Terapia inicial versus diferida en infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival.

Kitahata M M,
Gange S J,
Abraham G A,
Merriman B,
Saag M S, Justice
A C, et al for the
NA-ACCORD
Investigators. *N Engl J Med* 2009;
260: 1815-26.

El punto óptimo para el inicio de la terapia anti-retroviral (TARV) ha sido un punto central no aclarado en el manejo de la enfermedad por VIH. Este estudio nos muestra los resultados del análisis de este dilema en la cohorte NA-ACCORD compuesta por 22 grupos de investigación en 60 sitios. Para este fin se hicieron dos análisis paralelos de sobrevida para pacientes que habían iniciado terapia entre enero de 1996 y diciembre de 2005, no habían recibido TARV previa y no habían presentado enfermedad definitoria de SIDA. Básicamente, en los análisis se vio la conducta de iniciar TARV dentro de los seis meses de obtener un cierto recuento de CD4 versus iniciarlo en forma diferida, por lo que los datos fueron manejados como para simular un ensayo controlado. Para el primer análisis se usó como referencia pacientes entre 351 y 500 linfocitos CD4/mm³, para el segundo pacientes con más de 500 linfocitos CD4/mm³. Se calculó la tasa de muerte para cada grupo y se comparó con la del grupo que inició TARV en forma diferida. A este último grupo se le sumó el tiempo entre sus recuentos de linfocitos CD4 basales (el cual debía ser de 351 a 500 céls/mm³ o sobre 500 céls/mm³ dependiendo del análisis realizado) y el inicio de la terapia para los fines de estimación de sobrevida. Se ajustó según edad, sexo, co-existencia de hepatitis C y drogadicción. En el primer análisis 8.362 pacientes tenían un CD4 basal de 351 a 500/mm³, (completando 23.977 personas-año); de éstos, 2.084(25%) iniciaron terapia dentro de los seis meses, que se compararon con los 6.278 restantes. En el segundo análisis 9.155 pacientes tuvieron CD4 basales sobre 500/mm³ (completando 26.439 personas-año), 2.220 iniciaron terapia dentro de los siguientes seis meses; el resto inició terapia en forma diferida. Los que iniciaron terapia antes tendían a ser de raza blanca y de mayor edad. En el momento de la evaluación inicial, los pacientes de terapia precoz y diferida tenían recuentos similares de CD4 en ambos análisis.

En el análisis de los pacientes con 351 a 500 CD4/mm³ hubo 137 muertes en el grupo de terapia precoz (1,6 por 100 personas año) y 238 muertes en el grupo de terapia diferida. En el análisis de sobre 500 CD4/mm³ hubo 113 muertes (1,3 por 100 personas año) y 198 en el de terapia diferida. Las tasas de muertes no se pudieron calcular en los pacientes diferidos en ambos grupos por violaciones de protocolo. Las causas de muerte sólo se establecieron en 16% de los pacientes fallecidos siendo principalmente patologías hepática, renal, cardiovascular y neoplasias no definitorias de SIDA. En el grupo de terapia de 351 a 500 CD4/mm³ el riesgo de muerte para el grupo de terapia diferida fue de 1,69 (p < 0,001) comparado al grupo de

terapia precoz. Además se detectó que 10 años más de edad se asociaba a un riesgo mayor de mortalidad de 1,68 y, en el análisis sobre 500 CD4/mm³, el riesgo de mortalidad para el grupo de terapia diferida fue 1,94 (p < 0,001) comparado al de precoz. Se hicieron análisis de otros confundentes que no mostraron mayor variación en los resultados, pero no se analizó toxicidad, adherencia ni niveles de hemoglobina.

Comentario. Esta cambiante situación de un inicio muy enérgico de TARV por un enfoque mucho más conservador, seguido actualmente de una aproximación nuevamente precoz, no es fruto sólo de conceptos o influencias apasionadas. Claramente en los más de diez años que llevamos de TARV ha habido cambios que se deben considerar. En primer lugar, el cambio en el paradigma de los fármacos, la introducción de los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos, permitió una disminución de las frecuentes reacciones adversas de los inhibidores de proteasa, de los cuales, un mejor desarrollo ha permitido también una menor toxicidad. También estos fármacos han demostrado ser tan o más potentes que los anti-retrovirales iniciales. No tan destacado como este aspecto, pero no menos importante, está el fenómeno de la curva de aprendizaje. Hemos aprendido a no utilizar ciertas combinaciones, a tratar mejor las reacciones adversas y a diagnosticar mejor las toxicidades, logrando tener mejores resultados en nuestros enfermos. Esto ha llevado a que no sólo ofrecemos mejores terapias por una mejor oferta, sino que también sabemos usarlas mejor. Todos estos fenómenos llevan a que los datos posteriores a 1997, como son casi la mayoría de los incluidos en este trabajo, apuntan al beneficio del uso precoz de TARV. No obstante el peso de las cifras, no debemos olvidar que se trata de un análisis retrospectivo en que datos como la adherencia y la baja motivación del enfermo, que pueden haber hecho retardar el inicio de la terapia, no están evaluados en su impacto. Asimismo, hay problemas de seguimiento en el grupo de terapia diferida que hacen dudar seriamente de la adherencia de este grupo, un factor no evaluado y que puede intervenir directamente en los resultados. Los datos mostrados en este trabajo no se han mostrado en la cohorte chilena de TARV. No obstante, hechos como ser una cohorte de inicio más reciente y con pocos pacientes en estadios precoces, podrían haber hecho a la cohorte chilena menos sensible para pesquisar estas diferencias junto con características del diseño (la cohorte chilena inicia el seguimiento con el inicio de terapia). No obstante, si estas diferencias son demostradas en los datos nacionales, en vista de los ya buenos resultados de tratamiento de los pacientes chilenos avanzados, el

costo-beneficio de iniciar precozmente la terapia se haría bastante discutible y sería un tema a evaluar acuciosamente, ya que además implicaría renovar las políticas de Salud Pública para incentivar una búsqueda más activa

de los casos. No queda al suscrito más que terminar con la bullada frase: la urgencia de concluir los ensayos controlados en desarrollo para contestar esta pregunta.

Mario Calvo A.

Unidad de Infectología

Servicio de Medicina

Hospital Clínico Regional Valdivia, Chile