

De los casos de infarto del miocardio incluidos en el estudio, 8% se pudieron atribuir a la exposición al tráfico. Es posible que a ello contribuyeran factores como el estrés, el ruido y la contaminación producida por el tráfico. La exposición crónica a esos estímulos es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular bien conocido que puede producir concentraciones elevadas de las hormonas que se secretan en situaciones de estrés. Además, se ha comprobado que el riesgo de muerte por cardiopatía isquémica aumenta en personas con ocupaciones que las exponen al tráfico, como los policías. Por otra parte, la contaminación ambiental con partículas sólidas puede estar asociada a aumentos temporales de la viscosidad plasmática, de reactantes de fase aguda y de trastornos endoteliales, así como a la alteración del control autónomo cardíaco. En fin, con los conocimientos actuales, es imposible determinar el aporte relativo de distintos factores como el estrés y la contaminación al infarto del miocardio. No obstante, los esfuerzos que se están haciendo en los centros urbanos para conseguir un ambiente más limpio y sano y automóviles que produzcan menos contaminantes seguramente beneficiarán a las personas en riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares. (Peters A, et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:1721-1730.)

### Se mide el punto en que fracasan tres clases de antirretrovíricos

Una de las metas del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) es reducir la viremia a niveles indetectables para reducir las posibilidades de evolución del virus como respuesta a las presiones de selección terapéutica. Después de una buena respuesta inicial a ese tratamiento, en algunos pacientes la carga vírica rebota, lo que puede provocar la aparición de virus resistentes a los medicamentos y plantear dificultades para el cumplimiento del régimen a largo plazo. Esos pacientes se suelen cambiar a regímenes de segunda línea o "de rescate", a los cuales la respuesta es por lo general menos satisfactoria que al tratamiento inicial. Los tratamientos de rescate a menudo consisten en otra clase de antirretrovírico, de modo que un TARGA con un inhibidor de las proteasas puede sustituirse por un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico o lo contrario. Una vez que los pacientes experimentan fracaso virológico con las tres clases principales de antirretrovíricos, las opciones son muy limitadas debido a la resistencia cruzada. En esos pacientes es difícil mantener la carga vírica lo suficientemente baja, así que la concentración de linfocitos CD4 disminuye y la enfermedad pro-

gresa. Se cuenta con bastante información sobre la respuesta a los TARGA de primera y segunda línea, gracias a un buen número de estudios de observación y ensayos clínicos. Sin embargo, se sabe poco en cuanto al tiempo que dura el TARGA antes de fracasar y la prevalencia e incidencia de los fracasos.

Teniendo en cuenta esas cuestiones, se hizo una investigación de 3 496 pacientes con infección por VIH-1 que habían participado en el estudio prospectivo Euroside, llevado a cabo en 72 centros de Europa, Israel y Argentina. Los centros proporcionaron datos sobre los pacientes ambulatorios atendidos consecutivamente a partir del 2 de mayo de 1994 hasta que se consiguió un número determinado de pacientes de cada centro. Después de esa primera cohorte de 3 115 pacientes denominada Euroside I, ingresaron en el estudio cuatro cohortes más: Euroside II, comenzada en diciembre de 1995 (1 365 pacientes); Euroside III, abril de 1997 (2 839 pacientes); Euroside IV, abril de 1999 (1 225 pacientes); y Euroside V, septiembre de 2001 (1 258 pacientes). Al inicio, se obtuvieron de cada participante datos demográficos y clínicos, los cuatro recuentos más recientes de linfocitos CD4 y mediciones de la carga vírica. En cada visita de seguimiento se revisaban esos datos y se anotaban las fechas del comienzo y fin de cada tratamiento antirretrovírico, así como información sobre el uso de medicamentos profilácticos contra infecciones oportunistas. El último seguimiento tuvo lugar en diciembre de 2003.

El TARGA se definió como la combinación de un mínimo de tres antirretrovíricos; por lo menos uno tenía que ser un inhibidor de las proteasas, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico o abacavir. Todos los pacientes que iban a recibir el TARGA por primera vez eran idóneos para el estudio. Se excluyó a todo paciente tratado anteriormente con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico que no fuera parte de un TARGA. La fecha en que se empezó el TARGA quedó registrada como punto de partida. Los pacientes que habían recibido TARGA antes de ingresar a Euroside se podían incluir solo si se les había medido la viremia dos veces al año en esa época anterior. Se conseguía así que no hubieran ya tenido un fracaso terapéutico con el tratamiento triple.

Se consideró que había fracaso virológico con cualquier clase de antirretrovírico cuando todas las mediciones de viremia registradas daban > 1 000 copias de ARN del VIH por mL de plasma después de 4 meses o más de tratamiento. También se consideraba fracaso de cualquier clase de antirretrovírico si, al administrarse una monoterapia, un tratamiento con dos o tres medicamentos u otro aun más intensivo, la viremia era de > 1 000 copias/mL por

7 meses o más. El fracaso se registraba como la primera fecha en que fallaba el tratamiento con un nucleosídico, un inhibidor de las proteasas o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico.

El tiempo de tratamiento antes del fracaso se analizó de acuerdo con las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los factores asociados, según el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Estos se estratificaron por centro y se calcularon separadamente para los pacientes con antecedentes (CA) de tratamiento antirretrovírico y sin ellos (SA). En los análisis monofactoriales se incluyeron el sexo, grupo de exposición, raza, infección por hepatitis B o C, diagnóstico de sida, edad, recuento de linfocitos CD4, viremia, y disponibilidad de una prueba de resistencia antes de empezar el TARGA. Las variables del tratamiento fueron el régimen TARGA, la fecha en que comenzó la terapia, y el número de antirretrovíricos que los pacientes recibían como punto de partida. Los recuentos de células CD4 y la viremia se usaron como variables continuas. En pacientes CA, se añadieron como variables el tiempo desde que empezaron a recibir antirretrovíricos, el número acumulado de nucleosídicos tomados, el número de nucleosídicos tomados desde que empezaron el TARGA, y la estrategia del tratamiento previo.

De 9 802 pacientes inscritos en el estudio, 3 496 llenaron los requisitos de inclusión. La mayoría (63,8%) eran CA y, comparados con los pacientes SA, tenían recuentos de CD4 más bajos ( $P = 0,0066$ ), menor viremia ( $P < 0,0001$ ) y habían comenzado la terapia más tempranamente ( $P < 0,0001$ ), con una mediana de 34 meses antes del TARGA y de tres antirretrovíricos. Al inicio del TARGA, 47,5% de los pacientes recibieron nucleosídicos con los que ya habían sido tratados, 31,2% comenzaron a tomar uno nuevo y 21,3%, dos nuevos. Durante el seguimiento, 51,9% de los pacientes en TARGA fueron expuestos a tres clases de antirretrovíricos. En total, 12,7% experimentaron fracaso a las tres clases de medicamentos; de estos, 16,6% eran CA y 5,9%, SE.

Para 2003, el tratamiento triple había fracasado en uno de cada 20 pacientes SA y uno de cada seis CA. La incidencia del fracaso fue mucho menor entre los pacientes SA pero aumentó con el tiempo después de empezar el TARGA. La incidencia del fracaso entre pacientes CA se estabilizó después de una baja incidencia inicial los primeros dos años. Se estima que seis años después de iniciar el TARGA, en 20% de los pacientes CA y 10% de los SA, el tratamiento triple había fallado. Varios estudios muestran que los pacientes CA tienen una respuesta virológica menos satisfactoria al TARGA que los SA pero, en general, no se observó ninguna diferencia en el riesgo de empeoramiento. Sin embargo, pue-

den pasar años desde el fracaso hasta el avance de la enfermedad y quizá se necesite un seguimiento más largo para detectar alguna diferencia. Hasta el momento, la resistencia cruzada a las distintas clases de antirretrovíricos ha sido irreversible, de manera que puede esperarse un aumento en la prevalencia de pacientes con fracaso virológico. Desde el punto de vista individual, esto significa un mal pronóstico y la posible transmisión de virus resistentes a otras personas. En cuanto a las clínicas, es de esperar que los costos aumenten debido al empleo de pruebas diagnósticas más intensivas, medicamentos más caros y un mayor número de medicamentos en cada régimen.

Durante el estudio aumentó notablemente la incidencia de casos nuevos de sida y de muertes, y se observó un número cada vez mayor de fracasos con distintas clases de medicamentos. Sin embargo, no se midió el papel que desempeña el cumplimiento con el tratamiento en el fracaso virológico. Posiblemente el fracaso de algunos pacientes se debió a incumplimiento con el régimen terapéutico. En el futuro, es necesario enfocar la diferencia entre esos pacientes y los que fracasan debido a la resistencia del virus. Se necesitarán nuevas opciones de tratamiento, quizás megaTARGAs o interrupciones del tratamiento. Recientemente se han introducido inhibidores de fusión, con los cuales se suprimió el virus en 20% de los pacientes a las 48 semanas. Se siguen investigando esta y otras posibilidades.

Según calcula la Organización Mundial de la Salud, para fines de 2005 habrá que tratar a unos tres millones de personas con infección por VIH en países en desarrollo. Es probable que el fracaso sea similar al que se encontró en el estudio descrito y, lamentablemente, que el número de pacientes en quienes fracasa el TARGA siga aumentando en los años venideros. (Mocroft A, et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA Study Group. *J Infect Dis.* 2004; 190(11):1947-1956.)

### **Encuesta de salud de escolares del Caribe: urge reforzar los factores protectores**

De 1997 a 1998 participaron en una encuesta de salud en torno a comportamientos riesgosos 15 695 adolescentes de nueve países de la Comunidad del Caribe (Antigua, Bahamas, Barbados, Dominica, Guyana, Islas Vírgenes Británicas, Jamaica y Santa Lucía). Este estudio llenó un enorme vacío en la información existente y proporcionó los primeros datos de perspectiva multinacional sobre jóvenes escolares de 10 a 18 años de edad en relación con el comportamiento violento, el sexo, el taba-