

# ESTRATEGIAS PARA ELEGIR UNA TERAPIA DE TERCERA LÍNEA



asuntos que hay que tener en cuenta cuando se dispone de pocas opciones de medicamentos

UNA PUBLICACIÓN DE

PROJECT  
*inform*

Información,  
inspiración y defensa  
para las personas  
viviendo con VIH/SIDA

ENERO DE 2005



La terapia de tercera línea, algunas veces llamada terapia de rescate o de salvamento, describe los regímenes de tratamiento para las personas a quienes les quedan pocas opciones de medicamentos contra el VIH. Esto incluye a quienes les han fallado al menos dos otros regímenes y las personas cuyo VIH es resistente a por lo menos un medicamento de las tres clases principales. (Ver página 6 para el cuadro de identificación de medicamentos.)

Una terapia de salvamento verdadera o “profunda” es cuando una persona literalmente carece de opciones de tratamiento debido a una resistencia o intolerancia a virtualmente todos los medicamentos contra el VIH. La mayoría de las personas que han afrontado algún tipo de

falla del tratamiento no requieren aún una verdadera terapia de salvamento. Por lo general es posible crear un régimen viable, aunque no sea el ideal, para muchas personas que creen que se les han agotado las opciones.

La falla del tratamiento es un término general para describir una variedad de razones por las cuales el régimen no está funcionando. Estas razones específicas indican qué tanto está actuando un medicamento y si es conveniente usarse de nuevo en futuros regímenes. Esta publicación dará información sobre los asuntos que deben tenerse en cuenta en una situación de terapia de tercera línea. También suministra algunas recomendaciones para las personas en verdaderas situaciones de terapia de salvamento.

## Por qué falla un régimen

En general, se considera que un régimen ha fallado virológicamente cuando el nivel del VIH:

- › no desciende por lo menos hasta en un 90% dentro de los seis meses siguientes a un régimen, y/o
- › se manifiesta y permanece detectable de nuevo (por lo menos durante dos pruebas seguidas) después de haber sido indetectable bajo dicho régimen.

Descubrir las razones de la falla de su régimen actual (y de los pasados regímenes si es posible) es clave para la creación de uno nuevo. La principal razón para que las personas cambien un medicamento individualmente dentro de su régimen total es debido a que la combinación actual ya no mantiene indetectables los niveles del VIH. Para otros, los niveles del VIH pueden ser solo un factor entre varios que contribuyan a que un régimen falle. Entre ellos están:

- › el desarrollo de un virus resistente a los medicamentos,
- › la dificultad de permanecer con el régimen (es decir falta de adherencia)
- › no tener el suficiente nivel del medicamento en la sangre, y
- › la falla del tratamiento debido a los efectos secundarios

## Falla en el tratamiento y resistencia a los medicamentos

Cuando el VIH es capaz de reproducirse en presencia de los medicamentos, se dice que hay una resistencia. La resistencia cruzada ocurre cuando el VIH que puede replicarse en presencia de un medicamento en particular, también puede hacerlo en presencia de otros medicamentos de la misma clase. Por ejemplo, el virus que se vuelve resistente a un medicamento como el efavirenz por lo general también tendrá una resistencia cruzada tanto a la nevirapina como a la delavirdina. Cuando una persona desarrolla resistencia a un medicamento o resistencia cruzada, esto puede limitar enormemente la eficacia de las opciones de medicamentos contra el VIH.

Existen dos clases de pruebas que pueden ayudar a determinar si el VIH se ha vuelto resistente a los medicamentos. Ambas requieren que el nivel del VIH sea de por lo menos 1,000 copias para poder suministrar una información útil. Estas pruebas, llamadas pruebas de fenotipo y genotipo, suelen usarse para detectar cuáles medicamentos se han vuelto resistentes al virus, y posiblemente, cuál es el grado de resistencia. Sin embargo, ambas pruebas pueden fallar en detectar la resistencia, debido a que el VIH resistente al medicamento podría no estar presente en la muestra de sangre.

Es importante enfatizar dos puntos. Uno es que las pruebas de resistencia producen los resultados más significativos cuando se llevan a cabo mientras la persona está en terapia contra el VIH. De esta manera es más probable que los resultados se refieran concretamente a los medicamentos que está tomando en el momento de la prueba. El otro es que los resultados de una prueba de resistencia son solo una parte de la historia en el momento de considerar las terapias que podrían ser o no viables en un futuro. Considerar su historial del uso de medicamentos contra el VIH y sus experiencias con otros regímenes es de gran importancia al elegir los “mejores” medicamentos para usar en el siguiente régimen.



## adherencia

Uno de los factores que puede llevar al desarrollo de resistencia es no ser capaz de tomar los medicamentos exactamente como han sido recetados. Varios estudios muestran que es más probable que las personas logren niveles indetectables del VIH, y que los mantengan así, cuando toman más de un 95% de sus dosis tal como les fueron recetadas. Sin embargo, aun cuando la adherencia sea casi perfecta podría ocurrir una falla del tratamiento. Un estudio reciente encontró que el virus resistente a los medicamentos puede encontrarse en personas que se adhieren a su tratamiento la mayor parte del tiempo. Es importante identificar las razones que nos impiden la adherencia y hacer algo por solucionarlas. La publicación de Project Inform “La adherencia: cómo mantenerse al día con los medicamentos” ofrece importantes consejos para identificar y sobre ponerse a cualquier obstáculo en este campo.

## Falla del tratamiento debido a efectos secundarios

Desafortunadamente, los efectos secundarios pueden ir mano a mano con los beneficios de la terapia contra el VIH. Algunos pueden impactar moderadamente la calidad de vida o pueden durar solo un corto lapso de tiempo. Podría ser útil descartar sus posibles causas, o considerar formas de manejarlos, antes de cambiar de medicamentos contra el VIH. (La publicación de Project Inform, "Cómo lidiar con los efectos secundarios de los medicamentos", ofrece consejos útiles sobre como lidiar con algunos de los efectos secundarios más comunes.)

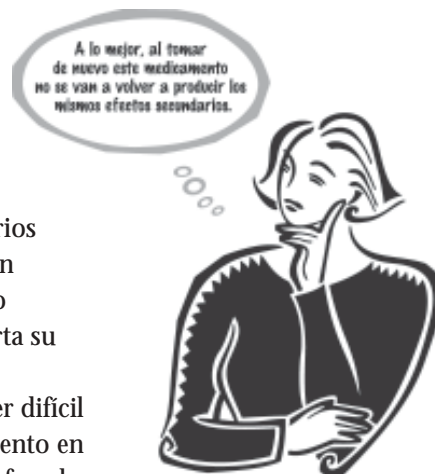
Decidir qué hacer acerca de los efectos secundarios (como los niveles elevados de colesterol o triglicéridos, la resistencia a la insulina o la redistribución de la grasa) puede constituir un mayor reto. Muchas personas tienen opciones limitadas de tratamiento, así es que cambiarse de un medicamento problemático podría simplemente no ser una opción. En este caso, la elección puede ser cambiarse a un régimen que incluya medicamentos ya usados anteriormente, los cuales conlleven menores riesgos, hasta que otros medicamentos con menos efectos secundarios se encuentren disponibles.

Al considerar sus futuros tratamientos, es importante considerar los posibles efectos secundarios en el resto de opciones de medicamentos disponibles. Como se mencionó anteriormente, algunas personas encuentran que ciertos medicamentos que les produjeron antes efectos secundarios inaceptables, podrían no causar absolutamente

ningún efecto cuando se vuelven a usar. Si usted ha experimentado efectos secundarios con un medicamento o un régimen en el pasado, esto necesariamente no descarta su uso en el futuro.

Similarmente, puede ser difícil determinar cuál medicamento en un régimen en particular fue el culpable de un efecto secundario dado. Si usted ha estado en un régimen de cuatro medicamentos, podría ser que dos de estos fueran los que podría volver a usar sin tener efectos problemáticos.

También, algunas veces es muy difícil distinguir los síntomas de la enfermedad del VIH de los efectos secundarios de los medicamentos. ¿Fue un medicamento el que le causó la diarrea o fue el VIH, o acaso sería algo completamente distinto? Mientras el medicamento pueda usarse de nuevo de manera segura, podrá continuar en su "caja de herramientas" de opciones actuales o futuras. Habría que estar preparado mentalmente y planificar para el caso de que el efecto secundario se presentara de nuevo. Pero en general, haber suspendido un medicamento debido a sus efectos secundarios no lo descarta para un uso futuro.



## Una guía experta

Al crear un nuevo régimen, es útil contar con una guía experta. En general, las personas que ven un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad del VIH tienen menos probabilidades de afrontar un avance de la enfermedad que quienes ven médicos menos experimentados. Podría ser especialmente importante contar con una ayuda experta al escoger las terapias y hacer un monitoreo de la salud cuando se toman decisiones complejas acerca de la terapia de tercera línea.

No todo el mundo puede ver un médico altamente experimentado. Para algunos, un centro de educación

y entrenamiento sobre el SIDA (AETC por su sigla en inglés) podría ayudar a proveer una guía experta para su médico. Usted puede tener acceso a estos centros en [www.aids-ed.org](http://www.aids-ed.org) o pidiéndole a su médico que llame al 1-800-933-3413. La línea telefónica de ayuda (Warmline) está disponible para médicos y otros proveedores de atención médica. No ofrece información acerca de tratamientos directamente a las personas que viven con el VIH. Por último, La American Academy of HIV Medicine en [www.aahivm.org](http://www.aahivm.org) puede guiar a los médicos y pacientes a otros médicos que la Academia certifica como especialistas del VIH.



## Cómo crear su próximo régimen

El régimen ideal contiene al menos dos medicamentos potentes a los cuales el virus no ha desarrollado resistencia, preferiblemente aquellos que nunca se han usado antes. Muchos estudios muestran que las personas que inician un régimen con por lo menos dos nuevos medicamentos (sin inquietudes de resistencia o resistencia cruzada) tienen un mucho mayor grado y magnitud de reducción viral que las personas que permanecen solo con uno.

Para algunas personas, los medicamentos aprobados recientemente (tenofovir, atazanavir y enfuvirtide) serán suficientes para conformar un régimen con dos nuevos medicamentos. Para otros, estos medicamentos podrían ofrecer solamente un nuevo medicamento viable. Algunas personas dependerán de los programas expandidos de acceso o de estudios para tener acceso a otros nuevos medicamentos. Los activistas están trabajando con las compañías de medicamentos para aumentar el número de estudios sobre terapias de tercera línea y hacer posible que las personas tengan entrada a más de un programa expandido de acceso a la vez con el fin de desarrollar regímenes más eficaces.

Varios medicamentos se encuentran disponibles a través de programas de acceso expandido o estudios sobre nuevos medicamentos. Entre ellos están los siguientes:

- › **TIPRANAVIR**, que es un inhibidor de la proteasa que se encuentra en estudios a gran escala. Se toma dos veces al día y se fortifica con una pequeña dosis de ritonavir, y puede actuar contra virus resistentes a otros inhibidores de la proteasa.
- › **ELVUCITABINE** (ACH-126,443) es un NRTI próximo a entrar a estudios en gran escala. Actúa contra virus que conllevan la mutación M184V, que indica resistencia al 3TC y el FTC.
- › **TMC114** (inhibidor de la proteasa) y **TMC125** (NNRTI), ambos se encuentran en estudios de tamaño mediano y actúan contra virus que son resistentes a otros medicamentos de estas clases.

## opciones de terapia

Las tres estrategias incluyen:

Es posible encontrar terapias exitosas aunque la persona no pueda crear un nuevo régimen con dos nuevos medicamentos. El éxito de estas estrategias puede no ser igual a la de un tratamiento completamente nuevo, pero han producido resultados favorables en por lo menos algunas de las personas observadas en los estudios reportados hasta la fecha. Estas estrategias suelen requerir de una guía experta y monitoreo. También pueden conllevar otros riesgos y efectos secundarios, así como el avance de la enfermedad.

## después de varias fallas

Permanecer en un tratamiento "fallido", con recuentos de células CD4+ estables

Cuando el VIH cambia y se vuelve resistente a algunos medicamentos, a veces no se reproduce tan bien. Esto es particularmente cierto con los inhibidores de la proteasa, y con algunos NRTI que hacen que el VIH desarrolle la mutación M184V. Algunos investigadores se refieren a estos cambios como que el virus deja de estar en forma y disminuye su capacidad de reproducción. Hacer que el virus sea menos capaz de reproducirse en las personas cuyos recuentos de células CD4+ permanecen altos y estables podría permitirles que permanezcan en sus tratamientos "fallidos" y obtener así algunos beneficios, mientras que esperan que nuevos medicamentos se encuentren disponibles.

Uno de los posibles riesgos de permanecer en una terapia fallida es desarrollar un virus que conlleve varias mutaciones, aumentando así el riesgo de una resistencia. Esto podría disminuir aún más la posibilidad de que otros medicamentos funcionen. Además, varios estudios sobre personas experimentadas en el tratamiento mostraron que al permitir que el VIH eleve sus niveles por encima de 100,000 se disminuye también las posibilidades de que el siguiente tratamiento funcione bien. Por consiguiente, aunque la práctica de permanecer en un tratamiento fallido se está volviendo más común en las situaciones de terapia de tercera línea, esto dista mucho de lo ideal. Sin embargo, podría resultar útil para personas en espera de nuevos medicamentos.

Interrupción del tratamiento antes de iniciar un nuevo régimen

Aumentar los beneficios de medicamentos utilizados anteriormente mediante la interrupción de la terapia durante un tiempo antes de cambiarse a un nuevo régimen reciclado es algo que está siendo estudiado en este momento. Se espera que el virus resistente a los medicamentos pase a un segundo plano durante el tiempo que la persona deja de utilizar los medicamentos (la interrupción). En teoría, esto permitiría que el tipo de virus silvestre (o salvaje), el cual es sensible a los medicamentos, sea el predominante, dándole a la gente una respuesta más potente y benéfica de un nuevo régimen.

Estos estudios han dado resultados mixtos, ya que uno muestra beneficios de la interrupción de la terapia antes de iniciar un nuevo régimen mientras que otros no muestran ninguno. En cada uno, la interrupción de la terapia implicó aumentos significativos en los niveles del VIH y serios descensos en los recuentos de células CD4+ durante su duración. El principal peligro del uso de estas interrupciones en la terapia de tercera línea es el serio riesgo de que la enfermedad avance. En todos los estudios, las personas que intentaron la interrupción típicamente perdieron en promedio la mitad de sus CD4+. Para más información, lea la publicación de Project Inform, "Estrategias para el logro de Interrupciones Estructuradas del Tratamiento".

Diseño de un nuevo régimen, con una guía experta, que incluya cinco o más medicamentos (siglas en inglés megaHAART o gigaHAART)

Varios estudios han mirado los posibles beneficios de utilizar una combinación de múltiples medicamentos después de una falla del tratamiento. Aunque uno de los estudios consideró un régimen con dos NNRTI (efavirenz y nevirapina), la mayoría incluyó dos y posiblemente hasta tres inhibidores de la proteasa junto con uno o varios NRTI. Se llegaron a usar hasta cuatro NRTI. Los retos de dicha estrategia son obvios. Mientras más medicamentos use una persona, mayor es el riesgo de efectos secundarios y más grande es el impacto en la calidad de vida. Hasta ahora, estas estrategias han producido solo modestos beneficios en la mayoría de los casos y a menudo un aumento en los efectos secundarios así como una gran complicación en el manejo de la interacción entre los medicamentos.



## El nivel en sangre de los medicamentos: monitoreo terapéutico

Un buen número de investigadores opina que las variaciones en la forma como el organismo de las distintas personas descomponen (metabolizan) los medicamentos podría jugar un papel importante en cuanto a la falla del tratamiento cuando existe una buena adherencia. Cuando una compañía desarrolla un nuevo medicamento contra el VIH, ésta determina la dosis que va a producir los mayores descensos en la carga viral con los menores efectos secundarios para la mayoría de las personas. Sin embargo, algunas personas acumularán niveles en sangre del medicamento que son mayores que el promedio, lo que podría conducir a efectos secundarios más severos. Otros podrán no mantener los niveles suficientes y por consiguiente desarrollar una resistencia al medicamento. Así que aunque una persona tome la dosis recomendada de todos sus medicamentos, podrían haber períodos en los que consistentemente los niveles es su sistema fueran o bien muy altos o muy bajos.

Por este motivo, varias naciones europeas revisan de manera rutinaria los niveles en sangre de la terapia contra el VIH después de que una persona inicia un nuevo régimen. Cuando se encuentran problemas, entonces se trata de ajustar la dosis para asegurar que la persona obtenga la dosis adecuada. A este chequeo de los niveles del medicamento en sangre se le denomina monitoreo terapéutico del medicamento (TDM por su sigla en inglés). Esta práctica ya ha sido usada durante algún tiempo en otras enfermedades con el fin de asegurar que la persona obtenga los niveles adecuados del medicamento.

Unos pocos estudios que han usado el TDM para le tratamiento del VIH han mostrado una mejor respuesta de las personas cuyos niveles en sangre permanecen consistentemente en los niveles ideales. Estos mismos (y estudios similares) también han mostrado mayores efectos secundarios en las personas cuyos niveles en sangre han permanecido consistentemente muy altos.

Sin embargo, el problema de usar el TDM en el tratamiento del VIH es que los niveles del medicamento en el organismo de una persona pueden variar algo de día a día. Esto puede ser especialmente cierto para las mujeres durante el embarazo. En los Estados Unidos, los kits estándar de TDM no están diseñados para monitorear los medicamentos contra el VIH. El TDM está siendo estudiado en los Estados Unidos y podría tener un papel más importante en el futuro. Mientras tanto, no hay manera (fuera de los estudios) para la mayoría de las personas de utilizar el TDM como guía en sus decisiones acerca del tratamiento.

## Algunas palabras finales sobre la terapia de tercera línea

El primer paso para desarrollar una estrategia para la terapia de tercera línea es entender las razones por las cuales su tratamiento actual ya no está funcionando y por qué le han “fallado” los anteriores. Esto ayuda a aclarar cuáles opciones se encuentran verdaderamente disponibles para usted. Las pruebas de resistencia son necesarias para guiar estas decisiones.

Idealmente, con el uso de las pruebas de resistencia, una guía experta y nuevos tratamientos, es posible diseñar un régimen con al menos dos medicamentos que actúen contra el VIH. Cuando no sea posible, los programas de acceso expandido y los estudios podrían ofrecer otras opciones.

Algunas personas pueden continuar beneficiándose de sus tratamientos actuales aunque sus niveles del VIH sigan aumentando. Por consiguiente, aquellos que pueden esperar de manera segura a que nuevos medicamentos se encuentren disponibles para diseñar un nuevo régimen con dos medicamentos activos, sería conveniente que lo hagan. Sin embargo, esperar hasta que los niveles sobrepasen los 100,000 podría limitar aún más las opciones futuras.

Todavía surgen algunas esperanzas de los estudios sobre la terapia de tercera línea. Project Inform continuará abogando por las necesidades de las personas con experiencia en los tratamientos.

## cuadro de medicamentos

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE DE MARCA
Los inhibidores de proteasa	
amprenavir	Agenerase
atazanavir	Reyataz
fosamprenavir	Lexiva
indinavir	Crixivan
lopinavir+ritonavir	Kaletra
nelfinavir	Viracept
ritonavir	Norvir
saquinavir hgc	Invirase
saquinavir sgc	Fortovase
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (NRTI) y los nucleótidos (NtRTI)	
abacavir	Ziagen
didanosina (ddI)	Videx
didanosina, recubrimiento entérico (ddI EC)	Videx EC
emtricitabina (FTC)	Emtriva
FTC+tenofovir	Truvada
lamivudina (3TC)	Epivir
stavudina (d4T)	Zerit
stavudina, liberación prolongada (d4T XR)	Zerit XR
tenofovir	Viread
zalcitabina (ddC)	Hivid
zidovudina (AZT)	Retrovir
3TC+abacavir	Epzicom
3TC+AZT	Combivir
3TC+AZT+abacavir	Trizivir
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los no nucleósidos (NNRTI)	
delavirdina	Rescriptor
efavirenz	Sustiva
nevirapina	Viramune
Inhibidor de entrada	
enfuvirtide (T20)	Fuzeon