-54.
47. Pérez-Casas, C.; Verman, D.; Chirac, P.; Kasper, T.; Pécul, B.; Vicenzi, I., Von Schoen, T. Proyecto de acceso a medicamentos esenciales. Médicos sin fronteras. 2000.
48. Pérez-Casas, C.; Verman, D.; Chirac, P.; Kasper, T.; Pécul, B.; Vicenzi, I., Von Schoen, T(2000). Proyecto de acceso a medicamentos esenciales. Médicos sin fronteras.

49. Plana, M., Garcia, F., Gallart, T., Miro, J. M., and Gatell, J. M. (1998). Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet* 352(9135), 1194-5.
50. PNUD. Informe sobre el Desarrollo Humano en el año 2000: Derechos Humanos y Desarrollo Humano. (2000).
51. Richman, D. D. (2001). HIV Chemotherapy. *Nature*. 410 (6831): 995-2001.
52. Rinaldo, C. R., Jr., Liebmann, J. M., Huang, X. L., Fan, Z., Al-Shboul, Q., McMahon, D. K., Day, R. D., Riddler, S. A., and Mellors, J. W. (1999). Prolonged suppression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) viremia in persons with advanced disease results in enhancement of CD4 T cell reactivity to microbial antigens but not to HIV-1 antigens. *J Infect Dis* 179(2), 329-36.
53. Rizzardi, G. P., G. Tambussi, P. A. Bart, A. G. Chapuis, A. Lazzarin, and G. Pantaleo 2000. Virological and immunological responses to HAART in asymptomatic therapy-naive HIV-1-infected subjects according to CD4 cell count *Aids*. 14:2257-63.
54. Rosok, B. I., Bostad, L., Voltersvik, P., Bjerknes, R., Olofsson, J., Asjo, B., and Brinchmann, J. E. (1996). Reduced CD4 cell counts in blood do not reflect CD4 cell depletion in tonsillar tissue in asymptomatic HIV-1 infection. *Aids* 10(10), F35-8.
55. Rosenberg, E. S., M. Altfeld, S. H. Poon, M. N. Phillips, B. M. Wilkes, R. L. Eldridge, G. K. Robbins, R. T. D'Aquila, P. J. Goulder, and B. D. Walker 2000. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection *Nature*. 407:523-6.
56. Rosenberg, E. S., Billingsley, J. M., Caliendo, A. M., Boswell, S. L., Sax, P. E., Kalams, S. A., and Walker, B. D. (1997). Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 278(5342), 1447-50.
57. Sachsenberg, N., A. S. Perelson, S. Yerly, G. A. Schockmel, D. Leduc, B. Hirschel, and L. Perrin 1998. Turnover of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection as measured by Ki-67 antigen *J Exp Med*. 187:1295-303.
58. Sam, B. ONUSIDA., citado en OMS-Health and Technology Pharmaceuticals, Estrategia Revisada de Medicamentos, 2001.
59. Sloand, E. M., P. N. Kumar, S. Kim, A. Chaudhuri, F. F. Weichold, and N. S. Young 1999. Human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor modulates activation of peripheral blood CD4(+) T cells and decreases their susceptibility to apoptosis in vitro and in vivo *Blood*. 94:1021-7.
60. Spira, A. I., Marx, P. A., Patterson, B. K., Mahoney, J., Koup, R. A., Wolinsky, S. M., and Ho, D. D. (1996). Cellular targets of infection and route of viral dissemination after an intravaginal inoculation of simian immunodeficiency virus into rhesus macaques. *J Exp Med* 183(1), 215-25.
61. Staszewski, S., V. Miller, C. Sabin, C. Schlecht, P. Gute, S. Stamm, T. Leder, A. Berger, E. Weidemann, A. Hill, and A. Phillips 1999. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy *Aids*. 13:951-6
62. Stein, D.S.; Korvick, J.A.; Vermund, S.H. (1992). CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J. Infect. Dis.* 165(2):352-363.
63. Tenner-Racz, K., H. J. Stellbrink, J. van Lunzen, C. Schneider, J. P. Jacobs, B. Raschdorff, G. Grosschupff, R. M. Steinman, and P. Racz 1998. The unenlarged lymph nodes of HIV-1-infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication

- and CD4 T cell proliferation. The impact of highly active antiretroviral therapy J Exp Med. 187:949-59.
64. UNAIDS (1999). AIDS epidemic update: December 1999. UNAIDS, Geneva, Switzerland.
  65. UNAIDS. (2000). Report on the global HIV-AIDS epidemic
  66. UNAIDS. (2003). Report on the global HIV-AIDS epidemic
  67. Urbaneja, María. Ponencia ante el 26º período extraordinario de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas dedicado a la revisión del VIH/SIDA en todos sus aspectos. (2001). New York, E.E.U.U.
  68. USAID. (1999a). HIV/AIDS briefs: the economic impact of AIDS. USAID, Washington, D.C.
  69. USAID. (1999b). The economic impact of AIDS in Africa. USAID, Washington, D.C.
  70. Youle, M. (2000). Is interruption of HIV therapy always harmful? J Antimicrob Chemother 45(2), 137-8.
  71. Wei, X.; Ghosh, S.K.; Taylor, M.E.; Johnson, V.A.; Emini, E.A.; Deutsch, P.; Lifson, J.D.; Bonhoeffer, S.; Nowak , M.A.; Hahn, B.H. ( 1995). Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 373(6510):117-22.
  72. Wolthers, K. C., Schuitemaker, H., and Miedema, F. (1998). Rapid CD4+ T-cell turnover in HIV-1 infection: a paradigm revisited. Immunol Today 19(1), 44-8.
  73. World Bank. (1993). World development report 1993: investing in health. Oxford Press, New York, N.Y.
  74. World Bank. (1997). Confronting AIDS: public priorities in a global epidemic. World Bank, New York, N.Y.
  75. World Bank. (1993). Investing in HIV/AIDS. World Bank, Washington, D.C.
  76. Vigh, L.; Maresca, B.; Harwood, J. L. (1998) Does the membrane's physical state control the expression of heat shock and other genes? Trends Biochem Sci. 23(10), 369-74
  77. Vigouroux, C.; Gharakhanian, S.; Salhi, Y.; Nguyen, T. H.; Chevenne, D.; Copeau, J. and Rozenbaum, W. (1999). Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). Diabetes Metab 25 (3), 225-232.
  78. Zhang, Z. Q., Notermans, D. W., Sedgewick, G., Cavert, W., Wietgrefe, S., Zupancic, M., Gebhard, K., Henry, K., Boies, L., Chen, Z., Jenkins, M., Mills, R., McDade, H., Goodwin, C., Schuwirth, C. M., Danner, S. A., and Haase, A. T. (1998). Kinetics of CD4+ T cell repopulation of lymphoid tissues after treatment of HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A 95(3), 1154-9.