



TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DEL ADULTO

1. INTRODUCCION

Este documento tiene como objetivo exponer el **estado del arte** de los tratamientos con antirretrovirales de la forma más breve posible y simultáneamente ofrecer unas **recomendaciones prácticas** para el trabajo clínico diario. Combinar ambos objetivos con rigor no es sencillo en un tema sujeto a cambios debido a la rapidez con la que se está generando nueva información científica, la cual, por la propia naturaleza de la investigación biomédica, es fragmentaria y generadora de nuevas hipótesis de trabajo. Por ello, esta guía de práctica clínica nace con la voluntad de su revisión periódica en cuanto se vayan publicando estudios que cambien de forma sustancial las recomendaciones en ella recogidas.

Este informe debe considerarse como de **consenso del Consejo Asesor**, el cual ha pretendido realizar una revisión precisa de los datos disponibles y lo más concreta posible en las indicaciones terapéuticas, dejando abiertas algunas respuestas, específicamente en temas en los que la información científica existente no permite ser más concluyente.

Este documento establece en primer lugar un sistema de **jerarquización de la evidencia** científica, seguido de una **revisión de la eficacia** de los distintos antirretrovirales en los adultos, basada en la selección de los ensayos más importantes. En un posterior documento se revisará este tema de forma específica en relación con los niños. Finalmente se proponen unos **algoritmos** y un cuadro para el manejo terapéutico de los pacientes adultos infectados por el VIH. Con objeto de que esta guía sea más fluida en su lectura, se han pasado al final de la misma dos apartados, que no obstante se consideran imprescindibles. El anexo I revisa distintos aspectos metodológicos de los ensayos con antirretrovirales, tema clave para entender apropiadamente las recomendaciones que se realizan, y el anexo II recoge las indicaciones oficialmente aprobadas de los antirretrovirales registrados en España. Se estudia aquí exclusivamente el tratamiento con antirretrovirales, pero interesa comentar que ésta es sólo una parcela de la atención médica de los pacientes con infección VIH, que debe ser integrada con otras no menos importantes, entre las que destacan la profilaxis de las infecciones oportunistas, el apoyo psicológico y social, y el consejo para reducir pautas de riesgo.

Como idea global puede afirmarse que **los antirretrovirales hoy disponibles han tenido un impacto significativo sobre la morbi-mortalidad de los pacientes con SIDA, y sobre la morbilidad de los casos con infección por el VIH**. Estos beneficios están íntimamente unidos a los resultados favorables de las pautas profilácticas y terapéuticas de las infecciones oportunistas. Sin embargo, estamos aún lejos de disponer de una terapia antirretroviral "ideal" tanto en monoterapia como en tratamientos combinados, pues la existente hasta ahora desafortunadamente no "cura" la enfermedad, ya que sus efectos beneficiosos, clínico y supresor de la infección viral, son limitados en el tiempo.

2. JERARQUIZACION DE LA EVIDENCIA

La jerarquización del grado de evidencia científica aportado por un determinado estudio de investigación, en función de diseño del mismo, es un instrumento metodológico esencial de los documentos de consenso y en general de las guías de práctica clínica. La evidencia científica tiene mayor o menor peso

según el grado de robustez del diseño y significado de las variables de medida con las que se objetivan los resultados. Las recomendaciones procedentes de paneles de expertos o de cualquier otro método de elaboración de documentos de consenso, basados en estudios con mayor grado de evidencia científica, pueden tener obviamente mayor fortaleza. Recientemente, la *Agency for Health Care Policy and Research* de Estados Unidos ha publicado una guía de práctica clínica sobre evaluación y manejo de la infección por VIH, habiendo jerarquizado de una forma sencilla sus recomendaciones. Este Consejo Asesor ha adoptado en buena parte dicha clasificación incorporando algunos cambios, utilizando la siguiente jerarquización:

1. **Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada**, cuando al menos existe un ensayo controlado randomizado con diseño correcto, realizado en la población objeto de la recomendación, y utilizando **variables de medida clínicas** robustas (mortalidad y morbilidad) (**evidencia A**). Un buen ejemplo sería la recomendación de indicar ZDV en los enfermos con SIDA, basada en la evidencia de los resultados del primer ensayo de Fischl y col.
2. **Recomendación sugerida por una evidencia científica**, cuando ésta se ha observado en la población objeto de la recomendación al menos mediante un estudio con diseño diferente al descrito en el apartado previo, mediante cualquier otro tipo de diseño pero utilizando variables menos robustas (síntomas menores o variables biológicas intermedias), o en presencia de varios ensayos controlados randomizados pero cuyos resultados pudiesen ser base de recomendaciones contradictorias (**evidencia B**). El valorar la ZDV en asintomáticos con CD_4 entre 500 y 200/ml en base a los datos diferentes de los estudios de Volberding y col., Cooper y col., y el Concorde, sería un ejemplo de recomendación según este grado de evidencia.
3. **Recomendación basada en opinión de expertos**, cuando en ausencia de datos específicos suficientes, se tiene en cuenta la experiencia clínica de expertos descrita en la literatura o de los miembros del Consejo Asesor (**evidencia C**). Un ejemplo sería la recomendación de tratar con ZDV a todos los pacientes con síntomas asociados con la infección VIH aunque tengan más de 500 CD_4 /ml.

3. ZIDOVUDINA

Los principales ensayos clínicos controlados randomizados con ZDV están resumidos en la Tabla 1. Los resultados fundamentales de eficacia de la ZDV en distintas situaciones clínicas son los siguientes:

1. En los pacientes con SIDA disminuye la mortalidad y en los casos con CRS retrasa la aparición de enfermedades indicativas de SIDA.
2. En los pacientes con "síntomas y signos menores" (candidiasis oral, leucoplasia vellosa, herpes zoster, dermatitis, síntomas constitucionales, etc.) y con cifras de $CD_4 < 500$, la ZDV retrasa la progresión de la enfermedad (estudios ACTG 016 y V.A.). Sin embargo, el tratamiento precoz no logra disminuir la mortalidad frente al tardío (iniciado tras el diagnóstico de SIDA o el descenso de CD_4 a <200 /ml).
3. En casos asintomáticos y con $CD_4 < 500$ (ensayos ACTG 019 y australo-europeo), la ZDV retrasa la progresión de la enfermedad y tiene efectos beneficiosos sobre las cifras de CD_4 y los títulos de Ag p24. Estos efectos favorables tienen una duración limitada a los 1-2 años de seguimiento. El estudio Concorde, con un seguimiento a 3 años de casos inicialmente asintomáticos, no objetivó diferencias significativas en la progresión hacia SIDA de los enfermos tratados precozmente con ZDV, ni tampoco de la mortalidad, en relación con el tratamiento tardío.
4. En las embarazadas infectadas por VIH y $CD_4 > 200$, la ZDV disminuye el riesgo de transmisión de la infección al recién nacido en un 67%, logrando descender la transmisión vertical del 25,5% en el grupo placebo, al 8,3% en el grupo con ZDV, mediante una pauta de tratamiento de la madre y el recién nacido.

El estudio australiano-europeo observó que en asintomáticos con $CD_4 > 500$ /ml, la ZDV puede ser beneficiosa en la prevención de síntomas menores y en retrasar la caída de CD_4 . El Concorde no objetivó resultados similares en el estrato de casos con $CD_4 > 500$ /ml. En la actualidad no está recomendado iniciar tratamiento con ZDV en los casos asintomáticos con $CD_4 > 500$. Aunque teóricamente al debatir sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas se puede objetar que "nunca se debe dar ventaja a ningún microbio patógeno", no hay todavía datos suficientes de evidencia científica que apoyen esta estrategia con la ZDV sola ni en combinación, no existiendo tal recomendación por parte de ninguna institución, ni tampoco constituye una indicación aprobada por ninguna agencia estatal reguladora de medicamentos.

La eficacia de la ZDV también se ha demostrado mediante ensayos controlados en dos situaciones clínicas relativamente frecuentes, el complejo SIDA-demencia y la trombocitopenia inmune asociada al

TABLA 1
ZIDOVUDINA (ZDV)

<i>Primer autor</i>	<i>Publicación</i>	<i>Diseño estudio</i>	<i>Población estudiada</i>	<i>Intervención</i>	<i>Variables clínicas de medida</i>	<i>Duración seguimiento meses (media)</i>	<i>Resultados</i>	<i>Otras variables analizadas</i>
Fischl BW 02	1987 N. Engl. J. Med. 317:185	ensayo doble ciego	SIDA y CRS	ZDV (1500 mg/día) vs placebo	- mortalidad - progresión a SIDA	4	ZDV prolonga la supervivencia y retarda la progresión a SIDA	ZDV eleva las cifras de CD4 (*)
Fischl ACTG 016	1990 Ann. Intern. Med. 112:727	ensayo doble ciego	pacientes con síntomas menores y con CD4 200-800	ZDV (1200 mg/día) vs placebo	- progresión a CRS y SIDA	11	ZDV retrasa la progresión a CRS y SIDA en el subgrupo con CD4 < 500	ZDV eleva las cifras de CD4 y desciende Ag p24 (*)
Volberding ACTG 019	1990 N. Engl. J. Med. 322:941	ensayo doble ciego	asintomáticos con CD4 < 500	ZDV (1500 mg/día) vs 500 mg vs placebo	- aparición de CRS y SIDA	13	- ZDV retrasa la aparición de CRS y SIDA - Menor toxicidad en el grupo con 500 mg/día	ZDV eleva las cifras de CD4 y desciende Ag p24 (*)
Hamilton estudio V.A.	1992 N. Engl. J. Med. 326:437	ensayo doble ciego	pacientes con síntomas menores y con CD4 200-500 (excluidos SIDA)	tratamiento precoz vs tardío ZDV (1000 mg/día) vs placebo	- mortalidad - progresión a SIDA	28	- ZDV precoz no prolonga la supervivencia - La intervención precoz con ZDV retarda la progresión a SIDA	ZDV eleva cifras de CD4 y desciende Ag p24 (*)
Cooper estudio Australiano-europeo	1993 N. Engl. J. Med. 329:297	ensayo doble ciego	asintomáticos con CD4 > 400	ZDV (1000 mg/día) vs placebo	- "progresión de la enfermedad" (incluye diferentes variables clínicas y de CD4)	21 (mediana)	- ZDV retrasa la progresión de la enfermedad	ZDV eleva las cifras de CD4 (*)
Concorde	1993 y 1994 Lancet 343:871	ensayo doble ciego	asintomáticos, sin criterio inicial de CD4 (mediana CD4 = 650, el 59% con CD4 < 500)	tratamiento precoz vs tardío ZDV (1000 mg/día) vs placebo	- mortalidad - progresión a SIDA y a grupo IV del CDC	36	- ZDV precoz no prolonga a los 3 años de seguimiento la supervivencia ni la progresión de la enfermedad	ZDV eleva las cifras de CD4 (*)
Connor	1994 N. Engl. J. Med. 331:1173	ensayo doble ciego	embarazadas con CD4 > 200	ZDV (1500 mg/día) vs placebo	infección del r.n. (> 1 cultivo VIH positivo de células mononucleares de sangre periférica)	20	reducción relativa del riesgo de transmisión del 67%. 8,3% de niños infectados en el grupo tratado vs 25,5% en el placebo	_____

(*) Temporalmente.

VIH. En relación con el primero, la ZDV mejora el rendimiento neurológico y psíquico de los pacientes, existiendo además la sugerencia epidemiológica de que su prevalencia es menor tras la introducción de este antirretroviral. Respecto a la trombocitopenia, aunque no hay estudios controlados que comparen la ZDV con otras alternativas terapéuticas, sí se ha demostrado su beneficio sobre las cifras de plaquetas.

Existen estudios de seguimiento de cohortes así como series de casos, que incluyen todo el espectro clínico de la infección VIH, desde pacientes con SIDA a casos inicialmente asintomáticos, en los que se ha observado que el tratamiento con ZDV mejora la supervivencia del conjunto de los casos con infección VIH. Estos estudios tienen, por una parte la desventaja de un diseño menos robusto, pero por otra, la ventaja de que pueden incorporar el efecto beneficioso de la profilaxis de la neumonía por *P. carinii*, situación que remedia mejor la práctica clínica cotidiana.

Los estudios sobre calidad de vida en los pacientes oligosintomáticos o asintomáticos tratados con ZDV, han demostrado que el incremento de la calidad de vida debido al retraso de la progresión de la infección es prácticamente similar a la reducción de dicha calidad de vida, causada ésta por los efectos adversos del medicamento. Estos hechos, junto a los resultados del Concorde (a largo plazo la ZDV no retrasa la progresión de la enfermedad), son congruentes con la recomendación de un grupo de expertos del NIH publicada en 1993, que han considerado que una opción razonable para los pacientes asintomáticos puede ser retrasar el inicio del tratamiento antirretroviral hasta que presentan datos clínicos o inmunológicos de progresión. Esta recomendación coloca la decisión de inicio de la ZDV no exclusivamente en una cifra aislada de CD₄, por muy valiosa que pueda ser como marcador de progresión, sino en un conjunto de datos que incluye una especial consideración hacia el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes, sus preferencias y aspectos de calidad de vida, que deben ser evaluados de forma individualizada.

Los algoritmos I-II y el cuadro 1 resumen las pautas terapéuticas propuestas en base a los datos expuestos en este apartado.

CUADRO 1
Indicaciones de ZDV y clasificación de la infección VIH de los CDC-1993

<i>Categoría inmunológica</i>	<i>Categoría clínica</i>		
N.º linfocitos CD ₄	A Infección VIH aguda Asintomáticos Linfoadenopatías	B Síntomas menores	C Enfermedades indicativas de SIDA
1 > 500/ul	Ver nota (1) del Algoritmo I	Valorar ZDV Evidencia C	ZDV INDICADA EVIDENCIA A
2 500 - 200/ul	Valorar ZDV Evidencia B		
3 < 200/ul (indicador de SIDA según criterios CDC-1993)			

4. DIDANOSINA

Los estudios iniciales con la didanosina (ddl), varios de fase I/II, demostraron que el ddl conseguía beneficios en las variables inmunológicas (aumento de CD₄) y virológicas (descenso de Ag p24). Por este motivo, muchos pacientes por entonces con intolerancia o fracaso con la ZDV, lo recibieron bajo protocolos de uso compasivo. Los datos de eficacia del ddl frente a la ZDV se basan fundamentalmente en tres ensayos doble ciego (ver Tabla 2), cuyos resultados más importantes han sido:

1. En los pacientes con infección VIH avanzada, la mayoría con CRS, prácticamente sin tratamiento antirretroviral previo (menos de 16 semanas), el ddl fue menos eficaz que la ZDV en conseguir un retraso en la progresión a SIDA.
2. Los casos asintomáticos con CD₄ < 200 y los pacientes con CRS y CD₄ < 300, con un tratamiento prolongado previo con ZDV (media 14 meses) y buena tolerancia al mismo, tuvieron una me-

**TABLA 2
DIDANOSINA (DDI)**

Primer autor	Publicación	Diseño estudio	Población estudiada	Intervención	Variables clínicas de medida	Duración seguimiento meses	Resultados	Otras variables analizadas
Kahn ACTG 116B/117	1992 N. Engl. J. Med. 327:581	ensayo doble ciego	- asintomáticos con CD4 < 200 - CRS y SIDA con CD4 < 300 Todos con ZDV previa (más de 16 semanas), bien tolerada	ddl (500, 750 mg/día) vs continuación con ZDV (600 mg/día)	- progresión a SIDA y mortalidad (en asintomáticos y CRS) - nueva enfermedad indicativa de SIDA y mortalidad (en casos de SIDA)	Media de 13 meses	- La progresión fue menor con ddl (500 mg) en los asintomáticos y con CRS - No diferencias en casos con SIDA	CD4 y Ag p24: evolución más favorable con ddl
Dalin ACTG 116A	1993 Int. Conference on AIDS	ensayo doble ciego	- población similar al ensayo de arriba, la mayoría CRS, pero ZDV menos de 16 semanas	ddl vs continuación con ZDV, con la pauta de arriba		—	ZDV más eficaz clínicamente que ddl	
Spruance	1994 Ann. Intern. Med. 120:360	ensayo doble ciego	- CRS y SIDA con CD4 < 300, con ZDV previa (> 6 meses) con deterioro clínico	ddl (600 mg/día) vs continuación con ZDV (600 mg/día)	- supervivencia - nueva enfermedad indicativa de SIDA - aparición de dos infecciones oportunistas con caída de CD4 > 50% inicial	mediana de 10 meses y 12 meses (ZDV)	Los pacientes con ddl tuvieron un menor número global de episodios considerados como variables de medida	CD4 superiores con ddl No cambios con Ag p24

ZALCITABINA (DDC)

Primer autor	Publicación	Diseño estudio	Población estudiada	Intervención	Variables clínicas de medida	Duración seguimiento meses	Resultados	Otras variables analizadas
Lab. Roche ACTG 114 y 119	—	ensayo doble ciego	- enfermedad avanzada	ddC vs ZDV	- progresión clínica - supervivencia	—	progresión más lenta y menor mortalidad con ZDV	
Meng ACTG 106	1992 Ann. Intern. Med. 116: 13	estudio fase I/II	- CRS y SIDA con < 200 CD4, sin ZDV previa	distintas combinaciones de ddC + ZDV vs ZDV	- progresión	9 meses (mediana)	eleva cifras CD4 y descende cifras Ag p24 con ddC + ZDV (muy bajo número de episodios clínicos)	CD4 Ag p24
Abrams	1994 N. Engl. J. Med. 330: 657	ensayo abierto randomizado	- pacientes con < 300 CD4 - SIDA Todos con ZDV previa, con fracaso o intolerancia	ddC vs ddl	- progresión a nueva enfermedad indicativa de SIDA o recurrencia - supervivencia	16 meses (mediana)	eficacia similar de ddC o ddl	CD4, con evolución prácticamente similar
Fischl	1995 Ann. Intern. Med. 122: 24	ensayo doble ciego	- Asintomáticos con CD4 < 200 - Sintomáticos con CD4 < 300 Todos con ZDV previa (> 6 meses)	ZDV (600 mg/día) vs ddC (2,25 mg/kg/d) vs ZDV + ddC	- progresión a SIDA - supervivencia	18 meses (mediana)	No diferencias globales. Subgrupo con CD4 inicial > 150: ZDV + ddC más eficaz que ZDV sola	Evolución similar de CD4 con la combinación y con ddC, más favorable que con ZDV. No diferencias si CD4 inicial < 50

nor progresión a SIDA al cambiar a ddl (sólo con la dosis de 500 mg, no con la de 750 mg) en vez de continuar con ZDV. La supervivencia de tales pacientes era sin embargo similar con ambos fármacos. En este estudio la randomización para recibir uno u otro medicamento se realizó con independencia de la respuesta a la ZDV.

3. La supervivencia de los pacientes con SIDA, igualmente con tratamiento prolongado previo con ZDV, era similar tanto si continuaban con ZDV como si recibían ddl (dosis de 500 ó 750 mg/día), de nuevo también independientemente de la respuesta terapéutica previa.
4. El cambio a ddl en pacientes con infección avanzada ($CD_4 < 300$, CRS o SIDA) tiene un efecto beneficioso en los casos tratados previamente con ZDV y con deterioro clínico a pesar de dicho tratamiento. Este beneficio se cuantificaba mediante las siguientes variables: aparición de una nueva enfermedad indicativa de SIDA, muerte o diagnóstico de una nueva infección oportunista acompañada de un descenso inferior al 50% respecto a las cifras iniciales de CD_4 . Este estudio valida la práctica de usar los datos clínicos o el descenso significativo y mantenido de los CD_4 para cambiar la ZDV por el ddl.

En conclusión, el ddl es un antirretroviral con menor eficacia que la ZDV en pacientes que no han recibido ésta, y una alternativa aceptable en los casos con tratamiento relativamente prolongado con ZDV o que presentan intolerancia o progresión de la enfermedad (algoritmo I y II).

5. ZALCITABINA

En los estudios de fase I y II con zalcitabina (ddC) se observó que éste aumentaba los CD_4 y suprimía parcialmente la replicación viral, medido por la evolución del Ag p24, de forma similar a lo que hemos comentado con el ddl. Los ensayos comparativos (ver Tabla 2 con los estudios fundamentales, no existiendo ninguno doble ciego publicado de monoterapia de ddC *versus* ZDV), demostraron que en pacientes con infección VIH avanzada y sin tratamiento previo, el ddC es menos eficaz que la ZDV en cuanto a retardar la progresión de la enfermedad o a disminuir su mortalidad. En un trabajo reciente, abierto y randomizado de ddC *versus* ddl (sin grupo placebo), en pacientes con SIDA o con $CD_4 < 300$, con intolerancia o fracaso con ZDV, se ha observado una eficacia clínica similar de ambos, expresada mediante progresión de la enfermedad o muerte. En cualquier caso, con un seguimiento de más de un año (mediana 16 meses), la mortalidad global fue del 40%. Los datos de eficacia del ddC *versus* su combinación con ZDV se revisan en el siguiente apartado de tratamientos combinados.

En resumen, el ddC no es un fármaco de primera línea en monoterapia. Su eficacia es similar al ddl en pacientes con enfermedad avanzada que han estado con ZDV y tienen intolerancia o fracaso terapéutico con ésta, constituyendo así un antirretroviral de segunda línea. La elección de ddl o ddC en dicha situación clínica debe adoptarse en cada paciente concreto, basándose principalmente en sus distintos perfiles de efectos adversos y en sus diferencias de posología (algoritmo I y II).

6. ESTAVUDINA

La estavudina (d4T) es otro análogo de nucleósidos que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa, recientemente aprobado en EE.UU. por la FDA, aún no presentado a registro en la Unión Europea. La información disponible en la actualidad de eficacia clínica del d4T es muy escasa, estando en marcha un ensayo clínico doble ciego randomizado frente a ZDV, en pacientes con tratamiento previo con éste fármaco por un periodo superior a 6 meses. La FDA ha aprobado su indicación en pacientes con infección por VIH en estado avanzado, que presentan intolerancia o contraindicación a otros inhibidores de la transcriptasa inversa, o bien que presentan deterioro clínico o inmunológico estando con uno de estos inhibidores. Esta indicación se ha basado en el análisis de la respuesta de los CD_4 , más favorable con d4T que con ZDV en el ensayo antes referido. No existen de momento datos comparativos del d4T con los otros antirretrovirales. Como ventaja farmacológica del d4T frente a ddl y ddC se ha estimado su mayor penetración en el espacio subaracnoideo, lo cual podría suponer teóricamente una mayor eficacia en los casos de afectación del SNC por el VIH.

7. TRATAMIENTOS COMBINADOS

La ausencia de eficacia mantenida de los antirretrovirales actualmente disponibles como monoterapia, asociado en buena parte al desarrollo de resistencia a los mismos, está promoviendo una investigación terapéutica basada en la combinación de fármacos. Esta aproximación está teniendo en cuenta aspectos claves para el éxito de una estrategia terapéutica global, como son la cronicidad y la patogénesis compleja de la infección por el VIH.

La combinación ZDV + ddl ha sido estudiada en un régimen intermitente de un fármaco después de otro, frente a su uso simultáneo a mitad de dosis, observándose que con esta pauta se consiguen elevaciones más mantenidas de CD_4 (Yarchoan). Ha habido distintos estudios que han demostrado beneficio de la asociación ZDV + ddl en los CD_4 y en los marcadores de carga viral, en comparación con la ZDV sola, aunque esta combinación no previene desafortunadamente la aparición de resistencia a ZDV (Caliendo). La eficacia de la combinación ZDV + ddl en un régimen simultáneo respecto a variables clínicas está siendo evaluada en ensayos controlados actualmente en marcha, comparándola con ZDV sola y frente a la de ZDV + ddC.

La combinación de ZDV y ddC se ha estudiado también tanto como monoterapia intermitente, con cambio de uno tras otro a períodos fijos, como mediante la administración mantenida de ambos medicamentos. La primera aproximación, evaluando distintos regímenes intermitentes no ha conseguido una mayor eficacia clínica aunque sí un discreto impacto sobre los CD_4 (no sobre el Ag p24), al comparar ZDV y ddC intermitentes frente a ZDV mantenida. Tampoco está demostrado que este abordaje terapéutico prevenga la aparición de resistencia in vitro a ZDV. Con respecto al tratamiento simultáneo con ZDV + ddC, en un estudio de fase I/II que ha evaluado distintas posologías de combinación de ddC y ZDV, se ha objetivado que la combinación consigue un aumento más persistente de los CD_4 y disminución del Ag p24 que la ZDV sola, sin poder realizar un análisis adecuado de los resultados clínicos. Muy recientemente se ha publicado un estudio de Fischl (tabla 2), comparando ZDV + ddC con cada uno de ellos en monoterapia, en pacientes con tratamiento previo prolongado con ZDV (más de 6 meses), sin observarse diferencias globales en las variables clínicas entre los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con $CD_4 > 150$ al inicio del ensayo, la asociación ZDV + ddC retrasaba la progresión de la enfermedad en comparación con la ZDV sola o con el cambio a ddC sola.

Una respuesta más concluyente a la pregunta sobre la eficacia de distintas combinaciones de los antirretrovirales actualmente disponibles en monoterapia la darán distintos ensayos controlados en marcha (ACTG 175, Delta y otros). En la actualidad también se están investigando nuevos tratamientos combinados de antirretrovirales aún no comercializados en monoterapia, incluyendo nuevos análogos de los nucleósidos como el 3TC, el d4T, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la proteasa, etc., empezando a comunicarse en los congresos resultados virológicos e inmunológicos muy prometedores y que posiblemente van a cambiar en un futuro la terapéutica antirretroviral estándar.

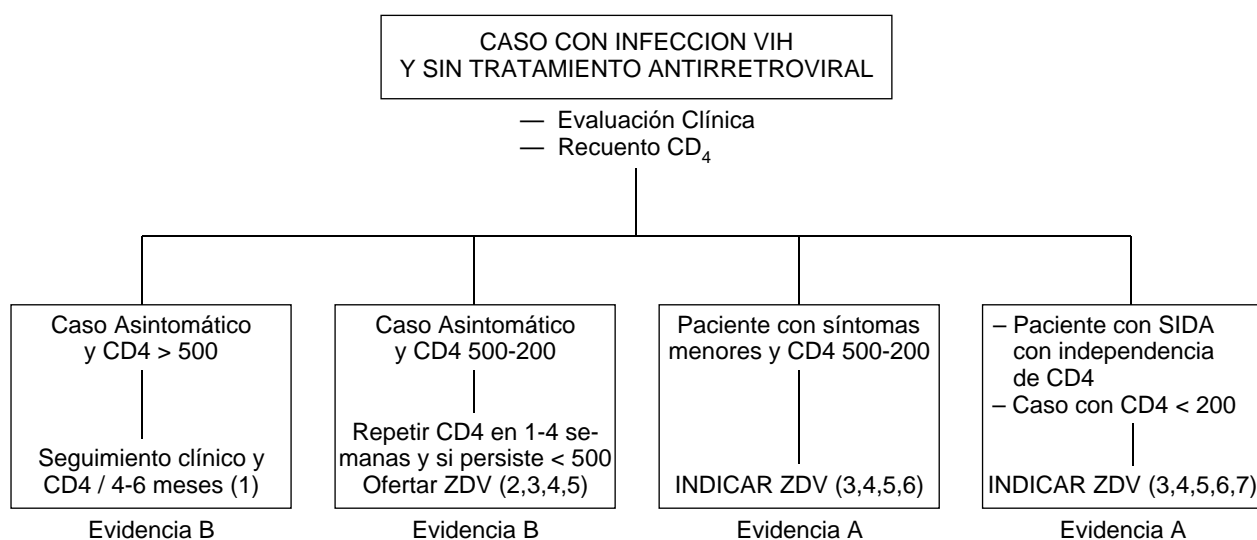
En conclusión, la combinación de antirretrovirales es una aproximación terapéutica con beneficios inmunológicos y de carga viral demostrados, estando pendiente la finalización de varios estudios doble ciego, que podrán contestar acerca de la eficacia clínica de las distintas combinaciones. Queda pues por identificar qué antirretrovirales son los más adecuados en combinación, sus dosificaciones, y lo que es muy importante, cuándo iniciarlos y cómo modificarlos según la evolución de la enfermedad. Las distintas combinaciones posibles están oficialmente bajo protocolos de investigación; sin embargo es Estados Unidos el único país con una combinación registrada, ya que la FDA aprobó la de ZDV + ddC, en las siguientes indicaciones:

1. En pacientes con $CD_4 < 300$ y sin previo tratamiento con ZDV, en base exclusivamente al mayor incremento de CD_4 en los casos tratados con la combinación en comparación con la ZDV sola.
2. En un subgrupo de pacientes con CD_4 entre 300 y 150 y con tratamiento previo prolongado con ZDV. En los casos con $CD_4 < 150$ y tratamiento previo prolongado (mediana 18 meses) no se observó, sin embargo, ningún beneficio.

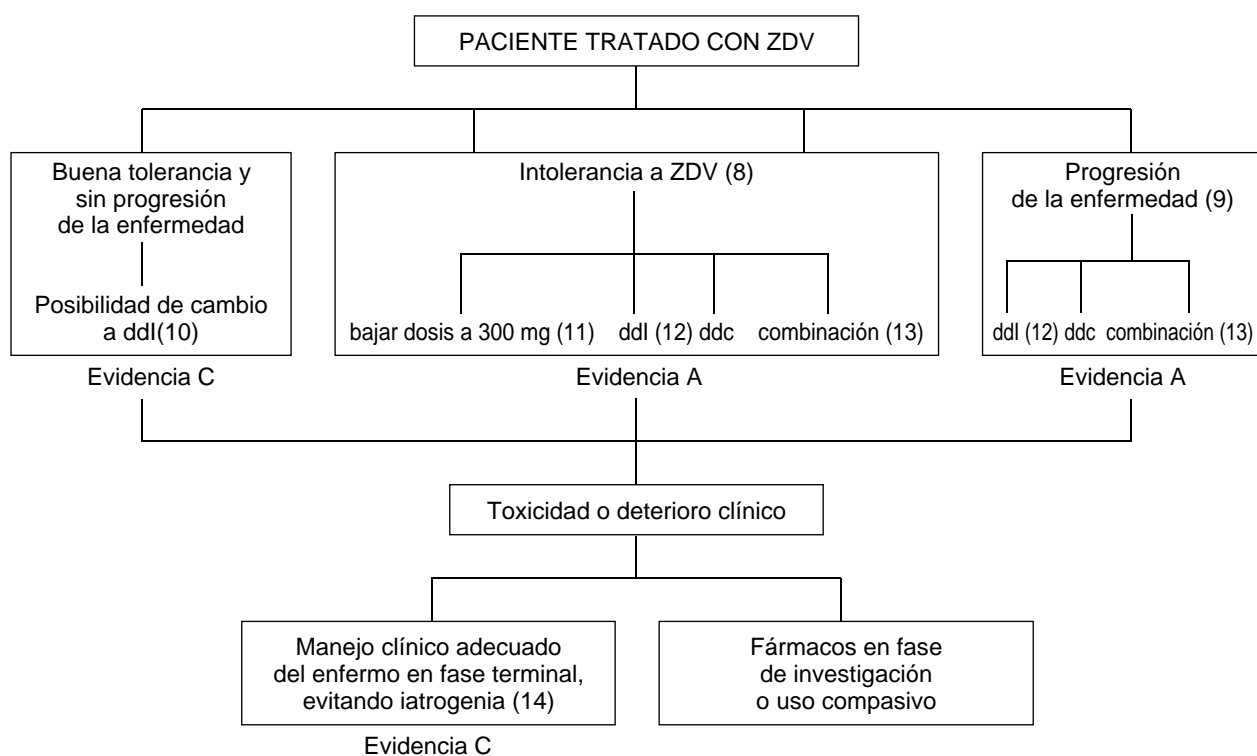
8. ALGORITMOS TERAPEUTICOS EN EL ADULTO

Teniendo en cuenta los datos hasta ahora revisados, proponemos los algoritmos I y II de manejo terapéutico con antirretrovirales en el adulto, con notas explicativas a pie de página de los aspectos más importantes. En los algoritmos se combina la situación médica y las cifras de CD_4 (y su evolución en el tiempo), con objeto de integrar al máximo los datos clínicos y analíticos de los pacientes, en una serie de escenarios clínicos (los más frecuentes), para la toma de una decisión terapéutica. El cuadro 1 une la clasificación de la infección VIH establecida por los Centers for Diseases Control and Prevention en 1993 y las indicaciones de ZDV, en un intento de síntesis de nuestras recomendaciones.

ALGORITMO I



ALGORITMO II



(1) Los datos sobre eficacia de la ZDV en los pacientes de la categoría A con primoinfección sintomática por VIH son escasos; no obstante puede considerarse su utilización (EVIDENCIA B). Respecto al asintomático con CD₄>500, situación revisada en el apartado de la ZDV, no se considera actualmente candidato a tratamiento con este fármaco (EVIDENCIA B).

(2) Existe la opción descrita en el apartado de la zidovudina de retrasar el inicio de tratamiento con este medicamento hasta la aparición de datos clínicos o inmunológicos (descenso progresivo de las cifras de CD₄) de progresión (EVIDENCIA B).

(3) La dosis convencional es 500-600 mg/día. En pacientes con menos de 45 Kg, dosis de 300-500 mg/día. En casos con afectación del SNC o plaquetopenia, 1000 mg/día.

(4) Además del seguimiento clínico de los pacientes tratados con ZDV, debe realizarse periódicamente análisis de CD₄, con objeto de identificar el momento del inicio de la profilaxis de la neumonía por *P. carinii* o de otras infecciones oportunistas (EVIDENCIA C).

(5) Estas son las indicaciones aprobadas oficialmente en los países de la Unión Europea; en los asintomáticos con CD₄ < 500 se indica cuando se acompaña de marcadores de progresión (EVIDENCIA A).

(6) En los pacientes con síntomas menores y CD₄ > 500, situación clínica infrecuente y sobre la que prácticamente no existen datos de eficacia de la ZDV, parece razonable el uso de este antirretroviral (EVIDENCIA C).

(7) La eficacia de empezar con una combinación de antirretrovirales en vez de con ZDV (monoterapia), es actualmente un tema en estudio con ensayos clínicos, revisado en el apartado de los tratamientos combinados. Ninguna combinación ha sido hasta ahora aprobada en la Unión Europea.

(8) Se entiende por toxicidad la aparición de efectos adversos secundarios a la ZDV, hematológicos o de intolerancia de índole no hematológica, significativos y que requieren disminución de su dosis o cambio de antirretroviral.

(9) Se entiende por progresión de la enfermedad en pacientes con tratamiento con ZDV la aparición de una infección oportunista nueva o recurrente, un tumor o datos clínicos nuevos considerados como expresión de mal control de la enfermedad, así como pérdida del 30-50% de CD_4 del valor inicial.

(10) Existe un ensayo (Khan y col., tabla 2, DDI) en el que se ha observado que en pacientes con infección avanzada (pero no en los casos con Sida), con tratamiento prolongado con ZDV con buena tolerancia y sin datos de progresión, el cambio de ZDV por ddI (sólo con la dosis de 500 mg/día, no con 750 mg), a partir de la 16 semana (media superior al año) retrasa la progresión a Sida. Esta estrategia está basada en un único ensayo doble ciego, observándose beneficio clínico sólo en un subgrupo de pacientes y sólo con una de las posologías evaluadas. No se recomienda esta opción basada exclusivamente en el factor tiempo y en ausencia de datos clínicos o analíticos que la justifiquen (EVIDENCIA C).

(11) Esta es la mínima dosis efectiva. En algunos documentos de expertos españoles se considera la posibilidad de añadir factores estimulantes de colonias (eritropoyetina, G-CSF, GM-CSF) en casos de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia) secundaria a la ZDV. Estas indicaciones no han sido aprobadas en ningún país de la Unión Europea, al no haber suficiente evidencia de su eficacia en tal indicación.

(12) El ddI o el ddC son las opciones actualmente disponibles. El Consejo Asesor considera que el cambio de ZDV por ddI o ddC debe hacerse en función de la aparición de datos de intolerancia a la ZDV o de progresión de la enfermedad (EVIDENCIA A). En este documento no nos hemos referido a otras posibles combinaciones beneficiosas de otros antivirales ZDV y aciclovir, ZDV y foscarnet, ZDV e interferón etc.).

(13) El papel de los tratamientos combinados en pacientes con tratamiento previo con ZDV y que presentan intolerancia o progresión de la enfermedad está revisado en el texto. En la nota (7) se comenta que en la actualidad no hay ninguno registrado en España ni en ningún país de la Unión Europea, pues todavía los resultados sobre variables clínicas se han estimado insuficientes, aunque están empezando a comunicarse datos virológicos e inmunológicos muy favorables.

(14) Es particularmente importante cuando las cifras de linfocitos $CD_4 < 50$ o la situación clínica parece irreversible (EVIDENCIA C).

(15) Es muy difícil que pacientes que han llegado a esta situación cumplan criterios de inclusión en ensayos clínicos.

ANEXO I

ASPECTOS METODOLOGICOS

Al evaluar los ensayos clínicos con antirretrovirales es importante considerar algunos aspectos metodológicos para una interpretación correcta de sus resultados y aplicar adecuadamente sus conclusiones a la práctica clínica. Este documento no es el apropiado para plantear este tema en profundidad, pero si parece útil comentar brevemente sus aspectos más significativos. La historia natural de la infección VIH, sus estadios clínicos y los factores predictivos de la progresión de la enfermedad son ya bastante bien conocidos, por ello es clave identificar con precisión los **criterios de inclusión** de la población objeto de la intervención terapéutica. Junto a ello es importante conocer el **tipo de ensayo clínico** (fase I, II o III) y sus objetivos correspondientes, pues con frecuencia las fases clásicas de los ensayos clínicos no se están manteniendo con los antirretrovirales, siendo frecuentes los diseños híbridos I/II y II/III con el fin de acelerar el proceso de investigación. Este objetivo es loable, pero puede tener el riesgo de dejar lagunas de información fundamentales. Además, aunque pueda parecer una obviedad el recordarlo, los ensayos clínicos controlados, randomizados y doble ciego son el medio para obtener datos rigurosos sobre eficacia y seguridad de cualquier medicamento.

La elección de las **variables de medida** (*endpoints*) con las que objetivar los resultados de las intervenciones terapéuticas es un aspecto metodológico clave; ligado al mismo está también el de la validez de las variables intermedias (*surrogate markers*). Las variables **clínicas** son las consideradas fundamentales para medir la eficacia de los antirretrovirales, y entre ellas están la mortalidad, la aparición de SIDA o complejo relacionado con el SIDA (CRS) u otros acontecimientos de progresión clínica, considerados en los sistemas de clasificación de estadios de la infección por el VIH. Respecto a las variables intermedias, los **linfocitos CD_4** se han utilizado de forma casi sistemática, e incluso el registro del didanosina en Estados Unidos se basó fundamentalmente en su efecto de retrasar su descenso en pacientes con SIDA o CRS. Sin embargo, la validez de los CD_4 como variable intermedia de medida no está suficientemente demostrada. Así, el estudio Concorde, al demostrar que la zidovudina (ZDV) en asintomáticos aumenta de forma significativa y persistente las cifras de CD_4 pero sin observarse una asociación de los pequeños cambios de los CD_4 con unos beneficios clínicos significativos (expresados como mortalidad y progresión a SIDA), pone en duda una característica clave para acreditar a cualquier variable intermedia: la fortaleza de su relación con los resultados clínicos causados por una intervención terapéutica. En este sentido, el Concorde ha analizado un número de episodios incluidos como variables clínicas de medida superior al

total evaluado por el resto de los ensayos clínicos doble ciego en asintomáticos o paucisintomáticos. Sin embargo, las cifras de CD₄ están absolutamente acreditadas como marcador pronóstico de progresión de la enfermedad, pero ello no es necesariamente sinónimo de su validez como variable intermedia con capacidad de evaluar una intervención terapéutica.

Hay otras razones de peso que han influido, no obstante, en la utilización de los CD₄ como variable intermedia, como son:

1. La existencia de retraso en la aparición de variables clínicas de medida al estudiar la eficacia de los antirretrovirales, dada la naturaleza crónica de la infección VIH, con un periodo de latencia prolongado.
2. La presión social y médica de disponer de ofertas terapéuticas cuanto antes en una enfermedad finalmente mortal como es el SIDA.
3. La ausencia de alternativas terapéuticas eficaces, especialmente en los ensayos con antirretrovirales distintos a la ZDV en pacientes con previo fracaso/intolerancia con este medicamento.

Además de los linfocitos CD₄, también se ha intentado utilizar como variables intermedias otros de los denominados “marcadores de progresión”, entre ellos, la B₂-microglobulina, la neopterina, etc., que tienen, por otra parte, una menor sensibilidad como *surrogate markers*. Junto a ellos, muchos ensayos clínicos han incluido variables secundarias virológicas, frecuentemente el Ag p24, abogándose cada vez más por el uso de otros medios más rigurosos de evaluar la **carga viral** y la respuesta de ésta a los tratamientos antirretrovirales. Los ensayos de antirretrovirales en combinación están en la actualidad utilizando distintas técnicas de cuantificación de carga viral como variable intermedia, hoy en día imprescindible en el contexto de la investigación clínica de la terapia frente al VIH. Las múltiples combinaciones posibles de los diferentes antirretrovirales están siendo investigadas en una primera fase estratégica mediante sus resultados sobre la carga viral y las cifras de CD₄, datos de obtención relativamente rápida. Las combinaciones con los resultados más beneficiosos en los estudios piloto, pasarían posteriormente a ser evaluados en genuinos ensayos con variables clínicas de medida.

La evaluación de la **calidad de vida** está utilizándose cada vez más en los estudios con distintos medicamentos y también con los antirretrovirales. Esta variable clínica que evalúa componentes físicos, funcionales y psíquicos de los pacientes, aporta un componente clave en el análisis de una intervención terapéutica, más allá de las tradicionales de morbi-mortalidad. En resumen, el tema de las variables de medida en los ensayos clínicos es complejo, y en cualquier caso es imprescindible matizar que quiere decirse cuando se afirma que un determinado antiviral “es eficaz”.

Al ser la ZDV un antirretroviral investigado en profundidad, con eficacia demostrada y el primero en ser registrado, se constituyó como el **patrón de referencia** de eficacia terapéutica con el que los demás antirretrovirales se han ido comparando, y con el que también se están asociando en los ensayos de terapias en combinación. Sin embargo, la ZDV tiene desafortunadamente una eficacia antiviral *in vivo* sólo moderada, por lo que no constituye necesariamente el “patrón oro de referencia” ideal, y es posible que en el futuro cuando se dispongan previsiblemente de combinaciones más eficaces, se haga preciso el cambio a un patrón de referencia más exigente.

Los ensayos con antirretrovirales, al igual que con otros medicamentos, pueden plantear además de las tradicionales preguntas de eficacia y seguridad, otras hipótesis de “**estrategias terapéuticas**”, teniendo en cuenta las distintas etapas de la historia natural de la infección VIH o diferentes umbrales (ej.: cifras de CD₄, aparición de resistencias, etc.) para iniciar o cambiar un tratamiento determinado. Así, la evaluación del tratamiento precoz con ZDV *versus* el tardío, o la posibilidad de realizar cambios terapéuticos en función de una determinada carga viral, etc., son ejemplos en este sentido. En un futuro inmediato, cada vez con tratamientos más eficaces, se van a ir realizando probablemente un mayor número de ensayos clínicos en los que su objetivo será fundamentalmente estudiar distintas estrategias de intervención terapéutica.

Los ensayos clínicos en los pacientes con infección VIH en tratamiento con antirretrovirales han sido realizados casi siempre con independencia de los puestos en marcha con medicamentos para la **profilaxis de las infecciones oportunistas**. Esta circunstancia, muy mediada por el objetivo de simplificar los diseños experimentales y por la naturaleza cambiante de las pautas profilácticas, puede haber dificultado la “traducción” de los resultados de los ensayos de eficacia a recomendaciones terapéuticas concretas en la práctica clínica diaria, para el conjunto de antirretrovirales y de otros antimicrobianos. Esta dificultad puede en parte minimizarse cuando se analiza además la información procedente de estudios de cohortes, tal como se comenta al revisar la eficacia de la ZDV. En este sentido, sería muy útil que el diseño de los ensayos con antirretrovirales tuviese en cuenta el manejo profiláctico de las infecciones oportunistas, ya que este ha supuesto una importante mejoría de la morbi-mortalidad de los casos con infección VIH y muy especialmente de los pacientes con SIDA.

ANEXO II

INDICACIONES DE LOS ANTIRRETROVIRALES APROBADOS EN ESPAÑA

La Dirección General de Farmacia tiene aprobadas las siguientes indicaciones:

1. Ziduvudina

“Está indicada en pacientes adultos con SIDA o complejo relacionado con el SIDA, sintomáticos con $CD_4 < 500$ y asintomáticos con indicadores de progresión con CD_4 entre 200-500, o recuentos repetidos de $CD_4 < 200$. Retrovir solución oral está indicado en pacientes pediátricos (mayores de 3 meses) con infección VIH sintomáticos o asintomáticos con marcadores de inmunosupresión”.

Actualmente está en estudio la indicación en embarazadas para disminuir la transmisión materno-fetal. En relación con este aspecto, la FDA norteamericana es la única agencia reguladora que ha aprobado hasta la fecha el uso de ZDV en embarazadas, con la siguiente indicación: “en la prevención de la transmisión materno-fetal de VIH como parte de un régimen que incluye ZDV oral iniciada entre la 14 y 34 semana de gestación, ZDV intravenosa durante el parto, y ZDV oral en el recién nacido”.

2. Didanosina

“Está indicada en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (por encima de 6 meses de edad) afectados de enfermedad por VIH en fase sintomática que son intolerantes a la ziduvudina o que han demostrado deterioro clínico o inmunológico significativo durante el tratamiento con ziduvudina”.

3. Zalcitabina

“Está indicada, como monoterapia, en pacientes adultos con infección por VIH avanzada, que estando tratados con ziduvudina manifestaron toxicidad grave (intolerancia a ZDV) o progresión de la enfermedad (fracaso con ZDV)”.

4. Tratamientos combinados

La combinación de distintos antirretrovirales están considerados en los países occidentales como tratamientos experimentales en fase de investigación. La única excepción en la actualidad a esta situación se da en Estados Unidos, donde la FDA ha aprobado la terapia combinada de ZDV y zalcitabina, con las indicaciones revisadas en el apartado de tratamientos combinados.

BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

- FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; GRIECO, M. H., *et al.*: «The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex», *N. Engl. J. Med.*, 1987; 317: 185-91.
- FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; HANSEN, N., *et al.*: «The Safety and Efficacy of Zidovudine (AZT) in the Treatment of Subjects with Mildly Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV) Infection», *Ann. Intern. Med.*, 1990; 112: 727-37.
- VOLBERDING, P. A.; STEPHEN, W. L.; MATTHEW, A. K., *et al.*: «Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 941-9.
- HAMILTON, J. D.; HARTIGAN, P. M.; SIMBERKOFF, M. S., *et al.*: «A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 437-43.
- COOPER, D. A.; GATELL, J. M.; KROON, S., *et al.*: «Zidovudine in persons with asymptomatic HIV infection and CD4-cell counts greater than 400 per cubic millimeter», *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 297-303.
- SELIGMANN, M.; WARRELL, D. A.; ABOULKER, J. P., *et al.*: «Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection», *Lancet*, 1994; 343: 871-81.
- CONNOR, E. M.; SPERLING, R. S.; GELBER, R., *et al.*: «Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment», *N. Engl. J. Med.*, 1994; 331: 1173-80.
- FISCHL, M. A.; RICHMAN, D. D.; CAUSEY, D. M., *et al.*: «Prolonged Zidovudine Therapy in Patients With AIDS and Advanced AIDS-Related Complex», *JAMA*, 1989; 262: 2405-2410.
- MOORE, R. D.; HIDALGO, J.; SUGLAND, B. W., *et al.*: «Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome», *N. Engl. J. Med.*, 1991; 324: 1412-6.
- BUIRA, E.; GATELL, J. M.; MIRÓ, J. M., *et al.*: «Influence of Treatment with Zidovudine (ZDV) on the Long-Term Survival of AIDS Patients», *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 1992; 5: 737-42.
- GRAHAM, N. M. H.; ZEGER, S. L.; PARK, L. P., *et al.*: «The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1037-42.
- GELBER, R. D.; LENDERKING, W. R.; COTTON, D. J., *et al.*: «Quality-of-Life Evaluation in a Clinical Trial of Zidovudine Therapy in Patients with Mildly Symptomatic HIV Infection», *Ann. Intern. Med.*, 1992; 116: 961-6.
- LENDERKING, W. R.; GELBER, R. D.; COTTON, D. J., *et al.*: «Evaluation of the quality of life associated with zidovudine treatment in asymptomatic human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 738-43.
- KAHN, J. O.; LAGAKOS, S. W.; RICHMAN, D. D., *et al.*: «A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 581-7.
- SPRUANCE, S. L.; PAVIA, A. T.; PETERSON, D., *et al.*: «Didanosine Compared with Continuation of Zidovudine in HIV-infected Patients with Signs of Clinical Deterioration While Receiving Zidovudine», *Ann. Intern. Med.*, 1994; 120: 360-8.
- MENG, T. C.; FISCHL, M. A.; BOOTA, A. M., *et al.*: «Combination Therapy with Zidovudine and Dideoxycytidine in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection», *Ann. Intern. Med.*, 1992; 116: 13-20.
- ABRAMS, D. I.; GOLDMAN, A. I.; LAUNER, C., *et al.*: «A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection», *N. Engl. J. Med.*, 1994; 330: 657-62.
- FISCHL, M. A.; STANLEY, K.; COLLIER, A. C., *et al.*: «Combination and Monotherapy with Zidovudine and Zalcitabine in Patients with Advanced HIV Disease», *Ann. Intern. Med.*, 1995; 122: 24-32.
- FISCHL, M. A.; OLSON, R. M.; FOLLANSBEE, S. E., *et al.*: «Zalcitabine Compared with Zidovudine in Patients with Advanced HIV-1 Infection Who Received Previous Zidovudine Therapy», *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 762-9.
- YARCHOAN, R.; LIETZAU, J. A.; NGUYEN, B. Y., *et al.*: «A Randomized Pilot Study of Alternating or Simultaneous Zidovudine and Didanosine Therapy in Patients with Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Infection», *J. Infect. Dis.*, 1994; 169: 9-17.
- SKOWRON, G.; BOZZETTE, S. A.; LIM, L., *et al.*: «Alternating and Intermittent Regimens of Zidovudine and Dideoxycytidine in Patients with AIDS or AIDS-Related Complex», *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 321-30.
- GROOPMAN, J. E., y MOLINA, J. M.: «Nucleoside therapy for HIV infection - some answers, many questions», *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 639-41.
- GONZÁLEZ-LAHOZ, J., y SORIANO, V.: «Terapia combinada en la infección por HIV», *Med. Clin. (Barc)*, 1993; 101: 616-8.
- CALIENDO, A. M., y HIRSCH, M. S.: «Combination Therapy for Infection Due to Human Immunodeficiency Virus Type 1», *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 18: 516-24.
- SANDE, M. A.; CARPENTER, C. C. J.; COBBS, G., *et al.*: «Antiretroviral Therapy for Adult HIV-Infected Patients», *JAMA*, 1993; 270: 2583-9.
- EL-SADR, W.; OLESKE, J. M.; AGINS, B. D., *et al.*: «Evaluation and Management of Early HIV Infection», Clinical Practice Guideline No.7, AHCPR Publication No. 94-0572, Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, January 1994.