

# ESTRATEGIAS PARA LA TERAPIA DE TERCERA LÍNEA



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

PUBLICADO POR



MAYO DE 2008



La mayoría de las personas que viven con el VIH en algún momento tendrán que tomar decisiones acerca de tratar su enfermedad del VIH. Con el tiempo, algunos cambiarán sus regímenes por distintas razones, y es muy probable que deban cambiarlos varias veces. Esto lleva a una situación en la que quedan pocas opciones para agregar nuevos medicamentos contra el VIH cuando sea necesario.

Tener una vasta experiencia con los distintos regímenes es una de las razones por la que usted deberá afrontar la terapia de tercera línea. Otra razón podría ser que su VIH se ha vuelto resistente a por lo menos uno de los medicamentos de las tres clases principales: inhibidores de la proteasa, NRTI (nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa) y NNRTI (no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa). Una tercera razón podría ser una falla del tratamiento en por lo menos otros dos regímenes. Las razones específicas por las que usted se cambia

de ciertos medicamentos en particular determinarán si estos medicamentos pueden o no volver a ser utilizados, y cómo, en un régimen futuro.

Algunas veces, las personas se refieren a la terapia de tercera línea como *terapia de salvamento* o *de rescate*. La terapia de salvamento verdadera o “profunda” es cuando una persona literalmente carece de opciones de tratamiento por resistencia y/o intolerancia a virtualmente todos los medicamentos contra el VIH. La mayoría de las personas con alguna falla del tratamiento no requieren una verdadera terapia de salvamento. Con frecuencia es posible crear un régimen viable, aunque no sea el ideal, a pesar de creerse que se han agotado las opciones.

Esta publicación trata sobre los asuntos a considerar cuando usted tenga que enfrentar la toma de decisiones acerca de la terapia de tercera línea. También ayuda a guiar a las personas que afrontan una verdadera terapia de salvamento.

## Por qué falla un régimen

En general, un régimen ha fallado cuando su nivel del VIH:

- › no desciende por lo menos en un 90% dentro de los primeros seis meses con el nuevo tratamiento, y/o
- › se vuelve y permanece detectable (durante por lo menos dos pruebas seguidas) después de haber estado indetectable.

Descubrir las razones por las cuales su régimen actual está fallando (y los regímenes pasados, si es posible) es clave para crear uno nuevo. La principal razón de que algunas personas se cambien de medicamentos individuales o regímenes enteros es debido a que la combinación actual ya no mantiene los niveles del VIH indetectables. Para otros, los niveles del VIH pueden ser el único factor entre otros que contribuya a la falla del régimen. Estos pueden incluir:

- › desarrollar un virus resistente a los medicamentos,
- › dificultad para mantenerse en un régimen,
- › no tener suficiente nivel del medicamento en la sangre, y
- › los efectos secundarios.

## Resistencia a los medicamentos

La *resistencia a los medicamentos* ocurre cuando el VIH puede reproducirse en la presencia de los medicamentos. La *resistencia cruzada* ocurre cuando el VIH que se reproduce en presencia de un medicamento en particular puede también reproducirse en la presencia de otros medicamentos de la misma clase. Por ejemplo, el VIH que es resistente al Sustiva (efavirenz) suele tener una resistencia cruzada tanto con el Viramune (nevirapina) como con el Rescriptor (delavirdina). Cuando una persona desarrolla resistencia a los medicamentos o resistencia cruzada, esto puede limitar enormemente las opciones eficaces de medicamentos contra el VIH.

Dos clases de pruebas pueden ayudar a determinar si su VIH se ha vuelto resistente. Para lograr un mejor resultado, ambas requieren que su nivel del VIH sea de por lo menos 1,000 copias. Las pruebas de *genotipo* detectan a cuáles medicamentos su VIH se ha vuelto resistente. Las pruebas de *fenotipo* se utilizan para determinar hasta qué punto ha llegado la resistencia. Sin embargo, ambas pueden fallar en detectar la resistencia debido a que el VIH resistente puede no estar presente en la muestra de sangre, o estar presente a un nivel demasiado bajo para ser detectado.

Es importante enfatizar dos puntos. El primero es que las pruebas de resistencia producen los resultados más significativos cuando se hacen mientras usted está en terapia contra el VIH.

De esta manera, es más probable que los resultados estén relacionados con los medicamentos que usted está tomando. El otro es que los resultados son solo parte de la historia cuando se consideran otros medicamentos. Teniendo en cuenta sus antecedentes y sus experiencias con otros regímenes es sumamente importante elegir el “mejor” medicamento para usar en el siguiente régimen.



## adherencia

Un factor que puede llevar a la resistencia a los medicamentos es no tomarlos exactamente como fueron recetados. Las personas tienen una mayor probabilidad de lograr y mantener un VIH indetectable cuando toman más del 95% de sus dosis tal como fueron recetadas. Sin embargo, aun cuando la adherencia sea casi perfecta, puede ocurrir la falla del tratamiento. Más de un estudio ha encontrado que el VIH resistente a los medicamentos puede encontrarse en personas que se adhirieron a sus regímenes la mayor parte del tiempo. Es importante identificar por qué la adherencia podría ser un reto para usted y hacer algo al respecto. (En la publicación de Project Inform, *Adherencia, cómo mantenerse al día con sus medicamentos* encontrará consejos útiles.)

## Falla del tratamiento debida a efectos secundarios

Desafortunadamente, los efectos secundarios pueden ir de la mano con los beneficios que se obtienen de la terapia del VIH. Algunos pueden afectar moderadamente su calidad de vida o pueden durar solo un corto tiempo. Pero antes de cambiarse de medicamentos contra el VIH, es útil descartar sus posibles causas o idearse maneras de manejarlos. (La publicación de Project Inform, *Cómo lidiar con los efectos secundarios de los medicamentos*, ofrece unos buenos consejos.)

Decidir qué hacer con los otros efectos secundarios tales como los niveles elevados de colesterol y triglicéridos, la resistencia a la insulina y la redistribución de la grasa, podría ser más desafiante. Puesto que muchas personas tienen opciones de tratamiento limitadas, cambiarse de los medicamentos que los producen, podría simplemente no ser factible. En este caso, la opción podría ser cambiarse a un régimen que incluya medicamentos que se hayan usado antes, los cuales tienen menos riesgos de estos efectos secundarios, hasta que haya disponibles otros medicamentos.

Si usted ha tenido en el pasado efectos secundarios con un medicamento o un régimen, esto no necesariamente significa que no pueda volver a usarlo. Algunas personas encuentran que un medicamento que les ha causado efectos secundarios inaceptables anteriormente, ya no les causa

ningún efecto secundario cuando lo han vuelto a usar.

Similarmente, podría ser difícil saber cuáles medicamentos en su régimen fueron los culpables de producir los efectos secundarios. Si usted está tomando cuatro medicamentos, es posible que pueda volver a usar dos o hasta tres de ellos en el futuro sin que se produzcan mayores problemas.

También algunas veces es muy difícil distinguir los efectos secundarios de los medicamentos de algunos de los síntomas de la enfermedad del VIH. ¿Fue un medicamento el que le produjo la diarrea o fue el VIH? o ¿pudo haber sido causada por algo completamente distinto? En tanto que un medicamento pueda volver a usarse de manera segura, este puede permanecer en su lista de opciones. Podría requerir cierta preparación mental y planificación en caso de que surjan los efectos secundarios. Pero en general, suspender un medicamento debido a los efectos secundarios no siempre lo descalifica para su uso más adelante.

La investigación muestra que es más probable que las personas con recuentos bajos de células CD4 experimenten efectos secundarios, y que estos tiendan a ser más severos. Por consiguiente, si usted inició un régimen de medicamentos en el pasado, cuando su recuento de células CD4 era más bajo que ahora, es probable que en el presente no vaya a experimentarlos.

### Una guía experta

Al conformar un nuevo régimen, es especialmente importante contar con una guía experta para tomar estas complejas decisiones. Las personas que ven a un médico experimentado en el VIH tienen menores probabilidades de enfrentar un avance de la enfermedad que quienes ven a un médico con menos experiencia.

Para aquellos que no pueden ver a un médico con experiencia, el sitio regional del AIDS Education and

Training Center (AETC) puede ayudar a proveer una guía experta para su médico. Usted puede contactar a estos centros en [www.aids-ed.org](http://www.aids-ed.org) o pedirle a su médico que llame al 1-800-933-3413 (no disponible para pacientes). Por último, la American Academy of HIV Medicine en [www.aahivm.org](http://www.aahivm.org) puede dirigir a los médicos y los pacientes a otros médicos que la academia certifica como especialistas en el VIH.



## Cómo conformar su próximo régimen

El régimen ideal debe incluir por lo menos dos medicamentos potentes a los que su VIH no sea resistente, preferiblemente que no hayan sido utilizados antes. Muchos estudios muestran que las personas que inician un tratamiento con por lo menos dos nuevos medicamentos, completamente activos, tienen mayores posibilidades de un mejor resultado de sus regímenes.

Para algunas personas, los medicamentos recientemente aprobados — Intelence (etravirina), Isentress (raltegravir) y Selzentry (maraviroc) — son suficientes para conformar un régimen con dos nuevos medicamentos. Para otros, estos pueden ofrecer solamente uno. Algunas personas dependerán de los programas de acceso expandido, los estudios sobre terapias de tercera línea, o una mezcla de estos para tener acceso a nuevos medicamentos.

## El ritmo de desarrollo de los medicamentos

Desarrollar nuevos medicamentos es un proceso desigual e impredecible. Por ejemplo, desde finales de 2006 a comienzos de 2008, cuatro nuevos medicamentos han sido aprobados, incluyendo dos nuevas clases. Esto permitió a muchas personas con opciones limitadas de tratamiento conformar potentes regímenes nuevos, completamente activos — en muchos casos, por primera vez en muchos años. Desafortunadamente, no se esperan nuevos medicamentos hasta el 2010. Si usted tiene una vasta experiencia en los medicamentos, con resistencia a muchos de los medicamentos antiguos contra el VIH, esta nueva cosecha de medicamentos representa una gran oportunidad de crear un régimen eficaz y duradero.

# opciones de terapia

Las tres estrategias incluyen:



Es posible encontrar un régimen exitoso, aun cuando no sea uno nuevo, con dos nuevos medicamentos. El éxito de estas estrategias puede no ser igual a un régimen completamente nuevo, pero han producido resultados favorables por lo menos en algunas de las personas observadas en los estudios hasta la fecha. Estas estrategias suelen necesitar guía experta y monitoreo. También pueden plantear otros riesgos de efectos secundarios y avance de la enfermedad.

## después de varias fracasos

### La permanencia en un régimen “fallando”, con recuentos estables de células CD4

Algunas veces, cuando el VIH cambia y se vuelve resistente a algunos medicamentos, puede no reproducirse tan eficientemente. Esto es particularmente cierto con los inhibidores de la proteasa y algunos NRTI — Emtriva (emtricitabina/ FTC) y Epivir (lamivudina/ 3TC) — que hacen que el VIH desarrolle la mutación M184V.

Cuando el VIH no se reproduce tan bien por su propia cuenta, por ejemplo con la mutación M184V, se dice que hay una reducción en la salud viral o la capacidad de replicación. De manera que cuando el VIH tiene una “salud viral” menos buena en las personas cuyos recuentos de CD4 permanecen altos y estables, éstas pueden permanecer en sus regímenes “fallando”, obteniendo algunos beneficios, mientras esperan que haya disponibles nuevos tratamientos.

Uno de los mayores riesgos de permanecer en un tratamiento “fallando” es que el virus puede desarrollar varias mutaciones, lo cual aumenta las probabilidades tanto de la resistencia a un medicamento en particular como de la resistencia cruzada. Otro riesgo es que los niveles del VIH se eleven por encima de 100,000 en las personas experimentadas en los tratamientos, lo que reduce las posibilidades de que el siguiente tratamiento funcione bien. Aunque permanecer en un tratamiento “fallando” no es lo ideal, puede ser conveniente para aquellos que esperan nuevos medicamentos.

### La creación de un nuevo régimen, con guía experta y cinco o más medicamentos

Varios estudios han observado los posibles beneficios de utilizar múltiples combinaciones de medicamentos después de una “falla” del tratamiento. A esto se le llama algunas veces megaterapia antiviral de alta potencia (megaHAART o GigaHAART, en inglés). Aunque un estudio observó un régimen con dos NNRTI (Sustiva y Viramune), la mayoría de ellos incluyó el uso de dos, y posiblemente hasta tres, inhibidores de la proteasa en conjunto con varios NRTI. Algunas veces se utilizaron 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 que la persona experimenta en su calidad de vida.

Cuando más, estas estrategias han ofrecido solo modestos beneficios en la mayoría de los casos y con frecuencia han aumentado los efectos secundarios además de complicar enormemente la interacción entre los medicamentos. La tendencia ahora es tratar de reducir el número de medicamentos que toma una persona, cuando esto se puede hacer de manera segura. De hecho, las pautas federales acabaron de aumentar información sobre cómo y cuándo reducir de manera segura el número de medicamentos que está tomando una persona experimentada en el tratamiento.

# opciones de terapia, continué

## La interrupción de la terapia antes de iniciar un nuevo régimen

Algunos estudios han utilizado la interrupción estructurada del tratamiento (STI, por sus siglas en inglés) antes de cambiarse a un régimen nuevo o reciclado con la esperanza de que el virus resistente a los medicamentos se desvaneciera durante la interrupción. En teoría esto permitiría que los virus silvestres del VIH (es decir, los virus que son sensibles a los medicamentos) volvieran a ser la mayoría, dándole a las personas la oportunidad de una respuesta más beneficiosa al nuevo régimen.

Los resultados de estos estudios son mixtos. Uno muestra beneficios de hacer una interrupción estructurada del tratamiento antes de iniciar un nuevo régimen, mientras que otros no muestran ninguno. En cada uno de los estudios, los que interrumpieron la terapia tuvieron aumentos significativos en los niveles del VIH y marcados descensos en los recuentos de células CD4. El principal peligro del uso de los STI en la terapia de tercera línea es el riesgo de un avance grave de la enfermedad. En todos los estudios, las personas que ensayaron el STI típicamente perdieron la mitad de sus células CD4. Las personas que tienen recuentos bajos de CD4 en cualquier momento tienen un mayor riesgo de esta interrupción estructurada del tratamiento.

Cada vez hay más evidencias que sugieren que los ITS son riesgosos. El estudio más importante relacionado con esto fue el llamado SMART, el cual comparó el tratamiento continuo contra el VIH al tratamiento intermitente basado en los recuentos de células CD4 en cerca de 6,000 personas alrededor del mundo. Como se reporto aquí en [www.projectinform.org/news/08\\_croi/020408d.shtml](http://www.projectinform.org/news/08_croi/020408d.shtml) (en inglés), el estudio SMART fue suspendido tempranamente cuando mayores tasas de enfermedad y muerte fueron observadas en las personas en el grupo del tratamiento intermitente. Otros estudios, incluyendo el PART, el DART y el TRIVICAN han encontrado riesgos similares en los ITS. Para más información, lea la publicación de Project Inform, *Las interrupciones estructuradas del tratamiento*.

## cuadro de medicamentos

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE DE MARCA
Los inhibidores de proteasa	
Aptivus	tipranavir
Crixivan	indinavir
Invirase	saquinavir hgc
Kaletra	lopinavir + ritonavir
Lexiva	fosamprenavir
Norvir	ritonavir
Prezista	darunavir
Reyataz	atazanavir
Viracept	nelfinavir
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (NRTI) y los nucleótidos (NtRTI)	
Combivir	3TC + AZT
Emtriva	emtricitabina (FTC)
Epivir	lamivudina (3TC)
Epzicom	3TC + abacavir
Retrovir	zidovudina (AZT)
Trizivir	3TC + AZT + abacavir
Truvada	FTC + tenofovir
Videx	didanosina (ddI)
Videx EC	didanosina, recubrimiento entérico (ddI EC)
Viread	tenofovir
Zerit	stavudina (d4T)
Ziagen	abacavir
Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los no nucleósidos (NNRTI)	
Intelence	etravirina
Rescriptor	delavirdina
Sustiva	efavirenz
Viramune	nevirapina
NRTI + NNRTI	
Atripla	FTC + efavirenz + tenofovir
Inhibidor de entrada	
Fuzeon	enfuvirtide (T20)
Selzentry	maraviroc
Inhibidor de integrasa	
Isentress	raltegravir

## Revisión de los niveles del medicamento en la sangre

Algunos investigadores opinan que las diferentes maneras en las que el organismo de una persona puede descomponer (*metabolizar*) los medicamentos pueden ser las responsables de la falla en el tratamiento cuando se tiene una buena adherencia. Los medicamentos contra el VIH por lo general son desarrollados para producir los mayores descensos posibles en los niveles del VIH, con el menor número de efectos secundarios en la mayoría de las personas. Sin embargo, algunas personas acumularán niveles del medicamento en la sangre más altos que el promedio, lo que quizás puede llevar a más efectos secundarios. Otros en cambio, no mantendrán los niveles suficientes lo que puede inducir el desarrollo de la resistencia. Así que aunque algunas personas pudieran tomar sus medicamentos tal como fueron recetados, puede haber ocasiones cuando hay muy poco o demasiado medicamento en sus sistemas.

Por esta razón, varias naciones europeas revisan de manera rutinaria los niveles en la sangre de la terapia contra el VIH después de que una persona ha iniciado un nuevo régimen. Cuando se encuentran problemas, se ajustan las dosis para asegurar que la persona esté obteniendo una dosis adecuada del medicamento. A este proceso se le llama comúnmente monitoreo terapéutico del medicamento (TDM por sus siglas en inglés), y desde hace un tiempo ha venido siendo usado también para otras enfermedades.

Unos pocos estudios que han utilizado este monitoreo para el tratamiento del VIH han mostrado una mejor

respuesta en las personas cuyos niveles del medicamento han estado consistentemente en el punto ideal. Estos y otros estudios han mostrado un mayor número de efectos secundarios en las personas con niveles continuamente altos del medicamento en la sangre.

Sin embargo existen dos problemas con el uso del TDM para el VIH. El primero es que los niveles del medicamento en el organismo de una persona pueden tener variaciones de día en día. Esto puede ser especialmente cierto en las mujeres durante sus períodos menstruales o durante el embarazo. El segundo es que la mayoría de los medicamentos contra el VIH actúan dentro de las células, y el TDM por lo general mide el nivel del medicamento en el plasma sanguíneo, es decir por fuera de las células.

Aunque es lógico asumir que existe una fuerte relación entre la cantidad de medicamento encontrada en el interior y el exterior de una célula, la cantidad limitada de esta investigación ha producido resultados contradictorios. En los Estados Unidos, los kits de laboratorio estándar para medir el TDM no están disponibles para los medicamentos contra el VIH. Están ahora bajo estudio y muchos podrán tener un rol más importante en el futuro. Fuera de estos estudios, no hay manera de que la mayoría de las personas usen un TDM para guiar sus decisiones sobre el tratamiento.

### palabras finales acerca de la terapia de tercera línea

El primer paso para desarrollar una estrategia para la terapia de tercera línea es entender por qué su régimen actual ya no está funcionando y por qué los regímenes anteriores han “fallado”. Esto ayuda a aclarar qué opciones verdaderamente le quedan disponibles. Los resultados de las pruebas de resistencia son necesarios para guiar estas decisiones.

Idealmente, crear un régimen con por lo menos de medicamentos que sean activos contra el VIH suele ser posible utilizando los resultados de las pruebas de resistencia, una guía experta y nuevos tratamientos.

Cuando sea posible, unirse a programas de acceso expandido y estudios clínicos puede ofrecer opciones para usted.

Algunas personas pueden continuar beneficiándose de sus regímenes actuales aun cuando sus niveles del VIH estén en aumento. Por consiguiente, es conveniente que aquellos que puedan esperar de manera segura a que los nuevos medicamentos estén disponibles para conformar un nuevo régimen con dos medicamentos activos, así lo hagan. Sin embargo, esperar hasta que el nivel del VIH suba por encima de 100,000 podría

limitar aún más sus opciones de tratamiento futuras.

Durante los últimos 10 años, la mayoría de los nuevos medicamentos contra el VIH han sido estudiados primero en personas con una extensa experiencia en los tratamientos. Algunas de las nuevas generaciones de medicamentos han mostrado los mejores resultados hasta ahora en estas personas. Aunque muchos han sido ayudados por estos nuevos medicamentos, Project Inform continúa presionando por que haya nuevas opciones para las personas con mucha experiencia en los tratamientos.