



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## EL ARTÍCULO DEL MES

### Tratamiento antirretroviral precoz versus estándar en pacientes adultos infectados por VIH en Haití

Severe P, Jean-Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, Edwards A, et al. *Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti*. N Engl J Med 2010;363:257–265.

**Antecedentes:** El momento idóneo en el que se debe iniciar tratamiento antirretroviral en adultos con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuentos de linfocitos T CD4+ mayores de 200 y menores de 350 por mm<sup>3</sup> y que habitan en áreas con recursos limitados sigue siendo controvertido.

**Métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, abierto. Se incluyó a pacientes de más de 18 años de edad infectados por VIH, sin criterios de síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), con recuentos basales de CD4 confirmados mayores de 200 y menores de 350 por mm<sup>3</sup>. La medición primaria fue la supervivencia. El grupo de inicio precoz comenzó tomando zidovudina, lamivudina y efavirenz en las dos semanas siguientes al reclutamiento. El grupo de tratamiento estándar comenzó con el mismo régimen antirretroviral cuando su recuento de CD4 cayó por debajo de 200 por mm<sup>3</sup> o cuando desarrollaron SIDA. Los participantes de ambos grupos realizaron visitas de seguimiento mensuales y recibieron isoniacida y profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol con suplementos nutricionales.

**Resultados:** Entre 2005 y 2008, se reclutó un total de 816 participantes, 408 por grupo, y se realizó seguimiento durante una mediana de 21 meses. El recuento de CD4 en el momento del reclutamiento fue aproximadamente de 280 por mm<sup>3</sup> en ambos grupos. Hubo 23 muertes en el grupo de tratamiento estándar comparadas con las 6 del grupo de inicio precoz (razón del riesgo con tratamiento estándar, 4,0; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,6 a 9,8; p=0,001). Hubo 36 casos de tuberculosis en el grupo de tratamiento estándar, frente a 18 en el grupo de inicio precoz (razón del riesgo, 2,0; IC 95%, 1,2 a 3,6; p=0,001).

**Conclusiones:** El inicio precoz del tratamiento antirretroviral disminuyó la tasa de mortalidad y la incidencia de tuberculosis. El acceso a la terapia antirretroviral (TARGA)

debería ampliarse a todos aquellos adultos infectados por VIH con recuentos de CD4 menores de 350 por mm<sup>3</sup>, incluyendo a los que viven en áreas con recursos limitados.

## Comentario

Aunque las guías internacionales en la actualidad recomiendan el inicio de tratamiento antirretroviral en pacientes con < 350 CD4, no se dispone de estudios referentes a esta cuestión en áreas con recursos limitados.

El estudio de Severe et al postula el inicio de la terapia retroviral (TARGA) en adultos infectados por VIH con CD4 < 350 incluso en regiones del mundo con recursos limitados, ya que se demuestra un evidente beneficio medido en términos de morbilidad en relación con la infección por VIH.

Este estudio apoya el concepto, reflejado por las más recientes guías internacionales vigentes en nuestro entorno, de que el inicio del TARGA debiera ser lo más precoz posible ya que se reflejaría en beneficios medidos tanto en reducciones de enfermedades VIH-relacionadas, como en términos de morbilidad global, como en la probabilidad de contagio de la infección por VIH en la población general.

N. Martín Suñe

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Correo electrónico: [nmsune@gmail.com](mailto:nmsune@gmail.com).

doi:10.1016/j.rce.2010.10.003

### ¿Están disponibles públicamente los resultados de los estudios promovidos por una compañía farmacéutica?

Dal-Ré R, Pedromingo A, García-Losa M, Lahuerta J, Ortega R. Are results from pharmaceutical-company-sponsored studies available to the public? Eur J Clin Pharmacol. 2010 doi 10.1007/s00228-010-0898-y.

**Propósito:** Sólo se publican el 53% de los resultados de los estudios y el 63% de los ensayos clínicos que son presentados en congresos. Los resultados de los ensayos promovidos por las compañías farmacéuticas están siendo colocados en portales de Internet de acceso público. Se analiza la tasa de disponibilidad pública (publicación o inclusión en una página web), el tiempo hasta la publicación y los factores que predicen la disponibilidad pública de los resultados de los estudios promovidos por una compañía farmacéutica.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de cohorte que analiza todos los estudios realizados por GlaxoSmithKline en España entre 2001 y 2006. El inicio y la conclusión del estudio se definieron como primer participante/primer visita y último participante/última visita (o sus equivalentes). Se consideraron los artículos publicados hasta el 31 de marzo de 2009. Se utilizaron modelos de regresión logística para la identificación de factores que predijeran la disponibilidad pública de los resultados.

**Resultados:** La cohorte incluyó 143 estudios (94 eran ensayos clínicos, de los que 87 pertenecían a los planes internacionales de desarrollo clínico de los productos). Las tasas de disponibilidad pública fueron del 80% (114/143) para todos los estudios y del 78% (73/94) para los ensayos clínicos; las tasas de publicación fueron 68% y 61%, respectivamente. Las medianas del tiempo hasta la publicación para todos los estudios y para los ensayos clínicos fueron de 27,3 y de 28,4 meses, respectivamente. El «estudio asociado a un proyecto cancelado» fue el único factor asociado significativamente a una baja tasa de publicación para todos los estudios (OR: 0,069; 95% CI 0,02-0,24;  $p < 0,001$ ) y ensayos (OR: 0,075; 95% CI 0,016-0,343;  $p = 0,001$ ) y a una baja tasa de disponibilidad pública para los resultados de los ensayos (OR: 0,052; 95% CI 0,007-0,382;  $p = 0,004$ ). Los siguientes factores no predijeron la disponibilidad pública ni la publicación: área terapéutica, tamaño de la muestra, resultado positivo del ensayo, duración de la fase experimental y ser un ensayo clínico.

**Conclusiones:** El 80% de los estudios incluidos en este análisis están disponibles públicamente. Colocar los resultados de los ensayos clínicos en una página web aumenta la tasa de disponibilidad pública del 61 al 78%. El único factor que influye negativamente en las tasas de publicación y de disponibilidad pública es la cancelación de los proyectos.

## Comentario

El sesgo de publicación se conoce desde hace más de 20 años. Muchos estudios demuestran que los ensayos clínicos que tienen resultados positivos se publican más, y más rápidamente, que los que tienen resultados negativos o nulos. La mayor parte de este tipo de análisis se ha realizado utilizando resultados de ensayos presentados a congresos, o los protocolos aprobados por los comités independientes de evaluación o los enviados a las agencias de regulación. El análisis de Dal-Ré et al es el primero que se hace a partir de los datos internos de una compañía farmacéutica. Aunque se refiere a todo tipo de estudios científicos promovidos por una compañía en España, en este comentario me referiré a los datos más relevantes para el médico clínico, los resultados

de los ensayos clínicos. Además, este análisis es innovador porque no recoge exclusivamente las publicaciones de revistas científicas sino que también incluye resultados de ensayos de la web (pública) de la compañía promotora. Hay que señalar que las webs de las compañías farmacéuticas se utilizan cada vez con más frecuencia como fuente fiable de datos para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Este estudio demuestra que la tasa de publicación de resultados de ensayos clínicos es del 61% (con un lapso mediano de 28,4 meses) y en un período de seguimiento de 5,5 años. Para tener una cierta comparación, Scherer et al (Cochrane Database Syst Rev. 2007) mostraron en un período de seguimiento de 9 años, que la tasa de publicación de los ensayos clínicos presentados en congresos era del 63% (con un lapso mediano de 17,9 meses). Cuando se añadieron los resultados de los ensayos no publicados pero sí colocados en la página web de la compañía promotora (GSK), la tasa de disponibilidad pública se elevó al 78%. Este estudio rechaza que el factor «ensayo con resultado positivo» sea predictor de más (y más rápida) tasa de publicación, y, describe por primera vez, que el factor «estudio asociado a un proyecto cancelado» sea el único que predice unas menores tasas de publicación y de disponibilidad pública. Este factor no se había estudiado antes porque no estaba disponible para los autores de los múltiples análisis previos.

La mayor limitación de este estudio es que se refiere sólo a los ensayos realizados por una compañía farmacéutica, por lo que, como indican los autores, sus resultados no son generalizables a ninguna otra organización. Además, el hecho de que los autores pertenezcan a la compañía de la que proceden los datos podría sugerir cierto sesgo en el análisis. Esto, sin embargo, está limitado por un hecho que los autores mencionan: el 93% de los ensayos clínicos pertenecían a los planes internacionales de desarrollo clínico de los productos, en los que la decisión de publicar o no los resultados fue tomada por otras personas, que no han intervenido en este análisis. Entre las fortalezas, cabe mencionar el uso de «último participante/última visita» como fecha de conclusión del ensayo, pues es la más correcta para comenzar a calcular el tiempo empleado en la publicación de los resultados, y que ha sido utilizada en muy raras ocasiones por otros autores. También constituye otra fortaleza la utilización de las mismas definiciones de resultado positivo y negativo que hacen los autores para cada uno de los trabajos, a diferencia de la mayoría de artículos que establecen sus propias definiciones de resultado «positivo» y «negativo».

En resumen, este artículo posee un gran interés porque es innovador en varios aspectos esenciales: el origen de los datos y el análisis de la tasa de disponibilidad pública de los resultados de ensayos clínicos promovidos por una compañía farmacéutica.

F. Abad Santos

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

Correo electrónico: [fabad.hlpr@salud.madrid.org](mailto:fabad.hlpr@salud.madrid.org).

doi:10.1016/j.rce.2010.10.004