

Últimas noticias sobre las "HAART" de PI Perspective 27



Traducido y adaptado al español por Luis David Merino

Últimas noticias sobre las terapias antivirales de alta potencia (HAART)

Reimpreso de
 PI Perspective #27, abril 1999

opciones de terapia disponibles en la actualidad. Si es que hubo alguna conclusión que pudiera ser aplicable para todo el mundo, sería que el mejor uso posible de las terapias disponibles actualmente sigue siendo el mayor reto para cada persona infectada con el VIH.

¿Alguna opción para la terapia de "tercera línea"?

Tal vez una de las pocas buenas noticias sobre la terapia contra el VIH para las personas que ya no responden, o que han desarrollado resistencia, a los medicamentos actuales fue la que mostró un pequeño estudio sobre un medicamento. El estudio inicial, con una escala de dosis diferentes del nuevo inhibidor de fusión T-20 (pentafuside), observó el desempeño del medicamento dentro de una de las poblaciones de pacientes más difíciles que se haya alguna vez presentado para un estudio. Los participantes en este estudio habían utilizado anteriormente un promedio de nueve medicamentos, incluyendo tres inhibidores de proteasa. A pesar del alto nivel de resistencia a los tratamientos que se habían utilizado con anterioridad, las personas que utilizaron el T-20 mostraron al menos una disminución significativa del VIH, aun cuando hubiera sido utilizado sin ninguna otra combinación. Naturalmente, se presentaron también serias limitaciones en cuanto a estos resultados y nadie sugiere que se tome el medicamento solo (sin combinación). Los detalles de los éxitos y tribulaciones del estudio sobre el T-20 se describen más ampliamente en el documento "Opciones para la terapia de tercera línea".

El siguiente vislumbre de esperanza para las personas que están perdiendo su capacidad de respuesta a las terapias actuales se dio en forma sorprendente en un estudio francés. El estudio sugirió que el nuevo inhibidor de proteasa "amprenavir" puede funcionar mejor que otros inhibidores de proteasa en las personas que previamente han desarrollado una resistencia a otro medicamento de esta clase. Sin embargo, la utilidad de este descubrimiento puede estar limitada solamente a aquellas personas que han desarrollado resistencia a un solo inhibidor de proteasa anterior. La información sobre el

La Sexta Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, llevada a cabo en Chicago del 31 de enero al 4 de febrero del presente año, presentó un paquete variado de nueva información sobre el tratamiento de la enfermedad del VIH. Dependiendo de cada necesidad en particular, la conferencia presentó informes alentadores al ofrecer una variedad de tratamientos potencialmente mejores en su uso como terapia de primera línea (utilizadas como terapia inicial contra el VIH), o desalentadores en cuanto a las pocas posibilidades para las personas que ya han agotado las

desempeño de las personas que ya no respondían a una variedad de inhibidores de proteasa no fue tan alentadora. En el recuadro "Programas de acceso expandido" se encuentra más información sobre el amprenavir.

La mayoría de las otras noticias para las personas en terapias de tercera línea (aquellas a quienes les han fallado dos o más combinaciones de medicamentos) estuvieron centradas en el uso de un gran número de medicamentos. Mientras que las terapias antivirales típicas utilizan 3 o máximo 4 medicamentos, los nuevos regímenes de tercera línea llegan a utilizar entre 5 y 9 medicamentos. Aunque algunos pequeños estudios utilizando esta metodología reportaron algunos resultados alentadores, muchos investigadores continúan escépticos sobre la tolerancia a largo plazo y el cumplimiento de los requisitos extremadamente complejos que requieren estos medicamentos. Sin embargo, es bueno saber que algo parece funcionar. Para más información sobre este tema ver el documento "Opciones para la terapia de tercera línea".

Más allá de estos escasos ejemplos, las esperanzas para las personas que han utilizado un buen número de terapias contra el VIH se basan en pequeños estudios aislados sobre nuevos medicamentos en sus etapas de desarrollo más tempranas, sobre todo de nuevos inhibidores de proteasa y no-nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa. Los patrocinadores de estos medicamentos experimentales a menudo abrigan la esperanza de que permanezcan activos a pesar de haberse desarrollado resistencia a medicamentos de la misma clase. Sin embargo, la historia indica que esto es fácil de decir durante las primeras etapas del desarrollo del medicamento y mucho más difícil de probar en las aplicaciones clínicas posteriores.



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Administrative Offices 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Últimas noticias sobre las “HAART” de PI Perspective 27

Terapia inicial (de primera línea) de reserva de una clase de medicamento

Para las personas que recién empiezan su terapia, el panorama resulta un poco mejor. Aún existe mucho debate en cuanto a los diversos regímenes de tratamiento en los que se reserva (o ahorra) un inhibidor de proteasa, y de los más nuevos, en los que se reserva un nucleósido inhibidor de transcriptasa reversa (NNRTI por sus siglas en inglés). En general, el objetivo de estos regímenes en los que se reserva una clase de medicamento, es “reservar” o “ahorrar” una o más clases de medicamentos antivirales para ser utilizadas más tarde, con la esperanza de demorar los efectos secundarios y lograr un período más largo de tratamiento efectivo. El primer tratamiento en el que se reservó un inhibidor de proteasa se describió hace casi dos años durante la conferencia de Vancouver. Un estudio sobre el nevirapine (Viramune[®]) más dos de los antiguos nucleósidos, AZT (Zidovudine, Retrovir[®]) y ddI (didanosine, Videx[®]), pareció disminuir, durante aproximadamente un año, el virus por debajo del límite de detección de las pruebas más sensibles del ARN VIH. Aunque este estudio inicial utilizó una combinación ideal, demostró claramente que las combinaciones de tres drogas, sin incluir un inhibidor de proteasa, podían ser efectivas, al menos para muchas de las personas que estaban comenzando su terapia. Este concepto fue reforzado por los informes presentados durante el siguiente año sobre un estudio todavía en curso sobre el efavirenz (Sustiva[®]) más dos nucleósidos (AZT y 3TC). Después de 48 semanas, esta combinación parece ahora equivaler en potencia a la combinación típica de tres medicamentos incluyendo un inhibidor de proteasa.

Este año, los estudios adicionales sobre las combinaciones de tres drogas que incluyen el nevirapine (Rescriptor[®]) parece confirmar esta hipótesis. Sin embargo, debido a diferencias en cuanto a cómo fueron realizados y analizados los estudios, en la actualidad aún no es posible establecer si un NNRTI en particular constituye una mejor base de combinación que otro. Más importante aún es el hecho de que cada uno de los 3 NNRTI difiere en cuanto a sus efectos secundarios, la interacción con otros medicamentos y el costo, lo que indica que la elección de uno en particular va a ser siempre una elección individual.

¿Por qué habría de querer alguien utilizar una combinación de NNRTI en vez de una que incluya un inhibidor de proteasa? Los proponentes de esta estrategia esperan resolver tres problemas. El primero es que los NNRTI son una clase de medicamentos generalmente más fáciles de utilizar que los inhibidores de proteasa, haciendo que el cumplimiento de la terapia sea más fácil y más probable. El segundo, es que cada vez hay más preocupación sobre los efectos secundarios a largo plazo asociados con el uso de los inhibidores de proteasa, tales como la forma en que se redistribuye la grasa corporal. Si estos problemas son verdaderamente causados por los inhibidores de

proteasa, entonces tiene sentido buscar una alternativa de tratamiento, para así poder demorar los efectos secundarios respectivos. El tercero sería que al conservar estos medicamentos más potentes (los inhibidores de proteasa) para un uso posterior, se puede ofrecer una mejor estrategia de tratamiento a largo plazo, permitiendo que las personas se beneficien totalmente de los otros medicamentos antes de pasarse a un inhibidor de proteasa.

Sin embargo, no todo el mundo está de acuerdo en que comenzar un tratamiento con una combinación basada en los NNRTI sea lo más adecuado, aunque parezca funcionar bien. Las críticas señalan que solamente las combinaciones que incluyen un inhibidor de proteasa han demostrado una disminución del virus en un plazo tan largo como 3 años o más, mientras que estos tratamientos nuevos sólo han sido experimentados durante 1 año. Otra preocupación es que al usar los NNRTI como terapia de primera línea es probable que se elimine la totalidad de esta clase de medicamentos para su uso más tarde en el curso de la infección. Esto es especialmente preocupante si la persona debe utilizar una terapia de tercera línea, después de que los inhibidores de proteasa hayan comenzado a fallar. Para las personas en este extremo del espectro de tratamientos, a menudo lo único que funciona es una combinación de muchos medicamentos, incluyendo el uso inicial de la clase de los NNRTI. Si los NNRTI son utilizados en las etapas tempranas (hasta el punto en que llegan a fallar), no existen otras alternativas donde buscar una terapia de tercera línea. Por consiguiente, muchos médicos e investigadores opinan que es mejor reservar la clase de NNRTI para uso posterior. Los argumentos de cada una de las partes de este debate parecen tener razón.

Así es que si utilizar una combinación de NNRTI para “reservar” los inhibidores de proteasa y dejarlos para luego no parece ser la estrategia más sabia, ¿qué se dice entonces de aquellas estrategias que prescinden tanto de los inhibidores de proteasa como de los NNRTI, dejándolos para más tarde? ¿Si prescindir de una clase de medicamentos tiene sus ventajas, por qué no prescindir de dos clases? Ya existen varios estudios para probar estas hipótesis. Estos regímenes que reservan los inhibidores de proteasa y los NNRTI, emplean terapias de 3 medicamentos conformados en su totalidad por nucleósidos análogos (NARTI por sus siglas en inglés), o 2 NARTIs más hidroxiurea. Algunos de estos estudios han mostrado logros apreciables en cuanto a la reducción del virus por debajo de los niveles de detección en la mayoría de los usuarios. Sin embargo, ninguno ha dado informes sobre períodos superiores a las 24 semanas. Si este tipo de régimen puede efectivamente mantener los niveles del virus por debajo del nivel de detección durante un año o más, podría convertirse en una opción importante en el intento por lograr los períodos de éxito de mayor duración posible en el tratamiento con los medicamentos disponibles. Estos estudios se han denominado como “*terapias de reserva de una de las clases de medicamento*”.

Ultimas noticias sobre las “HAART” de PI Perspective 27



Por supuesto, ninguna estrategia satisface a todo el mundo. Existe todavía un grupo más de investigadores que se pregunta si la mejor estrategia general sería combinar las tres clases actuales de medicamentos en una sola mezcla de alta potencia. Teóricamente, los argumentos sugieren que esta estrategia puede conducir a la mejor y más prolongada disminución del VIH. Pero cuando un régimen de estas características llega a fallar, se corre el riesgo de agotar todas las tres clases de medicamentos simultáneamente.

Cualquiera que sea la respuesta, el mensaje general parece ser que ahora existen varias estrategias viables para comenzar una terapia de primera línea. Cada una tiene sus ventajas y desventajas teóricas, pero no hay estudios de larga duración que nos informen cuál es la mejor estrategia posible en el largo plazo. Para más información sobre esta y otras opciones de terapia inicial ver el documento “Opciones para la terapia de primera línea”.

Cómo afrontar la terapia a largo plazo

Muchos pacientes y médicos tenían grandes expectativas de que la conferencia de Chicago suministrara un mayor entendimiento sobre los problemas que las personas deben afrontar con los efectos secundarios que presentan los medicamentos de una combinación para una terapia agresiva. Ha aumentado mucho la preocupación sobre un tipo de efecto secundario al cual se le ha denominado en términos generales como “complicaciones metabólicas” de la terapia. La complicación que más intensamente se ha discutido es el síndrome de efectos algunas veces denominados como lipodistrofia, y que consiste en una perturbación de la forma en que el organismo procesa la grasa. Dentro de los efectos de la distrofia se incluyen los efectos físicos más obvios como la acumulación de grasa dura en la parte superior de la columna vertebral (joroba de búfalo), o la pérdida de grasa o desgaste en la cara y las extremidades, o la acumulación de grasa en el abdomen (panza de proteasa, aunque puede no estar estrictamente relacionada con los inhibidores de proteasa), y el crecimiento de los senos tanto en mujeres como en hombres.

Los fenómenos relacionados que han sido detectados en el laboratorio incluyen los niveles elevados de colesterol y triglicéridos, la resistencia a la insulina y la diabetes.

A pesar de haberse hecho un simposio completo sobre este problema, la mayoría de las personas regresó de Chicago desilusionada por la poca información ofrecida. En su mayor parte, las presentaciones se limitaron a actualizaciones y repeticiones de los informes que ya habían sido presentados en el verano pasado en Ginebra. Aún no existe un consenso general sobre las causas o el mecanismo que causa estos problemas, y no hay un acuerdo sobre la frecuencia con la que ocurren.

Igualmente, se ofreció muy poca información de tratamiento. Unos pocos estudios pequeños sugirieron que podría servir cambiarse de

un tratamiento con inhibidores de proteasa a uno con NNRTI, pero la información fue escasa y promovida en exceso. La gran demora en tratar estas preocupaciones resalta un posible problema relacionado con la generalidad de los medicamentos aprobados en la actualidad, y es que nadie se ha responsabilizado de rastrear las consecuencias imprevistas de algunos efectos secundarios.

Tal vez la única nota positiva a este respecto surgió de un estudio preliminar de los Laboratorios Glaxo/Wellcome. Sus informes iniciales parecieron inculpar al mecanismo de algunos, aunque no todos, los inhibidores de proteasa. Si su información es correcta, y solamente si esto es así, se sugiere que el inhibidor de proteasa que ellos producen, el amprenavir (Agenerase®), podría no producir lipodistrofia. Pero el inconveniente principal es que es demasiado pronto para probar la veracidad de esto y es muy fácil cuestionar su objetividad hasta que haya una mayor información disponible. Sin embargo, algunas indicaciones en la información inicial parecen confirmar que existen ciertas diferencias en este medicamento. Sólo el tiempo lo dirá.

También se presentó mucha polémica sobre otro aspecto de la terapia a largo plazo, y es cómo sacar del todo a las personas de una terapia. La razón para tratar este tema es muy clara: es muy improbable que las personas se puedan mantener en una de las terapias actuales de por vida. Fuera de la acumulación de efectos secundarios, existe una gran preocupación general por el cumplimiento cabal de la terapia, ya que muchas personas opinan que podrían hacerlo durante algunos años pero son más pesimistas en cuanto a poder permanecer “en el programa” durante todas sus vidas.

Además, se están llevando a cabo otras dos discusiones diferentes sobre la eventualidad de “salirse de la terapia”. Desafortunadamente, las publicaciones de los medios de comunicación han aglutinado los dos aspectos en uno solo, cuando de hecho existen dos teorías completamente distintas que se aplican a dos grupos distintos de pacientes. Para una discusión más a fondo sobre la terapia pulsada y la terapia de interrupciones estratégicas, ver el documento “*Terapia pulsada y tratamiento con interrupciones estructuradas*”.

Otra preocupación más con respecto a la terapia a largo plazo es sobre cuánto tiempo más va a seguir funcionando, aun bajo las mejores circunstancias. Una nota positiva al respecto surgió de los informes recientes sobre un estudio inicial del indinavir (Crixivan®). Después de tres años, cerca de dos tercios de los participantes en el estudio han podido mantenerse en la terapia y conservar sus cargas virales por debajo del nivel de detección. Aunque la mayoría de los investigadores consideraron esto como excelentes noticias, uno de los grandes medios de comunicación prefirió considerarlo como un fracaso, puesto que a la tercera parte de los participantes les había fallado la terapia. Ciertamente el vaso está a más que a medio llenar; así es que el pesimismo de los medios resultó sorprendente. Es muy



Ultimas noticias sobre las “HAART” de PI Perspective 27

improbable que alguno de los investigadores actuales hubiera tenido la suficiente confianza como para predecir un éxito continuo durante tres años para las dos terceras partes de las personas que utilizan los nuevos medicamentos. Por lo visto, los medios de comunicación estaban esperando un éxito del 100%.

Quizás el hallazgo más alentador de todos fue el de que a pesar de que a algunas personas les estaba “fallando” la terapia, lo cual se define hoy en día como la presencia de cargas virales detectables, éstas continuaban clínicamente bien. De hecho, muchas de las personas a quienes les estaba “fallando” el medicamento de acuerdo a las mediciones de su carga viral vieron continuar subiendo sus recuentos de CD4+ durante mucho tiempo después. No está aún claro si esto es una propiedad única de los inhibidores de proteasa o una indicación sobre nuestra definición actual de “falla”. Posiblemente algo de las dos.

Una nota final y realista sobre la terapia a largo plazo fue la muy discutida (aunque todavía anecdótica) observación de que la tasa de nuevas infecciones oportunistas está creciendo, y todo parece indicar que lo mismo está sucediendo con la tasa de mortalidad. Todavía esta tendencia no se ha visto reflejada en las cifras oficiales, pero éstas suelen ir atrasadas por lo menos un año.

Impacto de las estrategias de tratamiento

El grado de conocimiento actual sobre el tratamiento del VIH, tal como fue presentado en la Sexta Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas, planteó otros interrogantes sobre la estrategia de tratamiento, pero hizo poco o nada por resolverlos. Las personas que recién comienzan terapia por primera vez, claramente tienen el mayor número de opciones que alguna vez hayan estado disponibles. Sin embargo, la elección del tratamiento que se haga en ese momento va a afectar a la segunda y tercera líneas de tratamiento.

El dilema más obvio se centra alrededor del momento óptimo para utilizar los medicamentos de la clase NNRTI, representada por el efavirenz, el nevirapine y el delavirdine. La información disponible sugiere que pueden ser utilizados efectivamente en la terapia de primera línea, pero esto no implica que sea el mejor momento de usarlos. Por ahora, también juegan un papel importante y único en las personas que han desarrollado una resistencia a la primera o segunda línea de inhibidores de proteasa. Si los NNRTI se usan en forma temprana, como terapia de primera línea, por definición, no podrán ser utilizados posteriormente. La verdad sobre qué terapia resulta en la prolongación más larga posible de la vida, todavía no se tiene clara, y no hay información que la pueda sustentar.

Tampoco se tiene muy claro si la mejor estrategia general al comienzo es (1) una combinación de 3 medicamentos, todos nucleósidos (NARTI); (2) una mezcla de NNRTI y 2 NARTIs; (3) 1 inhibidor de proteasa y 2 NARTIs; o (4) un régimen en el que se combinan 1 o más

clases de medicamentos. Hay cierta lógica, aunque no información, sobre cada una de estas decisiones. Sin embargo, cada una tiene consecuencias posteriores.

Las personas que lidian con problemas de lipodistrofia, afrontan similares cursos de acción de poca claridad. ¿Deberán abandonar un régimen exitoso con inhibidores de proteasa para pasarse a un alternativo con un NNRTI o 3 NARTIs? ¿Qué tal pasarse a otro inhibidor de proteasa como el aprenavir?

Otro interrogante estratégico gira sobre el problema fundamental de cuándo se debe empezar la terapia. La repetida frase de 1996 de “golpear duro, golpear temprano” parece cada vez más ingenua a la luz que presentan hoy en día las complicaciones con las terapias a largo plazo y la falta de opciones nuevas de tratamiento que funcionen bien, una vez que el tratamiento inicial haya fallado. Sabiendo lo que sabemos en la actualidad, sería razonable proponer demorar un poco la terapia para evitar que las personas entren al ciclo de posibles efectos secundarios y resistencia a los medicamentos más pronto de lo necesario. En verdad, ni la información de 1996 ni ninguna otra recomendación de la época alentó el tratamiento para todas las personas infectadas con el VIH. Sin embargo muchos médicos interpretaron las palabras de los investigadores exactamente así. Este interrogante se complica mucho más con la reciente información que demuestra que los hombres y las mujeres tienden a tener ciertas diferencias en los niveles del virus con recuentos de CD4+ equivalentes. Esto lleva a preguntarse si cada sexo debería comenzar terapia en distinto momento. Para más información ver el artículo sobre “La diferencia de sexos en la carga viral”.

Para el futuro previsible no existen razones para esperar respuestas claras a ninguno de estos interrogantes, ya que no se está haciendo nada para resolverlos. La falta de estudios clínicos sobre estrategias a largo plazo (propuestas aquí y por otros activistas hace muchos años) continúa rondando los campos investigativos del VIH, obligando a las personas con VIH/SIDA y a sus médicos a adivinar lo mejor que puedan sobre asuntos de gran importancia. Dentro de este contexto, es demasiado fácil que las decisiones sean influenciadas por las promociones de las compañías farmacéuticas, la publicidad y las preferencias más simplistas de los médicos.

Quizás en este momento, más que en cualquier otro momento de la historia de la epidemia, las personas necesitan estar lo más informadas que puedan para poder afrontar todos los posibles problemas. No hay una respuesta que sea igualmente correcta para todo el mundo, y todo el mundo debe ser consciente de las implicaciones a largo plazo de las elecciones que hagan. Claramente, el poder y el conocimiento para manejar los asuntos por parte del paciente pueden ser de mayor importancia para un individuo que cualquier medicamento en particular para el tratamiento del VIH.