

Sobre guías y brújulas

P. Cahn

Infectología. Hospital Juan A. Fernández. Fundación Huésped. Buenos Aires, Argentina.

El lanzamiento o actualización de un conjunto de recomendaciones para orientar el uso de tratamiento antirretroviral (TAR) de un modo racional, es siempre una grata noticia. Y lo es por la complejidad creciente que se observa en esta joven área de la medicina, en la que apenas han transcurrido 23 años desde el reconocimiento de la enfermedad y 17 desde la aprobación de la zidovudina (AZT) como primer fármaco antirretroviral. Entre las implicaciones prácticas de lo anterior debe destacarse que muchos de los "expertos" o "líderes de opinión" en este tema no tuvieron ocasión de estudiar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el sida en el pregrado, como así tampoco en su formación de posgrado como médico infectólogo. Una gran proporción de los compañeros del equipo de salud cursaban sus estudios primarios cuando se publicó la primera comunicación al respecto. Cabe destacar la ausencia de una memoria colectiva en relación al tema, lo que, en términos prácticos implica la ausencia de referencias históricas, bibliografía y maestros experimentados para consultar desde el momento en que la epidemia fue reconocida hasta bastante avanzada la década de 1990.

La presente edición de las Recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida¹ respecto al tratamiento antirretroviral constituye el conjunto más completo y documentado de su tipo disponible en la bibliografía. En 13 apartados y 27 tablas se discuten de forma detallada los posibles escenarios, las alternativas, los datos basados en la evidencia surgida de estudios aleatorizados, de cohortes o casos y controles bien en la opinión de expertos, permitiendo al lector identificar a través de un sencillo sistema de niveles de letras (A, B y C, respectivamente) la consistencia de la evidencia que sustenta cada recomendación. La exhaustiva revisión bibliográfica, que incluye 595 citas, supera largamente en extensión al número de referencias de otras guías, por ejemplo: DHHS, 355 referencias; BHIVA, 296; México, 106; IAS-USA, 88; Organización Mundial de la Salud (OMS), 86². Globalmente, la presente edición de la Guías es un verdadero texto de estudio y referencia obligada para quien desee estar actualizado en la materia y un excelente punto de partida para el investigador que necesite documentarse para desarrollar su tarea.

Un rasgo destacable de estas guías es su redacción en idioma español. Solamente Argentina, Chile, Colombia, México y Uruguay tienen guías o recomendaciones accesibles por internet en nuestra lengua, con diferentes grados

de actualización (1999-2004). Ahora bien, ¿son aplicables estas recomendaciones en América Latina? Comencemos por señalar que mientras en África subsahariana el nivel de acceso no llega al 1% de los pacientes, en Asia es del 4%, en Europa oriental y Asia central es el 9%, en África del Norte y Medio Oriente es el 29%, en América Latina es del 53%³. Este último dato debe relativizarse, toda vez que el 60% del total de los pacientes asistidos en la región están cubiertos por los programas de Brasil y Argentina.

Por de pronto, de los países mencionados sólo Argentina y Uruguay proveen acceso irrestricto al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), Chile ha dado importantes pasos en el último bienio en esta dirección, mientras que México y Colombia limitan el acceso a pacientes cubiertos por el seguro social, lo que no alcanza a la mitad de la población elegible. Otros países con cobertura universal en la región son Brasil (que cuenta con sus propias guías), Cuba, Costa Rica y Venezuela. No se han encontrado recomendaciones locales de estos tres últimos.

Surge de lo anterior que, al menos para el 47% de las personas que tienen VIH en Latinoamérica la primera prioridad no es la calidad las guías de uso de fármacos antirretrovirales, sino el obtener acceso a éstos. Sin embargo, el documento del GESIDA contiene abundantes evidencias sobre el dramático impacto que el TARGA ha tenido sobre la morbilidad asociada a VIH en el mundo y, por lo tanto, constituye un excelente soporte argumental para quienes impulsan el acceso universal en la región.

Un tema que con frecuencia despierta inquietudes es la distribución de fármacos no originales. Se distribuyen medicamentos similares a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y no nucleósidos (ITINN), así como a algunos inhibidores de la proteasa (IP) (indinavir, nelfinavir, ritonavir). Es evidente que el motivo de que se comercialicen sustitutos es la abultada diferencia de precios que éstos registran respecto a los fármacos originales, que van del 10 al 90% entre unas y otras, hecho no menor para una región en grave crisis socioeconómica. Éstos son en algunos casos fabricados localmente (en Argentina y Brasil) y en otros importados, principalmente de la India. Varios de estos compuestos han pasado exitosamente las pruebas de bioequivalencia, mientras que para otros aún se aguardan los resultados. Un estudio comparativo entre un genérico de indinavir y el fármaco original fue presentado recientemente por nuestro grupo y está próximo a ser publicado⁴. Un elemento relevante que debe tenerse en cuenta al considerar esta cuestión es que el impacto del TARGA a escala poblacional ha sido en Argentina y Brasil similar al observado en países industrializados. De todas formas, la opinión coincidente de pacientes y profesionales de la salud es que los fármacos que circulen deben tener el apropiado control de calidad, con independencia de su origen.

Correspondencia: Dr. P. Cahn.
Fundación Huésped.
Ángel Peluffo, 3932. C1202abb. Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: pcahn@huesped.org.ar

Manuscrito recibido el 18-10-2004; aceptado el 22-10-2004.

La presente edición de las recomendaciones contiene varios cambios respecto a la versión anterior⁵. Cabe destacar el apartado “¿Qué combinación de antirretrovirales debe utilizarse?”: la combinación de tres ITIAN deja de ser considerada una opción de primera elección, para pasar a ser una alternativa, cambio fundamentado en los resultados del estudio ACTG 5095⁶, en el que se encontró mayor eficacia virológica en las ramas de efavirenz (EFZ), comparado con la basada en abacavir (ABC), ambas asociadas a lamivudina/zidovudina (3TC/AZT). Cabe señalar que la rama de abacavir mostró a 32 semanas eficacia virológica en el 74% de los pacientes frente al 89% de la rama comparada. Si bien esta última resultó obviamente superior, el nivel de eficacia de la rama de tres ITIAN no es demasiado diferente de los obtenidos con dos ITIAN más un IP, no asociado a ritonavir (RTV). Este comentario tiene como objetivo evitar la confusión surgida a partir de los pésimos resultados obtenidos con otras combinaciones de inhibidores de la transcriptasa inversa (TDF + 3TC + ABC y ddI + 3TC + TDF)^{7,8}, con las alarmantes tasas de fracaso temprano de 49 y 91%, respectivamente. En el caso de AZT/3TC/ABC se consigue un buen resultado, superado por opciones más potentes. En los dos esquemas que incluían tenofovir los niveles de fracaso virológico eran inaceptables, con selección de las mutaciones M184V y K65R, que afectan a tenofovir y abacavir.

Otro cambio respecto a las guías del año 2002 se refiere a la valoración de los ITINN. Mientras que en aquéllas se recomendaba efavirenz como fármaco de primera elección para pacientes que inician tratamiento con una carga viral (CV) mayor a 100.000 copias/ml, en la presente versión se considera que tanto efavirenz como nevirapina pueden ser una buena opción en el TAR de inicio. Esta modificación está basada principalmente en el estudio 2NN⁹, en el que se compararon pautas basadas en nevirapina en una o dos dosis diarias con efavirenz y con una asociación de ambos, en todos los casos con un soporte de estavudina más lamivudina. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia, salvo en el régimen con dos ITINN, que resultó el menos activo, además de ser el que produjo más intolerancia. Un subanálisis del mismo estudio presentado en la última conferencia de retrovirus (CROI), mostró que incluso en poblaciones con cargas virales mayores de 100.000 copias y/o bajos niveles de CD4 no se observan diferencias en la eficacia entre ambos compuestos¹⁰.

En cuanto a los IP, mientras que en la versión anterior los autores señalan que “En pacientes sin TAR previo, algunos estudios han demostrado que la administración de IP (lopinavir, saquinavir) potenciado con ritonavir tiene ventajas de eficacia respecto a los IP no potenciados (*nivel A*). La potenciación con ritonavir tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos de los IP potenciados. En caso de optar por un IP no potenciado con ritonavir las alternativas serían nelfinavir e indinavir”, en la presente edición se recomienda lopinavir/ritonavir como IP de primera elección, ofreciéndose como alternativas atazanavir (potenciado o no con ritonavir), saquinavir potenciado con ritonavir, fosamprenavir potenciado o no con ritonavir, indinavir preferentemente potenciado con indinavir y nelfinavir, fármaco que no mejora su perfil al asociarla con ritonavir. En nuestra práctica no se utilizan IP sin potenciarlos con ritonavir, debido a

las ventajas que aporta dicha estrategia, al mejorar el perfil farmacocinético del IP seleccionado. Debe tenerse en cuenta que los IP presentan niveles plasmáticos de alta variabilidad interpersonal y aun intrapersonal, por lo que existe el riesgo teórico de alcanzar niveles subinhibitorios, aun utilizando la posología recomendada. El potente efecto inhibitor del ritonavir sobre el sistema CYP4503A, donde se metabolizan los IP, permite resolver este problema y en algunos casos (indinavir, amprenavir, fosamprenavir, saquinavir) reducir la dosis diaria y el número de tomas. Los estudios comparativos entre IP potenciados y no potenciados han resultado generalmente favorables a los primeros¹¹⁻¹³. Por lo expuesto, consideramos que el uso de IP no potenciados debe reservarse para situaciones especiales (intolerancia, hepatopatía grave). En la mujer embarazada se ha utilizado con buen margen de seguridad nelfinavir. Cuando se dispuso de atazanavir, fármaco que se caracteriza por no inducir trastornos lipídicos aun en asociación con ritonavir, desaparece una limitante para el uso de IP potenciados¹⁴.

Las guías 2004 incorporan una recomendación (nivel C) para el tratamiento una vez al día, particularmente dirigida a pacientes que requieran regímenes simples o terapia directamente observada.

Respecto al cambio de TAR tras el primer fracaso, se elimina el apartado de cambio tras el fallo con dos ITIAN, posiblemente porque ya no queden prácticamente pacientes tratados con esa pauta. El rescate del fallo con un esquema dos ITIAN y un ITINN es ahora recomendado con dos nuevos ITIAN y un IP preferiblemente potenciado, condición no explicitada en la versión anterior de estas guías.

En lo referente a la simplificación de tratamiento, la presente versión incorpora la advertencia de evitar la simplificación a abacavir, si el régimen a simplificar contiene tenofovir y lamivudina o tenofovir y didanosina, por las razones ya discutidas. El régimen de didanosina, emtricitabina y efavirenz es recomendado de preferencia para esta estrategia, en función de las evidencias surgidas de un estudio que incluyó 355 pacientes¹⁵.

También se incorporan en forma explícita recomendaciones para el manejo del TAR en pacientes con hepatopatías, lo que hace más clara su definición.

El apartado que trata el TAR en el embarazo define más claramente que en la versión 2002 que “el adecuado control de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para reducir la transmisión vertical”, concepto que compartimos. En nuestro centro se utiliza sistemáticamente terapia con dos ITIAN y nevirapina o, en su defecto, nelfinavir en toda mujer embarazada infectada por el VIH. Si bien las guías recogen la advertencia de restringir el uso de nevirapina en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/μl, en nuestra experiencia, con el seguimiento apropiado, esta pauta es segura para el binomio madre-feto¹⁶.

Respecto de las nuevas estrategias, la presente versión otorga nivel A (evidencia de estudios aleatorizados) a la inconveniencia del uso de interrupciones estructuradas de tratamiento como parte de una estrategia de rescate o de reducción de toxicidad, anteriormente ubicadas en los niveles B y C de evidencia, respectivamente. De igual manera, eleva a categoría A (anteriormente C) la potencial indicación de interleucina 2 en pacientes con más de

12 meses de TAR y CV indetectable que no alcanzaron niveles de $CD4+ \geq 200$ cél./ μ l.

Finalmente, la edición 2004 incorpora un capítulo sobre nuevos fármacos y una tabla comparativa de costes, tanto de los antirretrovirales individuales como de las combinaciones de uso más frecuente.

Es notorio que en muchas enfermedades infecciosas no se encontrarán normas, consensos o recomendaciones, mientras que en otras, como en este campo, éstas abundan, se superponen y se contradicen, probablemente reflejando aquello de "a muchas verdades, ninguna verdad", al menos ninguna verdad absoluta.

Suele decirse que un médico que no estudia es como un navegante sin brújula, pero un médico que estudia y no ve pacientes, simplemente no se ha embarcado. Las Guías del GESIDA constituyen una excelente carta de navegación, escrita por navegantes experimentados que reúnen en este texto el estado del arte en la materia. Por suerte, las próximas guías, que se editarán en el año 2006, superarán a las presentes.

Bibliografía

- Iribarren J, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:564-642.
- <http://hivinsite.ucsf.edu/global>, accessed October 11, 2004.
- <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/AI/acceso-arv-05.pdf>, accessed October 11, 2004.
- Zala C, Alexander C, Ochoa C, Gullemini S, Ting L, Asselin J, et al. A comparison of the pharmacokinetics of ritonavir boosted generic (inhibisam) versus brand indinavir-program. 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004 – [Abstract 615].
- Rubio M, Berenguer J, Miró JM. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
- Gulick RM, Ribaudo HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer III WA, et al. Triple-Nucleoside Regimens versus Efavirenz-Containing Regimens for the Initial Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2004;350:1850-61.
- Gallant JE, Rodríguez AE, Weinberg W, Young B, Berger D, Lim ML, et al. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 Unplanned Interim Analysis. 43th ICAAC, Chicago, 2003 [Abstract: H-1722a].
- Gilead. High rate of virologic failure in patients with HIV infection treated with a once-daily triple NRTI regimen containing didanosine, lamivudine, and tenofovir. Gilead Sciences, October 14, 2003.
- Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
- Van Leth, Andrews S, Grinsztajn B, Wilkins E, Lazanas M, Lange J, et al. Virologic failure in Antiretroviral Naive Patients is only determined by Extreme Low values of $CD4+$ Cells or High Values of HIV-1 RNA Concentration, Not by Choice of Treatment with Nevirapine or Efavirenz: Program and Abstracts 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004 – [Abstract 550].
- Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, et al. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004;18:775-9.
- Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
- Gathe JC Jr, Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, De Jesús E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004;18:1529-37.
- Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, et al. long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:684-92.
- Molina JM, Ferchal F, Rancinan C, Yeni P, Rozenbaum W, Journot V, et al. Once-daily combination of emtricitabine, didanosine, and efavirenz vs continued PI-based haart in hiv-infected adults with undetectable plasma HIV-RNA: 48-week results of a prospective randomized multicenter trial (ALIZE-ANRS 99). 10th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston, 2003 [Abstract 5451].
- Ceriotto M, Rolón M, Warley E, Corazza R, Natiello M, Mayoral C, et al. Exposure to HAART in HIV infected pregnant women in Argentina: preliminary data on safety and efficacy within a population based study. Abstract book; XV Int Conference on AIDS, Bangkok, 2004. [Abstract ThPeB7107].