

Las terapias antiretrovirales en la infección por VIH

Marzo 2001

MINISTERIO DE SALUD

Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

Departamento de Calidad en la Red

División de Inversiones y Desarrollo de la Red Asistencial

Informe elaborado por: Dr. Miguel Araujo

Búsqueda bibliográfica: Sra. Patricia Kraemer

Revisión: Dr. Fernando Otaíza

CONTENIDOS

1. Introducción	3
2. Objetivos	3
3. Métodos	4
4. Consideraciones generales	4
5. Clasificación de las terapias antiretrovirales	6
6. Los estudios de efectividad de las terapias antiretrovirales	8
7. Factores que afectan la efectividad de la terapia	11
8. Evidencia sobre la efectividad de las terapias	13
9. Conclusiones	17
10. Referencias	18

1. Introducción

El presente informe responde a una solicitud de la División de Salud de las Personas del Ministerio de Salud, y fue concebido como un instrumento de apoyo a la formulación de objetivos sanitarios para la década 2000-2010 en materia de VIH/SIDA.

En virtud de ello la perspectiva del análisis no está centrada en el estado coyuntural de los tratamientos antiretrovirales para los pacientes portadores de VIH/SIDA, sino que aborda la efectividad de estas terapias y los elementos que inciden en ella con una mirada amplia, e intenta analizar su comportamiento evolutivo como tecnología sanitaria. El informe está dirigido entonces a quienes deben adoptar decisiones sobre políticas y objetivos sanitarios de mediano o largo plazo en este campo. Cabe consignar finalmente que el plazo para la elaboración del informe fue breve lo que limitó la exhaustividad de los análisis y la profundidad de la búsqueda bibliográfica.

2. Objetivos

Objetivo General

El objetivo general de este informe es sintetizar evidencia científica relevante sobre las terapias antiretrovirales de los pacientes con infección por VIH, para apoyar la adopción de políticas y estrategias futuras.

Objetivos Específicos

Evaluar la efectividad de las terapias antiretrovirales

Identificar los factores que pueden influir sobre la efectividad de los tratamientos

Identificar factores que pueden facilitar la correcta evaluación futura de las terapias por parte del Ministerio de Salud

3. Métodos

Búsqueda bibliográfica:

Fuentes: Cochrane Database, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, National Guidelines Clearinghouse, Medline (1997 a la fecha), AIdstrials, listas de referencias de los artículos seleccionados.

Palabras clave: Anti-HIV Agents [Mesh term], términos Mesh de drogas antiretrovirales específicas, Controlled Trial.pt, Randomized Controlled Trial.pt; filtros metodológicos en Medline para revisiones sistemáticas y meta-análisis, y para estudios sobre pronóstico, del Centre for Reviews and Dissemination.

Criterios de inclusión (tipos de documento): Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos controlados, y estudios de cohorte sobre factores pronósticos, cuyo tema central estuviera relacionado con las terapias antiretrovirales en pacientes adultos con infección por VIH.

Análisis de datos:

La evidencia sobre la efectividad de las terapias se extrajo de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, de los ensayos clínicos randomizados obtenidos por la búsqueda, preferentemente aquellos doble ciego, y de estudios de cohorte. No se realizó análisis crítico individual de los artículos ni integración cuantitativa de resultados.

4. Consideraciones generales

Los tratamientos para los pacientes portadores de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pertenecen al grupo de las tecnologías sanitarias en fase de evolución rápida. Esto se ha expresado en la aparición, en un lapso de pocos años, de una amplia gama de combinaciones de fármacos y de esquemas de tratamiento.

Las sustancias evaluadas en ensayos clínicos relacionados con Sida son ya más de 300, y la cantidad de estudios ha experimentado un incremento importante en el último quinquenio. Más de 200 artículos calificados como ensayos controlados sobre terapia antiretroviral son registrados cada año en Medline. Este universo de estudios contiene una gran variedad de opciones terapéuticas, ya sea por las combinaciones de fármacos utilizadas, por las dosis o formas de administración, o por las distintas condiciones basales de los pacientes

Aidline, la base de datos general sobre VIH/Sida de la National Library of Medicine (NLM) ha acumulado cerca de 200.000 registros, la mayor producción de material científico de la historia de la medicina para un período tan breve de tiempo y en torno a una sola patología.

A esto debemos sumar que la velocidad de aparición de nuevos fármacos y de nuevas propuestas terapéuticas supera muchas veces la capacidad de evaluar experimentalmente los efectos clínicos finales de las mismas, lo que ha obligado al uso de indicadores intermedios de laboratorio como medida de resultado. Así, muchas de las terapias no han llegado a ser evaluadas aún en el largo plazo respecto a sus efectos adversos, a su impacto sobre la calidad de vida y al pronóstico vital de los pacientes.

Este escenario de complejidad se completa finalmente con un conjunto amplio de incertidumbres referidas a aspectos tales como (1)(2):

- Cuándo iniciar la terapia
- Cómo mantenerla después de una inducción exitosa
- Cómo asegurar la menor resistencia posterior del virus a las terapias
- Cuál es la toxicidad acumulativa de los tratamientos
- Cómo mejorar la adherencia de los sujetos al tratamiento
- Cuál es el grado de adherencia necesario para prevenir la aparición de resistencia
- Cuál es el seguimiento óptimo de laboratorio en casos individuales

- Cuándo modificar o suspender la terapia en casos individuales

Si bien en cada uno de estos aspectos se han ido generando consensos que han permitido elaborar guías terapéuticas (3)(4)(5)(6)(7), el tema es esencialmente dinámico. Por esta razón, cualquier proyección respecto a esta patología debe ser conservadora y admitir un grado amplio de variación tanto desde el punto de vista clínico (tipo y efectividad de las terapias en un momento dado, pronóstico de la enfermedad) como económico.

Desde la perspectiva económica, una simple modificación en el umbral de inicio del tratamiento en los pacientes portadores asintomáticos podría significar que el costo promedio de la terapia antiretroviral aumente considerablemente, o al revés, que esos mayores costos se vean finalmente compensados o superados por el ahorro en tratamiento de las enfermedades asociadas al Sida.

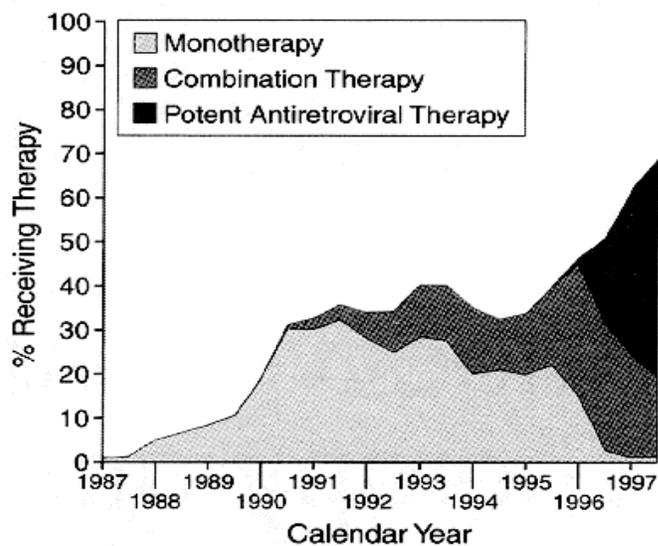
5. Clasificación de las terapias antiretrovirales (tarv)

El análisis detallado de los fármacos antiretrovirales, sus mecanismos de acción y aspectos específicos de las diversas combinaciones utilizadas a lo largo de la historia de la epidemia de VIH/Sida escapan al objetivo de este informe. Dado que la solicitud para esta evaluación tuvo su origen en incertidumbres respecto a la efectividad relativa de la monoterapia, biterapia, y la triterapia, y a la validez del uso de indicadores de laboratorio para medir la efectividad de las mismas, aportaremos en primer término una breve descripción de estas tres categorías de tratamiento, y en la sección siguiente analizaremos críticamente lo relativo a las medidas de resultado en VIH/Sida.

Mono y biterapias: las primeras formas de tratamiento antiretroviral aplicadas fueron a base de drogas individuales (inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa). La más extensivamente utilizada y estudiada de éstas es la zidovudina o AZT. Estos tratamientos fueron el único recurso hasta fines de los años 80, cuando surge la “biterapia” o más exactamente las “terapias de combinación”, definidas en general como el uso conjunto de dos o más inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa.

Terapias antiretrovirales altamente activas (HAART en su sigla en ingles): el segundo punto de corte en esta clasificación corresponde a las HAART (equivalente a la denominación menos exacta de “triterapias”), que incluyen a una amplia categoría de regímenes de tratamiento, usualmente a base de tres o más drogas, y que, en pacientes no tratados previamente, se espera que reduzcan los niveles plasmáticos del virus a límites bajo la posibilidad de detección. La mayoría de los HAART incluye drogas de a lo menos dos de las tres clases de terapia antiretroviral (inhibidores nucleósido de la transcriptasa reversa o NRTI; inhibidores no nucleósido de la transcriptasa reversa o NNRTI; e inhibidores de proteasa o PI) (8)(9). Comenzadas a utilizar en 1996, actualmente las HAART son la terapia recomendada como de primera línea por las guías en uso en países desarrollados (en general, 2 NRTI + 1 PI) (3)(4)(5)(6).

Figura 1: evolución en el uso de las tres variedades de terapia antiretroviral en 5 grandes ciudades de USA (Multicenter AIDS Cohort Study).



Extraído de: Detels: JAMA, Volume 280(17).November 4, 1998.1497-1503

6. Los estudios de efectividad de las terapias antiretrovirales

6.1 Tipo y calidad de los estudios

El patrón de diseño para la evaluación de las terapias ARV son los ensayos clínicos aleatorizados. En el caso de los pacientes con VIH/SIDA, varios factores pueden afectar las condiciones experimentales del estudio: la actitud de los pacientes hacia la terapia, su nivel de conocimiento de la enfermedad, la dependencia de sustancias psicotrópicas o alcohol, el acceso a co-intervenciones, y la pérdida de seguimiento por efectos adversos, entre otros.

Quienes analicen la efectividad de los tratamientos deben privilegiar en primer lugar la evidencia aportada por este tipo de ensayos, por sobre cualquier otro diseño de investigación, consideración fisiopatológica u opinión de experto, y deben tomar en cuenta aquellos aspectos más críticos de su validez interna, a saber:

- Calidad de la randomización: Si efectivamente se aplicó un método de aleatorización y si la asignación fue encubierta
- Si hubo doble ciego: Lamentablemente esta condición no se cumple en un porcentaje importante de los ensayos en VIH/Sida
- Si el seguimiento fue lo suficientemente completo
- Si el análisis se hizo sobre la base de la intención de tratar

En cuanto a la síntesis de resultados, se admite que pocos estudios son lo suficientemente parecidos como para poder combinar sus resultados estadísticamente, y por ello los meta-análisis en este campo son escasos y deben ser analizados con cautela. La síntesis entonces, debiera ir orientada en general a la descripción de tendencias más que a la obtención de estimadores precisos de efecto.

El acceso a los estudios, por su parte, se encuentra facilitado por la existencia de bases de datos y registros prospectivos específicos para VIH/SIDA. Pese a esto, los evaluadores deben proveerse de mecanismos de acceso a la abundante evidencia no publicada

(especialmente estudios presentados en congresos) que existe en este campo, para limitar los efectos del sesgo de publicación.

En cuanto al uso de las Guías Clínicas y recomendaciones publicadas en el extranjero, que provienen especialmente de países más industrializados, la mayoría de las encontradas no utiliza métodos explícitos de búsqueda ni de análisis de la validez de los estudios, y combina en forma importante la evidencia directa con el consenso de expertos. Es importante que los cuerpos técnicos que tengan la responsabilidad de formular recomendaciones a nivel nacional o local se apoyen en las guías metodológicamente más rigurosas.

6.2 Medidas de resultado de las TARV

Indicadores clínicos

Los indicadores clínicos son las medidas de resultado más importantes en las que deben basarse las estrategias de intervención, y deben prevalecer sobre las medidas intermedias. Estos incluyen sobrevida, progresión a Sida, eventos serios o potencialmente mortales, y diversas medidas de calidad de vida. Existe consenso sobre la necesidad de realizar ensayos clínicos más prolongados que midan este tipo de desenlaces, como única forma de desentrañar las dudas que persisten respecto al momento óptimo para iniciar la terapia, a cuándo debe modificarse, y a cuál es la toxicidad y tolerabilidad de largo plazo de las HAART (2). Esta recomendación sin embargo será de difícil aplicación práctica por inconvenientes de orden ético. Hoy en día un criterio prevalente para la interrupción precoz de un ensayo clínico sobre terapia antiretroviral es la aparición de diferencias significativas en el grado de supresión viral entre una rama y otra del estudio. A continuación nos referiremos al uso de estos indicadores de laboratorio en los estudios de efectividad de las TARV.

Indicadores virológicos e inmunológicos

El uso extensivo de los indicadores de laboratorio para evaluar la efectividad de las terapias antiretrovirales ha llevado a algunos a cuestionar si éstos son realmente predictivos de un

mejor desenlace clínico en el mediano o largo plazo. Los indicadores son básicamente dos: Carga viral en plasma, medida por los niveles de HIV-1 RNA, y recuento de células CD4.

Las bases racionales para el uso de estos indicadores nacen en primer lugar de la evidencia aportada por grandes estudios de cohorte (10)(11), en cuanto al carácter predictivo de la carga viral basal, y en mejor medida, de la combinación de carga viral y el recuento de CD4, sobre la progresión de la enfermedad. El valor de la carga viral pre-tratamiento como factor pronóstico se mantiene independiente de las terapias subsecuentes.

Valor predictivo a 1 año de seguimiento

Katzenstein (12) analizó la asociación entre HIV RNA, el recuento de CD4 y los desenlaces clínicos después de la terapia con nucleósidos en 391 adultos del AIDS Clinical Trials Group Study 175. Sus resultados demostraron que existía una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de progresión a Sida y muerte y el grado de supresión de HIV RNA plasmático: 90% de reducción en el riesgo de progresión asociado a la disminución de 1.0 log entre el RNA basal y a la semana 56 ($p = 0.007$). En oposición, los recuentos de CD4 no fueron predictores de desenlaces clínicos.

Hughes (13), en contexto del Protocolo 241 del ACTG [AIDS Clinical Trials Group], sobre 198 pacientes adultos, encontró también una asociación estadísticamente significativa entre ambos indicadores y la progresión de enfermedad, definida como la ocurrencia de infecciones oportunistas, cáncer o muerte durante las 48 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El riesgo de progresión disminuyó más de un 50% por cada 10 veces de reducción en el HIV-1 RNA a las 8 semanas del inicio de tratamiento, y un 67% por cada dos veces de aumento del recuento de CD4 ($p < 0.001$).

Valor predictivo a largo plazo

O'Brien (14) analizó 270 pacientes sintomáticos del Veterans Affairs Cooperative Study on AIDS, demostrando una asociación significativa entre el riesgo de progresión a Sida y el descenso los niveles plasmáticos de HIV RNA 6 meses después de la randomización (Riesgo relativo 0.67; $P < 0.001$, por cada reducción de 0.5 log₁₀ copias/mL respecto del basal). Lo interesante de este estudio, sin embargo, fue el seguimiento a largo plazo, 54

meses en promedio (18-60), llevada a cabo en una submuestra de 70 pacientes, que reveló también una asociación significativa entre el retorno a los niveles basales de HIV RNA a los 6 meses, y la progresión a Sida en el largo plazo (RR, 4.28 [CI, 1.59 to 11.6]; P = 0.004). Esta asociación de largo plazo no pudo ser demostrada en el caso de los recuentos de CD4.

Finalmente, Hill (15) llevó a cabo un meta-análisis que analiza el valor predictivo de los niveles de RNA viral y el recuento de CD4 sobre las reducciones en la progresión clínica a Sida o muerte en los pacientes sometidos a terapia antiretroviral. El autor reunió 15 ensayos clínicos, de cada uno de los cuales extrajo (i) el cambio en el HIV-1 RNA a las 16 semanas respecto del basal; (ii) el cambio a las 16 semanas en el recuento de CD4; y (iii) la velocidad de progresión clínica. Pese a algunas inconsistencias, se encontró una correlación significativa entre ambos parámetros de laboratorio y los clínicos.

En suma, existe evidencia que da cuenta del valor predictivo de la reducción en los niveles de RNA viral en plasma dentro del primer año de tratamiento, sobre el pronóstico clínico de los pacientes tratados con drogas antiretrovirales, tanto a corto como a mediano plazo.

7. Factores que afectan la efectividad de la terapia

La efectividad de las TARV tiene dos importantes oponentes, que se encuentran a su vez íntimamente ligados: baja adherencia al tratamiento, y resistencia a las drogas retrovirales. Ambos aspectos constituyen capítulos completos que contribuyen a hacer aún más compleja la atención de los pacientes con VIH/SIDA. Citaremos sólo algunos antecedentes relativos a cada uno de estos factores por la importancia que tienen al momento de adoptar decisiones sobre las estrategias de intervención y a la eventual distribución de recursos:

7.1 Adherencia

Prácticamente todos los regímenes antiretrovirales son de difícil cumplimiento por sus efectos adversos y complejidad posológica. Existe evidencia empírica del fuerte impacto que pueden producir pequeñas variaciones en la adherencia sobre los efectos terapéuticos.

En un estudio reciente sobre 84 pacientes (16), el 81% de aquellos con una adherencia mayor de 95% alcanzaron supresión viral completa a 3 meses, comparado con sólo un 64% entre los que adhirieron un 90 a 95%, y un extremo 6% entre aquellos cuya adherencia fue menor de 70%. Esta asociación fue altamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.0001$).

No se encontró publicaciones que abordaran de una manera sistemática la tolerancia y los efectos adversos de corto y largo plazo de las distintas formas de terapia antiretroviral. Las diferencias en las formas de medir y reportar estos efectos en los estudios individuales hace difícil llegar a conclusiones sólidas por el momento.

Antecedentes preliminares aportados por Conasida sobre la buena adherencia observada en Chile aportan tranquilidad en cuanto a este aspecto, sin embargo, el margen de seguridad es muy estrecho, por lo que el monitoreo de este factor entre nuestros pacientes y la intervención precoz en caso necesario resultan imperativos.

7.2 Resistencia

La importancia de la resistencia a las TARV se encuentra ampliamente documentada. El aspecto que permanece aún sin ser dilucidado y que podría jugar un rol en el manejo de estos pacientes en el mediano plazo, especialmente en los casos de falla de tratamiento, es el uso de test de resistencia a un nivel más masivo, fuera del contexto de los ensayos clínicos (6).

8. Evidencia sobre la efectividad de las terapias

8.1 Evidencia experimental

Monoterapia versus Terapias combinadas

A lo menos dos meta-análisis publicados han dado cuenta de la mayor efectividad de las terapias combinadas sobre la monoterapia con inhibidores de la transcriptasa reversa, tanto a nivel clínico como de laboratorio.

Staszewski (17) recopiló cuatro ensayos clínicos randomizados doble-ciego, demostrando que la zidovudine/lamivudine (ZDV/3TC) producía un mayor beneficio clínico que la zidovudine sola. El meta-análisis demostró reducciones estadísticamente significativas en torno al 50% en la aparición de eventos clínicos adversos en los pacientes que recibieron la terapia combinada.

Darbyshire (18), por su parte, reunió 6 ensayos clínicos randomizados que comparaban zidovudine (AZT) con zidovudine + didanosine (ddI) o zidovudine + zalcitabine (ddC), concluyendo que ambas terapias combinadas eran superiores, con reducciones significativas en el riesgo de progresión o muerte a un plazo promedio de seguimiento de 29 meses.

Terapias combinadas versus Terapias altamente activas

Desde su aparición en 1996, un conjunto importante de estudios controlados ha puesto en evidencia también la mayor efectividad de las terapias altamente activas sobre la biterapia, tanto en sujetos vírgenes a tratamiento como en los ya tratados previamente, medida a través de los niveles de HIV-1 RNA y de CD4 (21)(22)(23). A su vez, existen ensayos que han demostrado supresión de la viremia (niveles de HIV-1 RNA menores de 50 copias/ml) con el uso de las HAART a los tres años de seguimiento (20).

Paralelamente, aún resulta notable la escasa evidencia experimental sobre la efectividad clínica relativa de las HAART no sólo en el largo plazo, sino también dentro del primer año de tratamiento. En nuestra revisión, el ensayo randomizado de Hammer (24) sobre 1.156

pacientes y con un período de seguimiento promedio de 38 semanas, es el único que demuestra una menor progresión clínica con la triterapia versus la biterapia (RR 0.50; IC 95% 0.33 - 0.76; P=0.001) y una menor mortalidad 1.4% (triterapia) versus 3.1% (biterapia) en el plazo indicado (RR estimado 0.43; IC 95% 0.19 - 0.99; P=0.04).

Otro elemento que ha sido objeto de preocupación, dados los problemas de tolerancia y otros efectos adversos que eventualmente podrían jugar en contra del uso prolongado de las HAART, es la decisión en torno a cuál es la mejor opción terapéutica después de una inducción exitosa con HAART, si mantener el tratamiento original o permitir que el paciente continúe con un esquema menos agresivo. Al respecto, Rutherford (25) publicó un meta-análisis, actualizado a febrero de 2000, que reúne cuatro ensayos clínicos randomizados que comparan esquemas de biterapia con HAART. En todos los casos el riesgo de pérdida de la supresión viral obtenida con el tratamiento de inducción fue considerablemente mayor con la biterapia (OR 5.55 IC 95% 3.14 - 9.80).

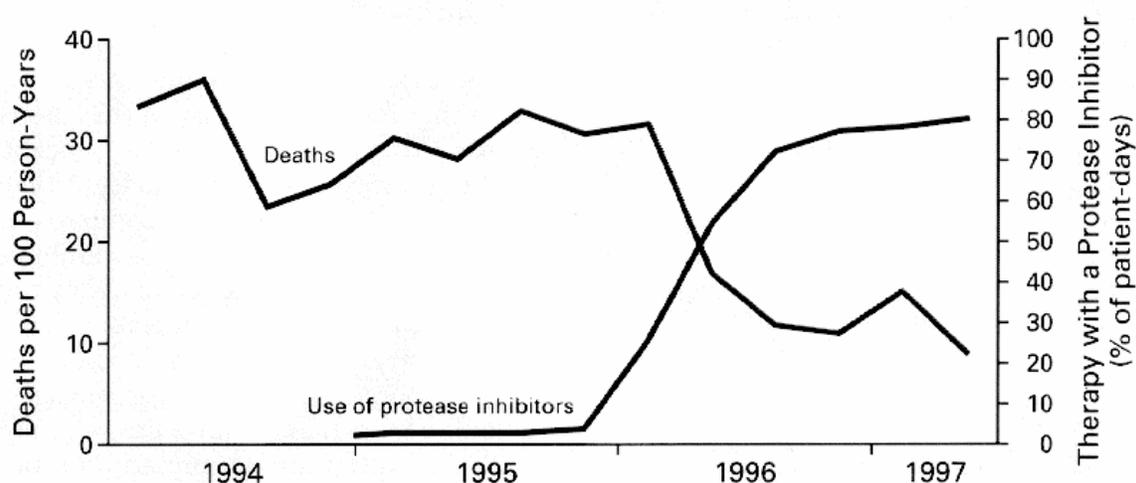
Evidencia de estudios observacionales

Además de la evidencia resumida previamente, gran parte de la defensa de las HAART versus las terapias de combinación proviene de estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre el uso de los distintos tipos de terapia con la progresión y efectos clínicos finales en pacientes infectados. Pese a sus limitaciones frente a la evidencia aportada por los ensayos clínicos randomizados, por las múltiples variables de confusión que pueden incidir en los hallazgos, los estudios de cohorte proveen también información de mucha utilidad para conocer la evolución pronóstica que ha experimentado la infección por VIH desde sus inicios hasta ahora, ya no en el contexto restrictivo de los ensayos clínicos sino en el entorno de la práctica habitual, y suplen en parte las limitaciones de los ensayos en cuanto a los plazos de seguimiento y a las consideraciones de tipo ético.

Uno de estos estudios fue el llevado a cabo por Palella et.al (26) sobre un total de 1.255 pacientes pertenecientes al HIV Outpatient Study, vistos entre Enero de 1994 y Junio de 1997, cuyo denominador común fue a lo menos un recuento de CD4 bajo 100 células/ml. El estudio analizó la morbilidad y mortalidad versus cuatro categorías de tratamiento: sin terapia, monoterapia, terapia de combinación, y terapia de combinación que incluye un

inhibidor de proteasa, y los datos fueron ajustados por uso de profilaxis contra infecciones oportunistas, factores demográficos, CD4 en la primera visita, y otros. Los resultados demostraron una disminución progresiva de la mortalidad acentuada de manera notable a fines de 1995 siguiendo a la introducción de los inhibidores de proteasa (ver figura 2)

Figura 2. Mortalidad y frecuencia de uso de terapia de combinación que incluye inhibidores de proteasa entre pacientes con menos 100 CD4+ por ml, desde Enero de 1994 y Junio de 1997.



Fuente: Palella: N Engl J Med, Volume 338(13).March 26, 1998.853-860

Este patrón no fue afectado por el uso de profilaxis contra infecciones oportunistas. El riesgo relativo (RR) de morir fue significativamente mayor en la medida que aumentaba la complejidad de la terapia, y lo mismo ocurrió con la morbilidad (con la sola excepción en este caso de la comparación entre monoterapia y terapia de combinación sin IP). El RR de morir entre Terapia de combinación y terapia de combinación + IP fue de 1.5, IC 95% 1.0 – 2.2.

Otra cohorte relevante fue la estudiada por Detels et al (27), constituida por 536 hombres con fecha de seroconversión conocida -dentro de los 6 meses precedentes-, provenientes del

Multicenter Aids Cohort Study (MACS), que fueron reclutados entre 1984 y 1991, y a los que siguió hasta Junio de 1997. Las variables de resultado analizadas incluyeron el tiempo libre de Sida y la sobrevida, y el objetivo primario del estudio fue comparar éstas en pacientes con el mismo tiempo de duración de la infección –variable de ajuste-, en diferentes períodos calendario (1990-1993; 1993-1995 y 1995-1997). Cada uno de estos períodos corresponde a una distinta proporción en los tipos de terapia recibida por la cohorte (monoterapia, terapia de combinación, y tratamiento altamente activo). Así, en el período 1990-1993 predominó la ausencia de terapia (50%) y la monoterapia (36%), entre 1993 y 1995 hubo igual proporción de pacientes en monoterapia y terapia combinada, y la terapia altamente activa aún no entraba en uso, mientras que en período 1995-1997 la más aplicada fue la terapia altamente activa (49%). La sobrevida y el tiempo libre de Sida se mantuvieron igual entre el primer y segundo período, y recién aumentaron en el período final, que corresponde a la introducción de los inhibidores de proteasa (RR 1.63 IC 1.40-1.89 para el tiempo libre de Sida y RR 1.21 IC 1.07-1.36 para la sobrevida).

9. Conclusiones

- a) La evidencia presentada sugiere de manera consistente que las terapias antiretrovirales son efectivas para reducir la morbimortalidad asociada a la infección por VIH.
- b) De los distintos tipos de terapia, los esquemas altamente activos son los que exhiben mayor efectividad, por lo cual su aplicación en los casos indicados debiera constituir un objetivo central en las estrategias de manejo de la enfermedad.
- c) Esta efectividad parece ser altamente sensible al grado de adherencia de los pacientes al tratamiento. Sin perjuicio de ello, la evidencia en cohortes de pacientes bajo régimen normal de cuidados de salud sugiere que de todas formas el impacto sanitario de las terapias es alto.
- d) Por las condiciones en las que está progresando la investigación en este campo los indicadores intermedios seguirán jugando un rol importante en la evaluación de los resultados de la terapia. Pese a ello, quienes deban evaluar la información en torno a las TARV deben procurar la validación de dichos indicadores a través de estudios que demuestren efectos clínicos finales y al mayor plazo posible.
- e) Finalmente, la variabilidad en las guías publicadas en el extranjero debe resolverse seleccionando aquellas que ofrecen mayor rigurosidad en sus métodos, y consistencia entre las recomendaciones y la evidencia objetiva que las sustenta.

10. Referencias

- 1.- Darbyshire J. Therapeutic interventions in HIV infection - a critical view. *Tropical Medicine & International Health*. 5(7):A26-31, 2000 Jul.
- 2.- Harrington M. Carpenter CC. Hit HIV-1 hard, but only when necessary *Lancet*. 355(9221):2147-52, 2000 Jun 17.
- 3.- Delfraissy J-F. Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH: recommandations du groupe d'experts-Rapport 1999. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 1999 (www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/sidahop/index_delfra.htm).
- 4.- Pozniak A, Gazzard BG, Churchill D, et al. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy. London: BHIVA, December, 1999 (www.aidsmap.com/bhiva/bhivagd1299.htm).
- 5.- Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, et al. Antiretroviral therapy in adults. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 381-91
- 6.- Department of Health and Human Services/Henry J Kaiser Family Foundation Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Rockville, MD: HIV/AIDS Treatment Information Service, January, 2000 (www.hivatis.org/guidelines/adult/pdf/A&ajani.pdf).
- 7.- National Program on STD/AIDS, Secretariat for Health Policy. Recommendations on antiretroviral therapy for HIV-infected adults and adolescents. Brasilia: Ministry of Health, 1999
- 8.- Shafer RW; Vuitton DA. Highly active antiretroviral therapy (HAART) for the treatment of infection with human immunodeficiency virus type 1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 53(2):73-86, 1999 Mar.

9.- Detels R. Munoz A. McFarlane G. Kingsley LA. Margolick JB. Giorgi J. Schragger LK. Phair JP. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators JAMA. 280(17):1497-503, 1998 Nov 4.

10.- Mellors JW, Mu-oz A, Giorgi JV, et al. Plasma viral load and CD4 lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med. 1997 Jun 15;126:946-54.

11. Fernandez-Cruz E, Desco M, Garcia Montes M, Longo N, Gonzalez B, Zabay JM. Immunological and serological markers predictive of progression to AIDS in a cohort of HIV-infected drug users. AIDS 1990;4:987-94.

12.- Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. N Engl J Med 1996;335:1091-8

13.- Hughes MD; Johnson VA; Hirsch MS; Bremer JW; Elbeik T; Erice A; Kuritzkes DR; Scott WA; Spector SA; Basgoz N; Fischl MA; D'Aquila RT. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Annals of Internal Medicine. 126(12):929-38, 1997 Jun 15.

14.- O'Brien WA. Hartigan PM. Daar ES. Simberkoff MS. Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. Annals of Internal Medicine. 126(12):939-45, 1997 Jun 15.

15.- Hill AM; DeMasi R; Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. Antiviral Therapy. 3(3):139-45, 1998.

16.- Paterson D, Swindells S, Mohr J, et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS caps. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, February, 1999 (abstr 92).

- 17.- Staszewski S. Hill AM. Bartlett J. Eron JJ. Katlama C. Johnson J. Sawyer W. McDade H. Reductions in HIV-1 disease progression for zidovudine/lamivudine relative to control treatments: a meta-analysis of controlled trials. *AIDS*. 11(4):477-83, 1997 Mar 15
- 18.- Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto T, Walker A. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
19. Montaner JS; Reiss P; Cooper D; Vella S; Harris M; Conway B; Wainberg MA; Smith D; Robinson P; Hall D; Myers M; Lange JM. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study *JAMA*. 279(12):930-7, 1998 Mar 25
- 20.- Gulick RM. Mellors JW. Havlir D. Eron JJ. Meibohm A. Condra JH. Valentine FT. McMahon D. Gonzalez C. Jonas L. Emini EA. Chodakewitz JA. Isaacs R. Richman DD. 3-year suppression of HIV viremia with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *Annals of Internal Medicine*. 133(1):35-9, 2000 Jul 4.
- 21.- AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. *AIDS*. 14(4):367-74, 2000 Mar 10.
- 22.- Gulick RM. Mellors JW. Havlir D. Eron JJ. Gonzalez C. McMahon D. Richman DD. Valentine FT. Jonas L. Meibohm A. Emini EA. Chodakewitz JA. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 337(11):734-9, 1997 Sep 11.

- 23.- Plana M, Gallart T, Tortajada C, García F, Soriano A, Palou E, Miro JM, Gatell JM. T-cell subset changes after triple antiretroviral therapy (d4T+3TC+ritonavir) compared with those induced by double antiretroviral combinations (two nucleosides) in very early stages of HIV-1 infection. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemoter.* 1998 Sep 24-27;38:378 (abstract no. I-51)
- 24.- Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med.* 1997;337:725-33
- 25.- Rutherford GW, Feldman KA, Kennedy GE. Three –or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2000.* Oxford: Update Software.
- 26.- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60
- 27.- Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schrag LK, Phair P. Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to Aids and Death in Men With Known HIV Infection Duration. *JAMA* 1998, 280(17):1497-1503.