

# Terapia de segunda y tercera línea de PI Perspective 28



Traducido y adaptado al español por Luis David Merino

## Adelantos en la investigación: Terapia de segunda y tercera línea

Reimpreso de  
PI Perspective #28, septiembre 1999

Los beneficios de la terapia antiretroviral de alta potencia (HAART por sus siglas en inglés) han sido confirmados en numerosos estudios, y los informes demuestran reducciones esperanzadoras en las hospitalizaciones debidas a complicaciones del VIH, así como en el número de muertes. Sin embargo, para algunas personas, estos beneficios comienzan a esfumarse a medida que las cargas virales aumentan y/o los recuentos de células CD4+ disminuyen, debido al desarrollo de resistencia a los medicamentos. Ahora varias de las investigaciones están dirigidas a obtener terapias de segunda y tercera línea contra el VIH. El "segundo Taller Internacional sobre Terapia de Salvamento", llevado a cabo en Toronto, estuvo enfocado en cómo tratar a las personas en esta situación.

### La terapia de segunda línea

El estudio 359 del *AIDS Clinical Trials Group (ACTG)* hizo un seguimiento a 277 personas que utilizaban una terapia de segunda línea. Los participantes tenían una carga viral promedio de 32,000 copias del ARN VIH y aproximadamente un recuento de células CD4+ de 229. Todos habían recibido anteriormente por lo menos seis meses de indinavir (Crixivan) pero ahora estaban experimentando un repunte en la carga viral. Ninguno había tomado antes un nucleósido inhibidor de transcriptasa reversa (NNRTI), ni ningún otro inhibidor de proteasa. Los participantes fueron seleccionados para recibir uno de estos seis regímenes diferentes:

- 1 RTV (400mg bid) + SQV (400mg bid) + DLV (600mg bid);
- 2 RTV (400mg bid) + SQV (400mg bid) + ADV (120mg qd);
- 3 RTV (400mg bid) + SQV (400mg bid) + DLV (600mg bid) + ADV (120mg qd);
- 4 NFV (750mg tid) + SQV (800mg tid) + DLV (600mg bid);
- 5 NFV (750mg tid) + SQV (800mg tid) + ADV (120mg qd); o
- 6 NFV (750mg tid) + SQV (800mg tid) + DLV (600mg bid) + ADV (120mg qd).

RTV=ritonavir; SQV=saquinavir; DLV=delavirdine;  
ADV=adefovir; NFV=nelfinavir

qd=una vez al día; bid=dos veces al día;  
tid=tres veces al día

Después de 16 semanas de estudio, solo el 30% de los participantes tenían reducciones en la carga viral por debajo de las 500 copias del ARN VIH y solo el 19% aumentos en los recuentos de CD4+. Las personas que tomaban el delavirdine además del nuevo inhibidor de proteasa experimentaron respuestas contra el VIH significativa-

mente mejores que los que tomaron el adefovir, posiblemente debido a que el delavirdine mejora el nivel en la sangre de algunos de los otros medicamentos. En general, no se presentaron diferencias notorias en las respuestas entre los que recibían los regímenes que contenían ritonavir o los que contenían nelfinavir. Los resultados después de 16 semanas se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1**

Régimen de combinación	% <500 copias ARN VIH
RTV + SQV + DLV	33
RTV + SQV + ADV	20
RTV + SQV + DLV + ADV	31
NFV + SQV + DLV	48
NFV + SQV + ADV	16
NFV + SQV + DLV + ADV	38

Los resultados de este estudio demandan un análisis cuidadoso por una serie de razones. Primero, el tamaño relativamente pequeño y la duración corta del estudio lo hace poco confiable para encontrar diferencias importantes desde el punto de vista estadístico entre las seis combinaciones posibles de medicamentos. Muchos de los resultados se pueden deber simplemente al azar. Los resultados generales son desalentadores si se tiene en cuenta que solo cerca del 50% de los participantes tuvieron respuestas sostenidas contra el VIH. Añadir adefovir como el cuarto medicamento no produjo ningún incremento en la respuesta contra el VIH, aunque a lo mejor esto se debió a una múltiple interacción entre los medicamentos. Se observó que al combinar delavirdine y adefovir, hizo que el adefovir aumentara los niveles en sangre del delavirdine en un



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



## Terapia de segunda y tercera línea de PI Perspective 28

50%, lo que a su vez resultó en una disminución del 50% en los niveles de saquinavir.

Más aún, los estudios llevados a cabo por *Gilead Sciences*, quienes desarrollaron el adefovir, sugieren que la potencia del adefovir aumenta cuando se usa con 3TC (y posiblemente con abacavir). Las personas en este estudio no recibieron 3TC y en consecuencia, pudo haberse reducido cualquier efecto contra el VIH que el adefovir pudiera contribuir como parte de una terapia de segunda línea.

### Regímenes de tercera línea

No existen normas de atención definidas para las personas que están considerando la terapia de tercera línea, pero muchos investigadores utilizan actualmente una estrategia a la que han llamado “megaHAART” (megaterapia antiretroviral de alta potencia). Esta megaterapia consiste esencialmente en combinar el mayor número posible de medicamentos contra el VIH teniendo la precaución de no causar efectos secundarios serios. Los investigadores en Vancouver han utilizado esta estrategia con cierto grado de éxito. Se presentaron los resultados de dos “estudios de observación” por separado (en un “estudio de observación” no se les asigna a las personas ningún protocolo rígido y se les permite tomar cualquier cosa que les parezca apropiada, posiblemente bajo algunas directrices generales. Es decir, que en estos estudios simplemente se recolecta información sobre lo que les sucede a los voluntarios. Este tipo de estudios no son considerados muy precisos o exactos, pero algunas veces suministran información útil que es utilizada luego para diseñar estudios futuros).

El primer grupo contó con la participación de 98 personas con un promedio de carga viral de cerca de 62,000 copias del ARN VIH y recuentos de células CD4+ de 175. El segundo, con 79 personas con una carga viral promedio de cerca de 55,000 copias del ARN VIH y recuentos de CD4+ de 200. Todos los participantes habían tomado anteriormente aproximadamente siete medicamentos contra el VIH antes de comenzar la megaterapia.

En el primer grupo, las personas habían utilizado medicamentos contra el VIH por cerca de 40 meses en comparación con los aproximadamente 30 meses del segundo grupo. Durante el período de observación del estudio, los participantes por lo general recibieron hasta nueve medicamentos contra el VIH, incluyendo dos inhibidores de proteasa, cuatro nucleósidos análogos de transcriptasa reversa (NARTI), dos no nucleósidos análogos inhibidores de transcriptasa reversa (NNRTI) e hidroxiurea. Cuando era posible, se utilizaron terapias que los participantes no habían utilizado antes.

Los resultados del primer grupo demostraron que cerca del 40% de los participantes tenían cargas virales por debajo de las 400 copias de ARN VIH después de 52 semanas de tratamiento. A los del segundo grupo, no se les hizo un seguimiento durante tanto tiempo,

pero después de 20 semanas con la megaterapia, el 48% logró una disminución viral por debajo de las 400 copias del ARN VIH. En un análisis en busca de indicadores de la respuesta antiviral, se correlacionaron la carga viral (mientras más baja era la carga viral, más probable era que se mantuviera la respuesta contra el VIH) y la resistencia fenotípica (a mayor número de medicamentos que se es sensible, más probable es que se mantenga la respuesta contra el VIH) en el momento de ingresar al estudio.

### Comentarios sobre la terapia de tercera línea

Estos resultados sugieren que a las personas que han estado en una variedad de terapias contra el VIH, les es posible mantener una respuesta antiviral mediante el uso de una megaterapia. Sin embargo, las megaterapias son difíciles y costosas, pudiendo incluir hasta nueve medicamentos al día, lo que hace que muchas personas no puedan tolerar un régimen de esta naturaleza. Aunque los médicos asociados al estudio que utilizaron las megaterapias sugieren que las personas pueden tolerar bien estas combinaciones complejas, los participantes tienden a ser más críticos sobre las dificultades que implica.

Superficialmente, estos resultados parecen un poco mejores que los que se reportaron en el estudio ACTG 359, no obstante que los pacientes participantes tenían problemas más severos de resistencia a los medicamentos. Sin embargo, es casi imposible comparar los resultados de los estudios debido a las grandes diferencias en la forma como se llevaron a cabo. Mientras que el ACTG 359 era tal vez demasiado pequeño y tenía demasiadas opciones controladas para llegar a cualquier conclusión clara, el estudio de observación canadiense careció de controles en general, volviéndolo muy difícil de interpretar y analizar.

### Interrupciones del tratamiento

Uno de los temas más controversiales que se generó en esta reunión fue el de la interrupción del tratamiento. El estudio que produjo la mayor controversia, fue el que reportaron los investigadores de Francfort, Alemania. El estudio hizo un seguimiento a 85 personas que tenían un promedio de carga viral de 160,000 copias del ARN VIH y recuentos de células CD4+ cercanos a 108. Todos los participantes habían tomado un promedio de seis medicamentos contra el VIH, y todos habían recibido entre seis y nueve medicamentos como parte de una megaterapia.

La parte más intrigante del estudio, es la que se refiere a las respuestas que se observaron entre las personas que hicieron una interrupción a su tratamiento por más de dos meses antes de comenzar su régimen de megaterapia. Entre los 50 que hicieron esto, a 39 se les hizo una prueba de resistencia antes de suspender el medicamento actual y luego otra antes de comenzar el régimen de megaterapia.

# Terapia de segunda y tercera línea de PI Perspective 28



Veintiséis personas mostraron evidencia de un cambio de dirección de un virus resistente a una variedad de medicamentos, de acuerdo a lo que muestran las pruebas actuales de resistencia a un virus sensible a los medicamentos (del tipo silvestre). Estas 26 personas mostraron evidencia de resistencia a cerca de ocho medicamentos diferentes contra el VIH al ingresar al estudio. Como era de esperarse, aquellos que interrumpieron la terapia experimentaron un aumento significativo en la carga viral (0.7 log o un aumento de cinco veces) mientras que estaban fuera del tratamiento. Ningún indicador aparente determinó quiénes era más probable que tuvieran un cambio hacia los virus de tipo silvestre o que permanecieran con el virus resistente a los múltiples medicamentos. El 72% de las personas con el cambio, tenían cargas virales inferiores a las 500 copias del ARN VIH después de 24 semanas con la megaterapia, en comparación con solo el 17% que mostraron continuar con un virus resistente a los medicamentos.

También se notó una disminución un poco más cuantiosa en los recuentos de células CD4+ (un descenso de casi 90 células). Se encontró que las personas más propensas a experimentar la disminución en las células CD4+ eran las que antes habían experimentado un aumento significativo mientras que estaban en la megaterapia. Aquellos que no tuvieron un aumento importante, tampoco parecieron experimentar descensos en su recuentos de CD4+, mientras que estaban fuera de la terapia.

Aunque estos resultados sobre la interrupción del tratamiento son alentadores, deben ser vistos con ciertas precauciones:

No todos los que interrumpieron la terapia mostraron evidencias de revertir hacia el virus sensible a los medicamentos (virus de tipo silvestre).

Las personas que interrumpieron la terapia tuvieron un aumento significativo en los niveles del VIH, así como disminuciones importantes en el recuento de CD4+, posiblemente poniéndolos en riesgo de desarrollar una infección oportunista.

No está claro si las personas que experimentaron reducciones en los recuentos de células CD4+ durante la interrupción del tratamiento recuperaron totalmente sus niveles anteriores después de comenzar la megaterapia.

Otro estudio sobre un régimen de tercera línea también contempló una suspensión del tratamiento. En este estudio solo cerca del 15% de los participantes habían utilizado previamente no nucleósidos análogos inhibidores de transcriptasa reversa (NNRTI), permitiéndoles más opciones de utilizar nuevos tipos de medicamentos en su régimen de megaterapia, en comparación con el grupo alemán que se mencionó anteriormente. Este estudio reclutó a 63 personas con una carga viral promedio de 63,000 copias del ARN VIH y recuentos de células CD4+ cercanos a los

128. Cerca del 85% de los participantes interrumpieron sus tratamientos por un período mayor a las cuatro semanas antes de comenzar el régimen de megaterapia, el cual principalmente consistía de efavirenz, ddI, hydroxyurea, ritonavir e indinavir.

Después de 28 semanas de megaterapia, un 85% mostró cargas virales por debajo de 500 copias de ARN VIH y aumentos en los recuentos de células CD4+ de cerca de 100. Desafortunadamente, trece personas suspendieron la terapia contra el VIH bien sea debido a los efectos secundarios (sobre todo debido a efectos neurológicos) o por decisión personal. Las personas con las cargas virales más altas, antes de iniciar su suspensión del tratamiento, parecían mantener respuestas antivirales. Las personas que hicieron la interrupción al tratamiento parecían tener mayor probabilidad de mantener la respuesta.

## Comentario

Claramente el aspecto más interesante de esta reunión fue el de los reportes de éxito entre las personas que hicieron las interrupciones al tratamiento antes de comenzar un régimen de megaterapia de tercera línea. Como resultado, ahora se han planeado estudios para observar más de cerca la interrupción a los tratamientos y tratar de identificar quiénes se podrían beneficiar de una estrategia de este tipo. Por ahora, a las personas que están enfrentando en este momento decisiones sobre la terapia de tercera línea y considerando una interrupción en el tratamiento, se les disuade de hacerlo fuera del contexto de un estudio.

Uno de los aspectos más críticos para las personas en terapias de tercera línea es la falta de normas de atención. Es difícil diseñar un estudio que determine si una estrategia es superior a la otra, si no existen unas normas estandarizadas de atención. *Project Inform*, junto con el *Forum for Collaborative HIV Research*, el *Treatment Action Group* y la División del SIDA de los Institutos Nacionales de Salud, patrocinaron una reunión inmediatamente después del “Segundo Taller Internacional sobre Terapias de Salvamento”. El objetivo del taller sobre “retos en el diseño de estudios clínicos al evaluar el uso antiretrovirales contra el VIH en pacientes con muchos tratamientos anteriores”, era determinar qué podía considerarse como una norma de atención en la terapia de tercera línea; para definir qué podría considerarse un *éxito* o una *falla* en el tratamiento; para definir métodos para determinar la contribución de un solo medicamento en un régimen múltiple de medicamentos; para encontrar métodos para tener acceso a una variedad de nuevos medicamentos que están siendo analizados en este momento en estudios clínicos; para desarrollar nuevos protocolos para evaluar las terapias de tercera línea. Pronto, estará disponible un informe sobre esta reunión y podrá ser obtenido llamando a la línea gratuita de información sobre tratamientos del VIH/SIDA “*Hotline*” de *Project Inform*.