

Actualización de la estrategia de PI Perspective 26



Traducido y adaptado al español por Sergio González-Pavez

Uso restringido de los inhibidores de proteasa

Reimpreso de
 PI Perspective #26, diciembre 1998

Desde la Conferencia Internacional del SIDA en Ginebra, la idea de usar terapias combinadas para postergar el uso de los inhibidores de proteasa ha sido un asunto muy discutido. La lógica de esta restricción es usar una combinación de tres drogas para reducir la carga viral bajo el límite de detección y reservar los inhibidores de proteasa para un uso posterior. En teoría, la ventaja de reservar los inhibidores de proteasa para más adelante, no sólo significa reservar la droga más potente para más tarde, sino que además retrasa el riesgo de los efectos secundarios asociados con el uso a largo plazo de los inhibidores de proteasa. Aquellos que promueven el uso restringido de los inhibidores de proteasa, creen que esto constituye una mejor estrategia a largo plazo y puede aumentar el tiempo de efectividad de estas drogas.

No todo el mundo está de acuerdo con la lógica que hay detrás de este régimen de restricción de los inhibidores de proteasa. Algunos investigadores aún creen que el mejor golpe en contra de la infección del VIH es el primer golpe. Ellos defienden la posición de que incluso la terapia inicial debiera comenzar con nuestras drogas anti-VIH más potentes. Esto, según creen, dará como resultado una terapia efectiva de más larga duración; las drogas más potentes se incorporan en la terapia en la medida que el paciente esté en las mejores condiciones de salud y esté mejor preparado para esquivar los efectos secundarios. Hasta el momento, no hay información de peso que nos permita decir cuál de estas terapias es la que ayudará a la persona a vivir por más tiempo. Son simplemente opiniones.

En los meses recién pasados, el fomento del régimen de postergar los inhibidores de proteasa, especialmente con el uso del efavirenz (Sustiva), ha alcanzado un nivel muy alto. Muchos médicos están usando el régimen con efavirenz en forma rutinaria como primera opción para las personas que están recién comenzando una terapia, y en algunos casos, retirando los inhibidores de proteasa de la combinación para dar lugar al efavirenz. Los datos que se utilizan como principal argumento para restringir o moderar el uso de inhibidores de proteasa con efavirenz, es una simple prueba en personas que no han estado previamente en una terapia anti-VIH, en la que se compara la combinación que contiene efavirenz con la combinación que contiene Crixivan. Ese estudio, publicado en *PI Perspective 25*, parece mostrar que la combinación con efavirenz es igual, si no superior, a la combinación con indinavir. Incluso aunque el uso del efavirenz es simple y representa un beneficio real, hay buenas razones para tomar precauciones antes de emitir un juicio acabado sobre este punto de vista. Estos pueden ser resumidos de la siguiente manera:

- *En principio, los resultados del estudio efavirenz vs. inhibidores de proteasa, están basados en un seguimiento de 24 semanas.* Datos que aún no han sido revisados, extienden este estudio a 36 semanas. Esto, en comparación con los estudios sobre los inhibidores de proteasa que ahora muestran una respuesta al tratamiento duradera por más de dos años de seguimiento, incluso en personas que han usado otras terapias anti-VIH en el pasado.
- *Porque el efavirenz es más fácil de usar que el indinavir (1 dosis al día vs. 3 dosis al día con el estómago vacío). No está claro que los datos arrojados por el estudio sean el resultado del efavirenz como una droga más potente, o bien sean el resultado de una mejor observancia al tratamiento.* Si la mejor observancia al tratamiento explica los resultados, entonces estos no son aplicables a los pacientes que son capaces de seguir rigurosamente el tratamiento con indinavir.
- *En principio el estudio fue llevado a cabo sabiendo qué medicamento era cada uno (open label), y no con medicamentos "ciegos" (blind test).* Esto significa que tanto los pacientes como los médicos sabían qué medicamentos estaba tomando cada paciente. Muchas personas ingresaron a esta prueba principalmente para obtener acceso al efavirenz. Cuando algunos de ellos recibieron indinavir en vez de efavirenz, dejaron el estudio aunque igual fueron incluidos en los resultados como "fallas" al tratamiento con indinavir. Esto puede constituir un sesgo o parcialidad en los resultados del estudio. De cualquier modo, los estudios "open label" nunca han sido tan confiables como los estudios "doblemente ciegos" (en estos, y para evitar sesgos, ni los pacientes ni el personal a cargo de la investigación conocen la terapia que está siendo administrada).



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



Actualización de la estrategia de PI Perspective 26

- *El efavirenz (de igual modo que la nevirapina y la delavirdina) presenta una “baja barrera genética” de resistencia a la droga.* Esto significa que la aparición de una simple mutación genética puede detener la efectividad de la droga. Por el contrario, los inhibidores de proteasa como el indinavir, requieren de 2 ó 3 o más mutaciones antes de que fallen completamente. De acuerdo con esto, muchos investigadores se preguntan si las combinaciones con efavirenz continuarán siendo efectivas en el tiempo como la combinación típica con un inhibidor de proteasa. Puede que, inicialmente, todo funcione muy bien, pero la pregunta más importante es cuán bien se sostendrá en el tiempo.
- *En este estudio, las personas que recibieron indinavir desempeñaron un buen papel más bien pobre comparado con el de las personas en cualquier otro estudio sobre el indinavir.* En otros estudios con poblaciones de pacientes similares, recibiendo la misma combinación con indinavir, un porcentaje significativamente más grande de las personas alcanzaron y mantuvieron la supresión viral bajo el límite de detección. No está claro por qué el grupo que recibió indinavir tuvo una actuación tan pobre en este estudio, pero es obvio que esta experiencia con indinavir no es típica.

Los promotores de la combinación con efavirenz insinúan fuertemente que el efavirenz es la mejor opción para reemplazar los inhibidores de proteasa en las terapias combinadas que otras drogas de esta clase, particularmente la nevirapina y la delavirdina. Dejando las estrategias de venta agresiva de lado, simplemente no existe evidencia para afirmar esta postura. Ningún estudio ha comparado directamente el efavirenz con otras drogas de su clase. Tanto la nevirapina como la delavirdina salieron al mercado con la reputación de ser, de algún modo, más débiles que los inhibidores de proteasa, pero esta percepción fue derivada principalmente de los estudios que las utilizaron en forma inadecuada en combinación con dos drogas. Combinaciones posteriores con tres drogas, usando cualquiera de éstas como “ancla” en la terapia, han mostrado resultados similares a los del estudio del efavirenz con respecto al porcentaje de personas que alcanzan niveles de carga viral bajo el límite de detección. Debido a que el precio del efavirenz es un 60% y 70% más caro que el de la nevirapina o delavirdina respectivamente, el valor comparativo de estas drogas es importante. Hasta que se realicen estudios directamente comparativos, no existe una base válida para sugerir que una de estas drogas es superior a la otra. En otras palabras, la gente que está considerando usar la terapia de reemplazo de los inhibidores de proteasa, no deberían asumir de manera automática que el régimen debe estar basado en el uso de efavirenz. En el caso de usar una de estas tres drogas como el “ancla” en la terapia que reemplaza a los inhibidores de proteasa, es importante usarla en combinación con dos drogas análogas nucleósidas (por ejemplo:

AZT [zidovudina, Retrovir], ddI [Videx], d4T [Zerit], etc.) que sean nuevas para la persona. Por favor, vea el recuadro con información comparativa entre los tres análogos no-nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.

Aunque las tres drogas parecen ser equivalentes, no se han realizado estudios para ponerlas frente a frente y compararlas. Algunos asuntos importantes para considerar antes de decidir cuál de las tres drogas adoptar, deben ser los horarios de las dosis, las características de los efectos secundarios y las interacciones con otras drogas. Tal vez el efavirenz es la droga más fácil de tomar, pues requiere de una sola dosis diaria. Entre las tres, sin embargo, es la que probablemente tiene más efectos secundarios. Al igual que los inhibidores de proteasa, el efavirenz ha demostrado elevar los niveles de los triglicéridos y el colesterol en algunos pacientes. Las personas que estén pensando en reemplazar los inhibidores de proteasa por temor a los efectos que pueden producir los elevados niveles de colesterol y de los triglicéridos a largo plazo, deberían estar alerta porque esta droga también ofrece los mismos efectos secundarios. Es más, el uso del efavirenz está asociado con efectos secundarios neurológicos, que incluyen sueños extraños, sensación de desorientación, y la sensación de estar con “resaca”. La delavirdina es usada comúnmente en terapias combinadas con un inhibidor de proteasa para ajustar los niveles de las otras drogas en la sangre. En la práctica diaria, rara vez se usa la delavirdina como la más importante en una combinación de tres drogas. Esto es porque en los estudios anteriores no se utilizó la delavirdina en regímenes con tres drogas (sólo en regímenes con dos drogas) y su efectividad estaba bajo cuestionamiento. Los resultados de estudios más recientes, donde la delavirdina fue usada en una combinación de tres drogas, mostró que era potente si se usaba en una terapia óptima con otras dos drogas. Tal vez porque requiere de una dosis tres veces al día, los efectos secundarios son menores que con las otras dos drogas. El efecto secundario más común a ambas, delavirdina y nevirapina, es el sarpullido; sin embargo, el índice de sarpullido es mucho menor entre la gente que está tomando delavirdina. La nevirapina requiere sólo dos dosis diarias, y esto la hace más fácil de tomar que la delavirdina y, porque no tiene los efectos secundarios neurológicos y metabólicos adicionales del efavirenz (aumento del colesterol y los triglicéridos) está siendo usada como la opción más apropiada para las personas que escogen el régimen de restricción de los inhibidores de proteasa, particularmente para aquellas personas que están co-infectadas con VIH y hepatitis y que tienen otros signos o síntomas de daños en la función hepática.

Otro punto que debe ser tomado en consideración, aunque no ha sido una preocupación en los regímenes que postergan el uso de inhibidores de proteasa, surge cuando el efavirenz es usado en combinación con un inhibidor de proteasa. Dentro de este tipo de combinación, esta droga disminuye significativamente los niveles de algunos inhibidores

Actualización de la estrategia de PI Perspective 26



de proteasa. Los niveles de indinavir son reducidos en un 31%, y los niveles de saquinavir (Fortovase) son reducidos en un 62%. En consecuencia, cuando el efavirenz es combinado con cualquiera de estas dos drogas, la dosis del inhibidor de proteasa debe ser ajustada. La nevirapina (Viramune) también disminuye los niveles de indinavir y saquinavir. La delavirdina (Rescriptor), en cambio, aumenta los niveles en la sangre de algunos inhibidores de proteasa. Esta propiedad de la delavirdina puede permitir disminuir las dosis de los inhibidores de proteasa o aumentar su potencia.

Comentario

En general, ninguna de estas consideraciones descartan el uso del efavirenz o el de los regímenes de reemplazo de los inhibidores de proteasa. La duración a largo plazo de las drogas en la categoría “no-nucleósidos” es una cuestión que aún está por resolverse. Esto a llevado a que algunos investigadores creen que el mejor uso para esta clase de drogas será en combinación con inhibidores de proteasa, en vez de ser una alternativa a ellos. Es de vital importancia recordar que si el paciente desarrolla resistencia a cualquiera de las tres drogas “no-nucleósidas” en un régimen que reemplaza a los inhibidores de proteasa, estas drogas no podrán ser utilizadas más adelante en el curso de la enfermedad del VIH.

En resumidas cuentas, nadie dispone de la información adecuada que pueda probar las recomendaciones acerca del uso del régimen

de reemplazo de los inhibidores de proteasa, o acerca del valor comparativo del efavirenz, la nevirapina o la delavirdina. Para algunos, los regímenes ofrecidos por las drogas “no-nucleósidas”, debido a la facilidad en su dosificación, constituyen un factor decisivo en el momento de elegir una combinación. Para otros, los asuntos relacionados con los resultados a largo plazo pueden ser factores de mayor peso que la simple comodidad. En algunos años más y con mayores estudios comparativos, las personas tal vez no tendrán que escoger de esta manera. Pero en este momento, es todo lo que se puede hacer con los datos disponibles.

Project Inform On Line!



www.projinf.org

Los servicios y publicaciones de Project Inform están disponibles en Internet. Puede contactar el website de Project Inform en:

1-800-822-7422

| Droga | Efectos secundarios comunes | Interacciones entre las drogas | Asuntos especiales o Beneficios |
|------------------------------------|---|--|--|
| Delavirdina (Rescriptor) | Sarpullido (es el índice más bajo de las 3 drogas) | Generalmente potencia los niveles de los inhibidores de proteasa en la sangre, y también el de algunas otras drogas. | Usada comúnmente con inhibidores de proteasa, para regular su dosificación o aumentar su potencia; entre los tres, es probablemente el que ofrece menos efectos secundarios. Dosis: tres veces la día. Es el de menor precio entre los tres. |
| Efavirenz (Sustiva) | Alteración del sistema nervioso; aumenta el nivel de los triglicéridos y el colesterol; sarpullido. | Generalmente reduce el nivel de los inhibidores de proteasa en la sangre y también el de otras drogas. | Afecta el hígado, probablemente no es una buena opción para las personas con hepatitis; perturbador neurológico; efectos sobre los triglicéridos y el colesterol. Tiene el precio más alto de todos. Dosis: una vez al día. |
| Nevirapina (Viramune) | Sarpullido. | Generalmente produce una pequeña disminución en los niveles de otras drogas en la sangre. | Es el más suave con el hígado; índice más alto de sarpullido que la delavirdina; la dosis actual es dos veces al día. Precio moderado. |