



## La nueva era

Traducido y adaptado al español por Rodrigo Boldrin y Luis David Merino

### La Nueva Era en los Tratamientos Contra el SIDA . . . la Oportunidad de Ganar o Perder extraído PI Perspective, abril de 1996

mostró una reducción en la tasa de mortalidad, dentro de un período de 5 meses, en personas en etapas avanzadas de la enfermedad. Un pequeño estudio sobre el indinavir mostró que cuando era utilizado en combinación con AZT y 3TC, en el 90% de las personas la carga viral descendió a niveles indetectables.

Sin embargo, en esta nueva era de tratamientos no todo ha sido resuelto. Una observación detallada a la información obtenida hasta ahora y al conocimiento acumulado sobre cómo se desarrolla la resistencia a las proteasas (y a la resistencia cruzada entre varias drogas), conduce a una conclusión contundente: a pesar de la potencia de estas drogas, éstas deben ser utilizadas con extremo cuidado y precaución ya que sin una estrategia escogida cuidadosamente sus beneficios se verán reducidos a un tiempo muy corto al que seguirá el desarrollo de una resistencia cruzada a una variedad de drogas, la mayoría de las cuales estará en el campo de los inhibidores de proteasa. Además, esta resistencia a varias drogas puede ser transmitida a otros. Esta situación se asemeja a la de la tuberculosis, en la que el uso inadecuado de terapias empeora la situación induciendo el desarrollo de variedades de bacterias resistentes a las drogas existentes para tratar la enfermedad.

A diferencia de los nucleótidos análogos como el AZT y el DDI, la resistencia a un inhibidor de proteasa a menudo transfiere dicha resistencia a muchos otros inhibidores de proteasa. Por ejemplo, cuando una persona se vuelve resistente al ritonavir de Abbot, la droga de Merck también se volverá relativamente inócua. La misma resistencia cruzada parece aplicarse al nelfinavir de Agouron y al BW-141 de Vertex. La única pequeña excepción se da en aquellos que inicialmente desarrollan resistencia al saquinavir de Roche, puesto que éste transferiría únicamente una de las cuatro etapas de mutación necesitadas para desarrollar una resistencia cruzada a los otros inhibidores de proteasa. Sin embargo, aún esta primera etapa establece las condiciones necesarias para fomentar un eventual desarrollo de la resistencia a varias drogas simultáneamente.

---

A pesar de la potencia de estas drogas, éstas deben ser utilizadas con extremo cuidado y precaución, ya que sin una estrategia escogida cuidadosamente sus beneficios se verán reducidos a un tiempo muy corto al que seguirá el desarrollo de una resistencia cruzada a una variedad de drogas . . .

---

En forma similar, la resistencia al ritonavir o al indinavir pueden no transferir en forma automática una resistencia posterior al saquinavir, aunque se den los pasos iniciales en esa dirección.

Los riesgos de un manejo adecuado de la resistencia fueron observados en el estudio de "salvamento" de Abbot, en cual se probó el ritonavir en personas en etapas avanzadas de la enfermedad (recuentos de CD4+ inferiores a 100). Todo el mundo está de acuerdo con la idea de ensayar las nuevas

drogas en este grupo de personas, pero el diseño del protocolo creó tantos problemas como los que resolvió. El estudio escogió al azar voluntarios para recibir bien fuera ritonavir o un placebo, el cual sería añadido a cualquier otra terapia que la persona estuviera utilizando (o a ninguna otra terapia, según el caso). No se incluyó ninguna estrategia que se encargara de resolver el problema de la resistencia. Algunos vieron en esto el primer paso hacia un modelo de experimentación de drogas con una base "real", argumentando que ésta es la forma en que probablemente la gente haga uso de la nueva droga. Otros, si embargo, lo vieron como una aceptación al uso inapropiado de la droga, o por lo menos, no al uso óptimo. Este uso poco ortodoxo podría no ser tan problemático si sólo estuviera en juego la reputación de la droga, pero en este caso, también lo estaba la salud de los pacientes.

Luego de cinco meses de estudio, tanto partidarios como detractores de la droga, vieron lo que querían ver. Por el lado positivo, en el grupo que recibió la droga hubo una reducción del 50% en la tasa de mortalidad comparada con aquellos que recibieron un placebo, observando también una reducción similar en el desarrollo de nuevas infecciones relacionadas con el SIDA. Pero ésta era solamente una parte de la historia. Menos analizado fue el hecho de que los pacientes que recibieron la droga vieron una disminución de sólo 1,6 log.—en promedio—de su carga viral en los comienzos del estudio. Después de un período de cinco meses, la carga viral se



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](http://www.projectinform.org)

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



## La nueva era

incrementó rápidamente, mostrando una reducción de 0,6 log señalando el comienzo de la resistencia viral. El volumen y duración en la disminución de la carga viral fueron inferiores a los de otros estudios sobre inhibidores de proteasa. Todo parecía indicar que los voluntarios estaban desarrollando resistencia al ritonavir. En un seguimiento posterior, los beneficios clínicos y de supervivencia parecían estar disminuyendo. Así pues, mientras se observaba una reducción a corto plazo en la tasa de mortalidad así como un menor desarrollo de nuevas infecciones, este nuevo protocolo—orientado hacia las personas más enfermas—reducía objetivamente el impacto general del inhibidor de proteasa (en comparación a lo observado en otros estudios más estructurados, los cuales incluían pacientes con diferentes niveles de carga viral). Al usarse de esta forma, los beneficios iniciales del inhibidor de proteasa se terminarían en seis meses con pocas o ninguna perspectiva de futuros beneficios con este tipo de drogas. Algunos argumentan que si estos son los resultados que se observan en el “mundo real”, son precisamente los que se deben tener en cuenta, ya que ésta será la forma en que se puede esperar que la gente utilice la droga. Estos también sostienen que al menos hubo algún beneficio y que este estudio nos muestra en forma realista lo que se puede esperar del uso del inhibidor de proteasa dentro de esta población. Estas conclusiones parecen basarse en expectativas muy bajas tanto sobre el uso de las drogas como sobre la habilidad de las personas para actuar racionalmente.

Otros estudios sugieren que se pueden lograr resultados mucho más potentes y duraderos si las nuevas drogas son utilizadas en combinaciones estratégicas. En los estudios iniciales sobre el indinavir (Crixivan<sup>®</sup>) como monoterapia, el cual es un uso no óptimo de la droga, disminuyó su potencia y promovió la resistencia. Estudios más recientes han tratado de optimizar su impacto usándola en combinación con una segunda y tercera drogas. Cuando se usó en una combinación de tres drogas, tanto el volumen como la duración del efecto antiviral fueron fortalecidos en comparación con el ensayo del ritonavir en el cual hubo un uso más libre de la droga. Las personas que recibían dos diferentes combinaciones de tres drogas, incluyendo el indinavir, reaccionaron mucho mejor que aquellos que utilizaban un solo agente o combinaciones de dos drogas. Estos mismos estudios demostraron que la elección de las otras dos drogas utilizadas en la combinación era también de gran importancia. Pero

### Pruebas Iniciales de Sensibilidad a la Droga

En las infecciones bacteriales se acostumbra a hacer pruebas iniciales para detectar una posible sensibilidad a la droga. Para la infección por el VIH se requieren efectuar cultivos de crecimiento viral de las células infectadas del paciente y probar en dicho cultivo su sensibilidad a cada una de las drogas que van a utilizarse. La combinación ideal se escoge con base en la evidencia “in vitro” de cómo el virus responde a cada droga y a cada combinación.

Esta estrategia no es tan necesaria para las personas que inician terapia por primera vez mientras que si lo es para aquellas que han estado bajo terapia por periodos prolongados. Desafortunadamente pocas personas pueden utilizar esta estrategia ya que no es comunmente utilizada con el SIDA. Con una infraestructura adecuada, dicha estrategia podría ser más accesible.

en todos los estudios sobre la combinación de tres drogas del ritonavir, el volumen y la duración del efecto antiviral fueron aumentados y la resistencia a la droga no se hizo presente en un período de seis meses. Otros estudios sobre el ritonavir están observando combinaciones específicas y existen motivos para esperar excelentes resultados (ver el artículo Antiviral Update en este número de PI Perspective).

Estudios sobre altas dosis de saquinavir realizados en la Universidad de Stanford, añaden que si las personas son descuidadas en el uso de estas drogas, por ejemplo, si se omite una dosis o si se reduce, se aumenta notablemente el riesgo de desarrollar la resistencia.

La conclusión clara es que la *forma como se utiliza* el inhibidor de

proteasa va a afectar enormemente su desempeño. Más aún, ningún otro grupo de nuevas drogas está próximo a ser lanzado y por lo tanto no es realista esperar—como en los tiempos de los nucleótidos análogos—que algo nuevo vaya a aparecer pronto, si los inhibidores de proteasa fallan. En un futuro próximo, médicos y pacientes deberán aprender el uso adecuado de los inhibidores de proteasa para no correr el riesgo de tener que eliminarlos como inservibles.

La semejanza a la tuberculosis es obvia. Un tratamiento adecuado de esta enfermedad requiere una elección cuidadosa de una combinación de drogas, la cual se debe utilizar con puntualidad religiosa durante la duración del tratamiento. Las combinaciones inadecuadas, las dosis bajas, el descuido, la falta de disciplina en el uso, promueven el desarrollo de una variedad de la enfermedad resistente a las drogas para su tratamiento. No sólo estas variedades de la enfermedad resultan intratables, sino que pueden transmitirse de la misma forma como se transmite la enfermedad. Los encargados oficiales de la salud, así como los científicos nunca aceptarían un uso no óptimo de las terapias necesarias para tratar la TB, basados en que este es el uso que se le da en el “mundo real”. Al contrario, ellos han creado agresivas campañas de educación pública, enseñando tanto a los pacientes como a los médicos sobre la gran importancia de utilizar las terapias adecuadamente.

Una misma necesidad existe para el SIDA. A este respecto, es fundamental que la FDA, al aprobar los inhibidores de proteasa, se asegure de impartir las instrucciones de uso así como las advertencias respectivas de un uso inadecuado.



## La nueva era

### Cómo Tomar Decisiones: El Uso Óptimo de los Inhibidores de Proteasa

Aunque las respuestas definitivas sobre el mejor uso de los inhibidores de proteasa, aún requieran años de estudio, existen algunos indicios que pueden ser importantes para aquellos que no puedan o no quieran esperar. Para comenzar, sabemos algunas cosas que pueden ayudar a diferenciar el uso en el “peor de los casos” del uso en el “mejor de los casos”.

Situaciones menos favorables, (estas situaciones son las menos deseables y las que parecen conducir con una mayor rapidez al desarrollo de una resistencia múltiple a las drogas):

- Utilizar un inhibidor de proteasa en forma exclusiva (sin ninguna otra terapia de combinación), especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad. La única situación en la que parecería razonable utilizar un inhibidor de proteasa en forma exclusiva es cuando la persona simplemente no puede tolerar o tener acceso a la drogas de la combinación.
- Utilizar la droga en dosis inadecuadas. Esto puede suceder cuando no se tiene práctica en la dosificación de una droga, como sucedió con las primeras formulaciones del saquinavir; sin embargo, esto se puede minimizar utilizando óptimamente los otros dos agentes que habrán de conformar la combinación de tres drogas.
- Reducir la dosis por debajo del nivel recetado, así sea temporalmente. Si se desarrollan resistencia o efectos secundarios, es mejor suspender temporalmente la droga que reducir su dosis. Esto va en contra de la práctica clínica común llevada a cabo con los primeros nucleótidos análogos, en la que se reducía su dosis para disminuir los efectos secundarios.

**Uso más favorable (esta situación implica algún riesgo de una disminución en la efectividad, así como de un desarrollo más rápido de la resistencia a la droga):**

- Añadir un inhibidor de proteasa a cualquier otra terapia que la persona esté tomando, sin tener en cuenta una posible resistencia cruzada.
- Añadir un inhibidor de proteasa a una monoterapia.
- Añadir un inhibidor de proteasa a una combinación de dos drogas sin una selección cuidadosa o sin saber la efectividad real de estas drogas.

#### Uso óptimo.

- Comenzar el uso de un inhibidor de proteasa aproximadamente al mismo tiempo que otras dos nuevas drogas para uso combinado o al menos dos drogas que no se hayan usado por mucho tiempo. Si todas o la mayoría de las drogas han sido utilizadas previamente, sería importante utilizar el inhibidor de proteasa en una combinación que ha probado ser sinérgica, tal como con AZT y 3TC.
- Utilizar un inhibidor de proteasa con las otras dos o tres drogas más potentes, todas ellas por primera vez (con anterioridad a cualquier oportunidad de desarrollo de resistencia). Sin embargo, todavía existe una pregunta que aún no tiene respuesta: “Cuándo comenzar la terapia?”

- Practicarse una prueba inicial de sensibilidad a la droga antes de comenzar una nueva combinación (ver recuadro).

### Preguntas Difíciles/Respuestas Escasas

Uno de los interrogantes fundamentales para el que todavía no existe respuesta es el de cuando comenzar a utilizar un inhibidor de proteasa, así como sucede con cualquier terapia relacionada con el VIH. La respuesta puede resultar muy obvia en algunos casos y menos en otros. La mayoría de los investigadores coinciden que el uso de un inhibidor de proteasa está claramente indicado cuando:

- Una persona ha mostrado evidencias del progreso de la enfermedad.
- Se presentan evidencias de que las terapias existentes no están funcionando, según las mediciones de carga viral, recuentos de células CD4+, o condiciones clínicas y diversos eventos.
- Una persona tiene una carga viral alta sin importar su condición clínica o recuento de CD4+. Un nuevo estudio demostró que aún las cargas virales superiores a 10,000 predicen un mayor riesgo de progreso de la enfermedad, así es que resultaría conveniente revisar que se quiere decir con “alto” cuando se analizan los indicadores de las pruebas existentes.

Progresivamente, los investigadores se están interesando en estudiar combinaciones de tres o cuatro drogas (incluyendo los inhibidores de proteasa), o en administrar los inhibidores de proteasa a las personas que han estado recientemente expuestas al VIH, tales como trabajadores de la salud que se han punzado con una aguja infectada. Ultimamente está tomando fuerza la idea de “golpear duro y cuanto antes” para aquellas personas recién infectadas, es decir, en la etapa aguda de la enfermedad, la cual ocurre aproximadamente al mes de la infección con el VIH. La esperanza que se abriga con un tratamiento agresivo es la de bien sea parar la infección de una vez por todas o la de minimizar su potencial daño a largo plazo por medio de una reducción significativa de la carga viral.

La falta de datos no nos permite determinar si la filosofía de “golpear duro y cuanto antes” es válida para todo el mundo:

- ¿Será suficiente para algunas personas las terapias de combinación de drogas, como la de AZT/3TC, para mantener baja la carga viral? En este caso, ¿añadir un inhibidor de proteasa puede ayudar de alguna manera?
- ¿Requieren algún tipo de terapia las personas con niveles virales bajos, digamos de 5,000 en la prueba PCR? Si la carga viral es la que conduce al progreso de la enfermedad, ¿porqué utilizar una terapia si ya se tiene dicha carga viral en niveles bajos? ¿Crea el simple uso de la droga la oportunidad para el desarrollo de una resistencia viral, sin que éste tenga un beneficio clínico comprobable? O por otro lado, ¿puede el uso de una combinación con un inhibidor de proteasa suprimir la enfermedad por períodos prolongados o aún de forma permanente?
- En general, ¿deberá basarse la decisión de iniciar una terapia en la carga viral en vez de en los recuentos de CD4+, como sugieren algunos estudios recientes, o ¿deben tomarse ambos en cuenta?



## La nueva era

Estos son interrogantes difíciles de los que existen muchas opiniones pero muy pocos datos. Sin embargo, es también cierto que existen datos acerca de que un pequeño grupo de personas infectadas con el VIH permanece saludable durante largos períodos sin utilizar ninguna terapia. Algunos investigadores opinan que la ciencia no debe alterar el equilibrio creado en estas personas. Pero podría ser igualmente válido, ensayar la terapia en ellas para ver si con un poco de ayuda, el organismo es capaz de eliminar de una forma permanente el riesgo de una enfermedad sintomática. Por el momento, ambas visiones son igualmente válidas y necesitan una mayor investigación.

Una cosa es segura: la forma *como se usen* estas drogas será de vital importancia. Los centros de experimentación están comenzando a ver pacientes recientemente diagnosticados, infectados con virus resistentes al AZT. Si los inhibidores de proteasa son utilizados incorrectamente, no transcurrirá mucho tiempo antes de que veamos pacientes recientemente diagnosticados, infectados con virus con resistencias cruzadas a varias drogas. Debe comenzarse inmediatamente una nueva ola de ensayos clínicos encaminados a determinar una estrategia de tratamiento. Igualmente, debe comenzarse una campaña de educación masiva, para enseñarle tanto a médicos como a pacientes, todo lo que se sabe sobre el correcto uso

de estas drogas. La aprobación de estas drogas no debe ser estructurada en tal forma que permita a las compañías farmacéuticas decir que su labor ha terminado y lavarse las manos con respecto a la investigación futura. Tampoco podemos permitir que el aparato gubernamental, liderado por la oficina de investigación del SIDA, busque el camino más fácil y no afronte las dificultades que aún están por resolverse.

Similarmente, el advenimiento de los inhibidores de proteasa y su impacto en la carga viral hace más urgente que nunca que las pruebas de carga viral se hagan rutinariamente dentro de los cuidados necesarios para las personas con el VIH. Llegó la hora de dar fin a los debates y al regateo de los costos. El costo de un manejo inadecuado del SIDA es el costo que verdaderamente les debería preocupar. El exámen de carga viral informará a los médicos cuando es el momento de comenzar una terapia, cambiarla o retenerla. La medicina para el VIH no puede ser practicada de forma inteligente sin esta valiosa herramienta.

Los inhibidores de proteasa pueden estar a la altura de su potencial como las más poderosas armas existentes en la actualidad contra el SIDA o pueden ser sólo el comienzo de una nueva era de drogas resistentes a las infecciones del VIH. La diferencia la establecemos nosotros.

**Comparación entre los Inhibidores de Proteasa Actuales**

	Potencia Antiviral	Potencia Celular	Efectos Clínicos	Efectos Secundarios	Resistencia	Costo
<b>saquinavir</b>	Débil en la forma actual; disminución inferior a 0.5 log. si se usa solo; mayor eficacia si se usa en combinación; en algunos casos la carga viral ha sido reducida a niveles indetectables con las pruebas actuales.	Efecto débil, aumentos inferiores a los 50 CD4+ en monoterapia o en combinación.	Ninguno reportado hasta ahora en los estudios actuales; puede requerir estudios más exhaustivos para medir su beneficio.	Muy pocos; principalmente náuseas y diarrea.	Resistencia cruzada parcial al ritonavir y al indinavir en tubos de ensayo; desarrollo de un nivel bajo de resistencia después de un año.	Alto: \$5.700 al año (precio al por mayor) o cerca de \$16 al día.
<b>ritonavir</b>	Fuerte; disminución superior a 1.5 log cuando se usa solo y de 2.5 log cuando se usa en una combinación de tres drogas; en algunos casos la carga viral ha sido reducida a niveles indetectables con las pruebas actuales.	Efecto significativo; aumentos entre 50 y 100 CD4+ cuando se usa solo o en combinación; Estos resultados pueden ser sustentados con estudios posteriores.	Disminución de aproximadamente el 50% en la mortalidad a corto plazo y del progreso hacia la enfermedad; no existen todavía datos sobre resultados en etapas tempranas o intermedias de la enfermedad; se ha reportado la eliminación de infecciones oportunistas y del sarcoma de Kaposi.	Moderados; náuseas y diarrea con la formulación inicial; la nueva fórmula ha reducido sus efectos secundarios; su principal problema es la interacción con varias de las drogas utilizadas para combatir las infecciones oportunistas.	Puede desarrollarse rápidamente una resistencia si se utiliza solo; resistencia cruzada con el indinavir (posiblemente con el nelfinavir); resistencia cruzada parcial con el saquinavir.	El más alto: \$6500 al año (precio al por mayor), o aprox. \$18 al día.
<b>indinavir</b>	Fuerte; disminución superior a 2 log cuando se usa solo y en combinaciones de dos y tres drogas; mayor porcentaje de usuarios con disminución de carga viral por debajo del nivel de detectabilidad	Efecto significativo; aumentos entre 100 y 150 CD4+ cuando se usa solo o en combinación; los resultados pueden ser sustentados con estudios posteriores.	No existen datos en etapas avanzadas, intermedias o tempranas de la enfermedad.	Pocos casos de náuseas, vómito, indicadores altos de función hepática; baja incidencia de cálculos renales manejables y deshidratación.	Puede desarrollarse rápidamente una resistencia si se utiliza solo; resistencia cruzada con el ritonavir (posiblemente con el nelfinavir); resistencia cruzada parcial con el saquinavir.	El más bajo: \$4.380 al año (precio al por mayor), o aprox. \$12 al día.