

Los beneficios de los antirretrovirales sobrepasan por mucho sus riesgos

Evidencia de ensayos clínicos y de la práctica clínica

Numerosos ensayos clínicos y datos observacionales (i.e. estudios derivados de la práctica clínica) han demostrado más allá de cualquier duda razonable que los beneficios del tratamiento para personas con VIH/SIDA sobrepasan por mucho sus riesgos. Los antirretrovirales son una clase de medicamentos extremadamente bien probados. Aquí presentamos algunas evidencias que demuestran que sus beneficios sobrepasan sus riesgos.

El estándar actual para el cuidado de las personas con VIH recomendado para tratamiento es una combinación de tres o más fármacos antirretrovirales tomados diariamente de por vida, llamado Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA). Las personas con VIH generalmente no requieren iniciar tratamiento antirretroviral hasta que su enfermedad llega a una etapa avanzada. La guía de tratamiento para entornos de recursos limitados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) explica cuándo se debe comenzar la TARAA y qué combinación precisa de fármacos antirretrovirales debe ser usada.

En los Estados Unidos, el estándar de cuidado para [adultos y adolescentes](#), así como para [niños](#) está descrito por el [Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos](#).

En Sudáfrica, el estándar de cuidado está descrito en las [Guías de Tratamiento Antirretroviral de la Sociedad de Clínicos de VIH Sudafricana](#).

Los antirretrovirales también han demostrado reducir los riesgos de que las mujeres transmitan el virus a sus infantes. Aquí se encuentran las [guías estadounidenses](#) y [las guías de la OMS](#) (en inglés).

Evidencia de ensayos clínicos

Meta-análisis de ensayos de antirretrovirales

[Jordan et al. \(2002\)](#) Revisión sistemática y meta-análisis de evidencia de números crecientes de fármacos antirretrovirales en terapias combinadas. *BMJ* 2002;324:757.

Este meta análisis de 54 ensayos clínicos de antirretrovirales demostró que:

- Usar un antirretroviral reduce el avance a SIDA o la muerte por 30% contra placebo.
- Usar dos antirretrovirales reduce el avance a SIDA o la muerte por 40% contra un antirretroviral.
- Usar tres antirretrovirales reduce el avance a SIDA o la muerte por 40% contra dos antirretrovirales.

Los negacionistas del SIDA dicen que los riesgos de los antirretrovirales superan sus beneficios. Si este fuera el caso, ¿entonces por qué a la gente le va mejor cuando toma más antirretrovirales? Los negacionistas no pueden explicar esto de manera racional.

Tratamiento continuo contra interrupciones estructuradas del tratamiento

[NIH \(2006\)](#) Ensayo Internacional de VIH/SIDA encuentra superior a la terapia antirretroviral continua que la la terapia episódica.

Este ensayo aleatorizado comparó a pacientes que tomaron TARAA de manera continua contra pacientes que tomaron interrupciones estructuradas en el tratamiento. La tasa de avance a SIDA o muerte en los pacientes con tratamiento continuo fue la mitad de la que se presentó en los pacientes con interrupciones programadas.

Los negacionistas del SIDA dicen que los riesgos de los antirretrovirales superan sus beneficios. Si este fuera el caso ¿entonces por qué las personas con antirretrovirales todo el tiempo tienen mejores resultados que las personas que los toman ocasionalmente? Los negacionistas no pueden explicar esto racionalmente.

Evidencia de la práctica clínica

Aquí se presenta una pequeña selección de los muchos estudios de la práctica clínica que han mostrado que la TARAA reduce sustancialmente muerte y enfermedad. Además de los estudios mostrados aquí, la reducción de muerte y enfermedad por la TARAA ha sido observada en Zambia, Hong Kong y Brasil.

Estudio seminal sobre antirretrovirales en la práctica clínica en los Estados Unidos

[Palella *et al.* \(1998\)](#) Disminución de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana. *New England Journal of Medicine*. Volumen 338:853-860.

Este importante estudio demuestra lo efectiva que fue la TARAA en la práctica clínica. Citando del resumen:

“La mortalidad en los pacientes declinó de 29.4 por 100 personas por año en 1995 a 8.8 por 100 personas por año en el segundo trimestre de 1997. Hubo reducciones en mortalidad independientemente del sexo, raza, edad y factores de riesgo de transmisión del VIH. La incidencia de cualquiera de tres de las infecciones oportunistas más comunes (neumonía por *Pneumocystis carinii*, enfermedad por el complejo *Mycobacterium avium* y retinitis por citomegalovirus) declinó de 21.9 por 100 personas por año en 1994 a 3.7 por 100 personas por año hacia la mitad de 1997. En un modelo de tasa de falla, incrementos en la intensidad de la terapia antirretroviral (clasificados como ninguno, monoterapia, terapia combinada sin inhibidores de proteasa, y terapia combinada con inhibidores de proteasa) fueron asociados a reducción en morbilidad y mortalidad respectivamente. Las terapias combinadas se asociaron con el mayor beneficio...” [nuestro énfasis].

La cohorte suiza

[Sterne *et al.* \(2005\)](#) Eficacia a largo plazo de terapia antirretroviral potente en prevención de SIDA y muerte: un estudio prospectivo. *Lancet* 2005 Jul 30-Ago 5;366(9483):346-7.

Usando técnicas estadísticas de vanguardia, los autores calcularon que el riesgo de avance a SIDA o muerte para pacientes con TARAA en la Cohorte Suiza era de 14% del de los pacientes sin TARAA.

Cohorte Khayelitsha de Sudáfrica

[Coetzee *et al.* \(2004\)](#) Resultados después de dos años de proveer tratamiento antirretroviral en Khayelitsha, Sudáfrica. *AIDS* abril 9, 2004, 18:6.

Basados en resultados excelentes en pacientes que iniciaron TARAA con cuentas muy bajas de CD4 y altas cargas virales, los autores concluyeron “[La TARAA] puede proveerse en entornos de recursos limitados con buena retención de pacientes y buenos resultados clínicos. Con una implementación responsable, los antirretrovirales son un componente clave en una respuesta comprensiva hacia la epidemia en los países más afectados por el VIH”.

Cohorte de Ciudad del Cabo, Sudáfrica

[Badri *et al.* \(2004\)](#) Iniciando la terapia antirretroviral altamente activa en África sub-sahariana: un examen de las guías revisadas de la Organización Mundial de la Salud. *AIDS*: Volumen 18(8)21 Mayo 2004 pp 1159-1168.

Este estudio comparó pacientes con TARAA y sin TARAA en Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Se encontró que: “La TARAA se asoció con menor SIDA (razón de momios, 0.16; intervalo de confianza 95%, 0.08-0.31) y muerte (razón de momios, 0.10; intervalo de confianza 95%, 0.06-0.18)”.

Cohorte EuroSIDA

[Mocroft *et al.* \(2003\)](#) Decremento en tasas de SIDA y muerte en el estudio de EuroSIDA: un estudio observacional. *Lancet* 2003 Jul 5;362 (9377):22-9.

Este estudio de más de 9,000 pacientes en Europa, Argentina e Israel mostró un decremento en las tasas de muerte y SIDA como resultado de la introducción de la TARAA. Los autores concluyen: “La caída inicial en mortalidad y morbilidad después de la introducción de TARAA se ha mantenido. Efectos adversos potenciales a largo plazo asociados con la TARAA no han alterado su efectividad en el tratamiento del SIDA”.

Ensayos clínicos para medicamentos antirretrovirales específicos

Esta lista de ensayos clínicos demostrando la efectividad de antirretrovirales específicos está incompleta. Por el momento no mencionamos todos los antirretrovirales disponibles ni, en algunos casos, todos los ensayos en fase III para un antirretroviral en particular. Esperamos completar esta lista con el tiempo.

Zidovudina (AZT)

BW 002: Primera ensayo clínico de fase III para AZT

[Fischl *et al.* \(1987\)](#) La eficacia de la azidotimidina (AZT) en el tratamiento de pacientes con SIDA y el complejo relacionado con SIDA. Un ensayo doble ciego controlado con placebo. *N Engl J Med* 1987 Jul 23;317(4):185-91.

Este ensayo está descrito por el [NIAID](#) como sigue: “Un ensayo clínico conocido como BW 002 comparó AZT con placebo en 282 pacientes con SIDA o signos o síntomas de enfermedad avanzada por VIH. En este estudio, el cual llevó a la aprobación del AZT por la FDA, sólo uno de 145 pacientes tratados con AZT murió en comparación con 19 de 137 pacientes que recibieron placebo en un período de seis meses. Enfermedades oportunistas ocurrieron en 24 pacientes recibiendo AZT y 45 recibiendo placebo. Además de reducir la mortalidad, el AZT mostró reducir la frecuencia y severidad de infecciones oportunistas asociadas al SIDA, aumentó el peso corporal, previno el deterioro en la escala de Karnofsky e incrementó las cuentas de linfocitos CD4+ en sangre periférica (Fischl *et al.*, 1987; Richman *et al.*, 1987). La continuación del seguimiento en 229 de estos pacientes mostró que el beneficio en supervivencia del AZT se extendió hasta al menos 21 meses después del inicio de la terapia; la supervivencia en el grupo original con tratamiento fue 57.6 por ciento en ese tiempo, mientras que la supervivencia en el grupo con placebo fue de 51.5 por ciento a nueve meses (Richman y Andrews, 1988; Fischl *et al.*, 1989)”.

ACTG 016: El AZT demuestra ser efectivo en pacientes sintomáticos con CD4 de 200-500

[Fischl *et al.* \(1990\)](#) La seguridad y eficacia de la zidovudina (AZT) en el tratamiento de sujetos con infección ligeramente sintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1. Un estudio doble ciego controlado con placebo. *The AIDS Clinical Trials Group. Ann Intern Med* 1990 Mayo 15;112(10):727-37.

Este estudio es descrito por el [NIAID](#) como sigue: “En otro estudio controlado por placebo conocido como ACTG 016, en el cual se enrolaron 711 pacientes sintomáticos infectados por VIH con cuentas de células T CD4+ entre 200 y 500 células/mm³, las personas que tomaron AZT fueron menos propensas a experimentar progresión de la enfermedad que las que tomaron placebo durante un período medio de estudio de 11 meses (Fischl *et al.*, 1990). En este estudio, no se encontraron diferencias entre los participantes que iniciaron el ensayo con cuentas de células T CD4+ mayores a 500/mm³”.

Concorde: Un ensayo ampliamente malinterpretado por los negacionistas del SIDA

[Comité coordinador de Concorde \(1994\)](#). MRC/ANRS ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado sobre zidovudina inmediata y atrasada en infección asintomática por VIH. *Lancet* 1994;343(8902):871-81.

Los negacionistas del SIDA afirman que el ensayo Concorde apoya la idea de que los riesgos del AZT sobrepasan sus beneficios. Esto es falso.

Concorde fue el estudio más grande sobre monoterapia con AZT en el período más largo de tiempo. Este estudio mostró inequívocamente que el AZT no es causa de SIDA. Concorde sólo examinó personas con VIH SIN síntomas de SIDA. Se compararon dos estrategias: Aproximadamente la mitad de los participantes del ensayo tomaron AZT inmediatamente, mientras que la otra mitad tomó placebo HASTA que desarrollaron SIDA. Una vez que los pacientes progresaron a SIDA, se rompió el ciego del ensayo y se les administró AZT. Los participantes que tomaron AZT inmediatamente tuvieron una progresión más lenta en el primer año, pero éste efecto se perdió con el tiempo sin observarse una diferencia estadísticamente significativa en la progresión a SIDA. Un número grande, aproximadamente igual de participantes en ambos brazos progresaron a SIDA. Esto demuestra claramente que el AZT no fue más dañino que el placebo y por tanto no puede ser causa de SIDA.

Los negacionistas malinterpretaron lo siguiente acerca del estudio Concorde: “En un seguimiento a largo plazo en pacientes de Concorde, aquéllos que tuvieron un tratamiento aplazado con AZT hasta que tuvieron SIDA fueron menos propensos (ligeramente, pero significativamente) a morir que aquéllos que lo tomaron inmediatamente.” Pero en este punto, los investigadores ya no estaban comparando placebo contra AZT.

Como un científico involucrado en el ensayo Concorde explicó en un documento refutando al negacionista Anthony Brink sobre un caso de la cohorte sudafricana que Brink señaló, Concorde no estaba probando si el AZT era mejor que el placebo; esto ya se sabía. Solamente estaba tratando de determinar si el AZT debía tomarse antes de desarrollar síntomas de SIDA. Concluyó que no.

Si los pacientes en el brazo de placebo se hubieran quedado con placebo sin tomar AZT cuando desarrollaran SIDA, entonces una comparación hubiera sido posible (y podemos concluir por los ensayos descritos arriba que este tipo hipotético de pacientes hubieran tenido muy mal pronóstico). Sin embargo, esto no es lo que sucedió: los pacientes tomando placebo iniciaron tratamiento con AZT cuando desarrollaron SIDA porque anteriormente se había demostrado inequívocamente que el AZT era benéfico para personas con SIDA.

Además, si los pacientes que tomaron AZT inmediatamente hubieran progresado a SIDA más rápido que el grupo placebo, entonces se hubiera podido concluir que el AZT en pacientes sin síntomas es peligroso. Sin embargo, el estudio demostró lo contrario, aunque con beneficio reducido con el tiempo.

Ahora sabemos por qué tomar AZT como monoterapia antes del desarrollo de síntomas de SIDA no fue una estrategia exitosa. En pacientes tomando un solo antirretroviral se desarrollan cepas de VIH resistentes al fármaco en un corto tiempo (unos pocos meses en promedio). Consecuentemente, el fármaco deja de destruir al VIH y los pacientes experimentan los efectos secundarios sin los beneficios. Así, cuando finalmente estos pacientes desarrollan SIDA el fármaco ya no tiene su efecto útil. Con la terapia triple estándar actual, la resistencia se llega a desarrollar, en promedio, en unos pocos años, pero el desarrollo de resistencia es probablemente prevenible. Cuando ocurre la resistencia, los pacientes deben cambiar a un nuevo esquema de antirretrovirales. El consenso médico actual es que el tratamiento debe aplazarse hasta que la cuenta de CD4 se encuentre entre 200 y 350 o hasta que ocurra una enfermedad definitiva de SIDA.

Debe notarse que cuando el AZT era prescrito como monoterapia, se hacía en dosis muy altas (1500 mg por día). Actualmente se prescribe a dosis mucho más bajas (usualmente 500 mg por día).

Revisión de Cochrane sobre los ensayos de AZT en transmisión madre-hijo de VIH

[Brocklehurst et al \(2006\)](#) Antirretrovirales para reducir el riesgo de transmisión madre-hijo de la infección por VIH. Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2006 Issue 2. (Última actualización sustantiva en 2002)

Esta revisión explica que cuatro ensayos de AZT contra placebo demostraron que el AZT reduce significativamente el riesgo de transmisión madre-hijo del VIH.

Lamivudina

[Ensayo aleatorizado de la adición de lamivudina o lamivudina más loviride a regímenes conteniendo zidovudina en pacientes con infección de VIH.](#) Ensayo CAESAR. Lancet 1997 Mayo 17;349(9063):1413-21.

Este ensayo mostró que el añadir lamivudina a regímenes con AZT alentaba la progresión a SIDA y mejoraba la supervivencia.

Didanosina

Kahn JO *et al.* (1992) Un ensayo controlado comparando zidovudina continua con didanosina en infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de Ensayos Clínicos del NIAIDAIDS. N Engl J Med 1992 Ago 27;327(9):581-7.

Incluimos este estudio para refutar la mentira negacionista de que la didanosina fue registrada por la FDA sin conducirse un ensayo clínico. La FDA registró a la didanosina antes de que este ensayo fuera publicado, pero el regulador tenía acceso a los datos y resultados del ensayo cuando ocurrió el registro.

Hammer *et al.* (1996) Un ensayo comparando monoterapia de nucleósidos con terapia combinada en adultos infectados con VIH con cuentas de células CD4 de 200 a 500 por milímetro cúbico. Estudio del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA 175. N Engl J Med 1996 Oct 10;335(15):1081-90.

Este ensayo comparó pacientes con experiencia de AZT asignados aleatoriamente para tomar didanosina contra pacientes con experiencia de AZT que continuaron tomando AZT. Demostró que la didanosina reducía la progresión de la enfermedad y las muertes.

Nevirapina

Ensayos clínicos que demuestran la eficacia de la nevirapina para reducir la carga viral de VIH e incrementar las cuentas de CD4 se describe en inserto [de paquete de la FDA para el fármaco](#).

[Brocklehurst et al \(2006\)](#) (referido al citado arriba para AZT)

Esta revisión de Cochrane describe la evidencia de que dosis únicas de nevirapina son efectivas para reducir la transmisión madre-hijo.

[Lallemant \(2004\)](#) Dosis única perinatal de nevirapina más zidovudina estándar para prevenir la transmisión madre-hijo del VIH-1 en Tailandia. N Engl J Med 2004 Jul 15;351(3):217-28.

Este estudio mostró que “Una dosis única de nevirapina en la madre, con o sin una dosis de nevirapina al infante añadida a la profilaxis con zidovudina, empezando a las 28 semanas de gestación es altamente efectiva para reducir la transmisión madre-hijo del VIH”.

Indinavir

[FDA \(1996\)](#) Fondos de la FDA aceleran la aprobación del tercer inhibidor de proteasa para tratar al VIH.

Incluimos este reporte para mostrar que, en contraste con la sugerencia los negacionistas del SIDA, el indinavir fue registrado por la FDA con base en dos ensayos. Estos estudios demostraron que el indinavir mejora la cuenta de CD4 y disminuye la carga viral de los pacientes.

Traducción: *M en C. Santiago Avila Ríos (Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México DF.)*