

Datos clínicos II. Experiencia clínica de tenofovir en combinaciones con inhibidores de proteasa

Federico Pulido y Silvana Fiorante

Unidad VIH. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Tenofovir (TDF) es uno de los fármacos de elección en las combinaciones de tratamiento antirretroviral de primera línea. La mayor parte de la información acerca de su eficacia y seguridad en este escenario se originó inicialmente en ensayos clínicos en los que se combinaba con no análogos de nucleósidos. Este hecho, así como la posible interacción de TDF con algunos inhibidores de proteasa (IP) y la sospecha de que esta combinación pudiera incrementar el riesgo de nefrotoxicidad, hace imprescindible analizar la experiencia clínica disponible de la combinación de TDF (asociado a emtricitabina u otro análogo de nucleósido) con un IP. En esta revisión se presentan los datos de eficacia y seguridad procedentes en su mayoría de ensayos clínicos. Tomados en su conjunto, estos estudios aportan suficiente información para poder afirmar que la combinación de TDF con IP es eficaz y segura, lo que justifica su elección en el tratamiento de primera línea o en el rescate tras el fracaso virológico.

Palabras clave: Tenofovir. Inhibidor de proteasa. Eficacia. Seguridad.

Clinical data II. Clinical experience of tenofovir DF in combination with protease inhibitors

Tenofovir is one of the drugs of choice in first-line combinations of antiretroviral therapy. Most data on safety and efficacy in this scenario initially came from clinical trials in which tenofovir was combined with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Because of this, as well as the possible interaction of tenofovir with some protease inhibitors and the suspicion that this combination could increase the risk of nephrotoxicity, analysis of the clinical experience available on the combination of tenofovir (associated with emtricitabine or another nucleoside analogue) with a protease inhibitor is essential. The present review reports data on efficacy and safety, mainly from clinical trials. Taken together, these studies provide sufficient information to indicate that the combination of tenofovir and protease inhibitors is safe and effective, justifying its selection in first-line therapy or rescue therapy after virological failure.

Key words: Tenofovir. Protease inhibitor. Efficacy. Safety.

Correspondencia: Dr. F. Pulido.
Unidad VIH. Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: pulidof@gmail.com

Introducción

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es el profármaco del tenofovir, un nucleótido análogo de la adenina, activo frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipos 1 y 2, virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV)^{1,2}. En el tratamiento antirretroviral (TARV), TDF se utiliza siempre en combinación con al menos otros 2 fármacos, lo que incrementa la potencia y la eficacia del tratamiento, a la vez que se dificulta la aparición de virus resistentes. Sin embargo, la combinación de fármacos antirretrovirales puede originar interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, modificando la eficacia o la tolerancia de cada fármaco. Por ello es necesario disponer de la mayor cantidad posible de información relativa a la eficacia y la tolerancia de cada una de las combinaciones para poder recomendar su uso con seguridad.

Diversos estudios farmacocinéticos han demostrado que TDF no afecta de forma significativa a los valores plasmáticos de la mayoría de los inhibidores de proteasa (IP): saquinavir (SQV)³, fosamprenavir (FPV)^{4,5}, lopinavir (LPV)⁶ o darunavir (DRV)⁷. Las concentraciones de atazanavir (ATV) sí se reducen de forma significativa con TDF, aunque el descenso se hace clínicamente irrelevante cuando ATV se potencia con ritonavir (RTV)^{8,9}. El efecto de los IP sobre TDF se suele traducir en un incremento en los valores plasmáticos de TDF, que también se ha considerado como clínicamente irrelevante^{6,7}. Este ligero incremento se ha relacionado con una mayor absorción intestinal de TDF inducida por los IP¹⁰, y hay datos discordantes acerca del posible papel de algunos IP en la disminución del aclaramiento renal de TDF^{11,12}.

La experiencia clínica inicial con TDF se generó en pacientes multitratados y sin respuesta al TARV^{1,13,14}, mediante estrategias en las que el fármaco se añadía como optimización de tratamientos parcialmente activos o en el diseño de regímenes de rescate. En este escenario TDF se combinó con prácticamente todos los antirretrovirales disponibles, incluyendo los IP potenciados (IP/r). Pero el diseño de estos estudios, en los que los fármacos acompañantes utilizados se individualizan en función de los antecedentes de cada paciente y del perfil de resistencias, hace muy difícil extraer conclusiones acerca de la eficacia y tolerancia de combinaciones concretas. Posteriormente se demostró la utilidad de TDF para el tratamiento de pacientes *naïve*¹⁵. Sin embargo, los principales estudios comparativos en este escenario (TDF frente a estavudina [d4T]¹⁶ o frente a zidovudina [AZT]¹⁷, de los que procede gran parte del conocimiento acerca de la eficacia y seguridad del fármaco, se realizaron utilizando un no análogo de nucleósido (NN), efavirenz (EFV).

La ausencia inicial de información acerca de la utilización de TDF en regímenes basados en IP y la comunicación de algunos casos de nefrotoxicidad en pacientes tratados con TDF que recibían concomitantemente IP¹⁸ generaron algunas dudas acerca de su uso conjunto. Sin embargo, la selección de TDF en la combinación de nucleósidos empleada en un número creciente de ensayos clínicos que utilizan los IP/r como tercer agente ofrece una oportunidad inmejorable para analizar la eficacia y la seguridad de estas combinaciones.

Los estudios más relevantes acerca de combinaciones de TDF con IP/r, se analizan en el siguiente apartado.

Ensayos clínicos que utilizan la combinación de tenofovir con inhibidores de proteasa potenciados

Estudio BMS-045¹⁹

Se trata de un estudio de tratamiento de rescate, aleatorizado, multinacional y abierto. En él se comparó la eficacia de ATV/r 300/100 mg/24 h (n = 120) frente a ATV/SQV 400/1.200 mg/24 h (n = 115) y frente a LPV/r 400/100 mg/12 h (n = 123); todos ellos combinados con TDF y otro análogo de nucleósido (AN) en el tratamiento de rescate tras el fracaso de 2 o más regímenes de TARV en pacientes previamente tratados con algún fármaco de cada una de las 3 familias clásicas de antirretrovirales: AN, NN e IP.

Un análisis realizado en la semana 24 demostró que la eficacia del brazo terapéutico que combinaba ATV/SQV era significativamente inferior a LPV/r (probablemente en relación con el uso de ATV sin potenciar junto a TDF), por lo que se dio la opción de cambiar el tratamiento. Al comparar la eficacia utilizando el criterio de valoración primario (reducción de la carga viral [CV] respecto a la basal) o la consecución de una CV < 50 o 400 copias/ml, ATV/r resultó en todos los casos no inferior a LPV/r, tanto a las 24 como a las 48 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes con CV < 50 copias a las 48 semanas en el análisis por intención de tratamiento fue del 38% en el grupo de ATV/r, frente al 45% para LPV/r¹⁵. A las 96 semanas el criterio de valoración primario demostró una eficacia similar de ATV/r (-2,29 log₁₀) frente a LPV/r (-2,08 log₁₀).

En cuanto a los eventos adversos en la semana 96, las alteraciones gastrointestinales ocurrieron con una frecuencia significativamente mayor en el grupo de LPV/r comparado con el grupo con ATV/r. La diarrea ocurrió más frecuentemente en el grupo LPV/r, lo que se asoció con un mayor uso de agentes antidiarreicos en este grupo. La ictericia ocurrió sólo en el grupo tratado con ATV/r. El incremento en los valores de bilirrubina en grado 3 o 4 fue más frecuente en el grupo ATV/r y no se asoció con un incremento de las transaminasas hepáticas. El perfil lipídico fue mejor en el grupo con ATV/r que en el grupo LPV/r, tanto en triglicéridos (TGC) como en colesterol total, a las 48 y 96 semanas de tratamiento. Los efectos adversos renales fueron infrecuentes y ocurrieron en 5 sujetos (1,4%), todos ellos en el grupo de LPV/r y con TDF y didanosina (ddl). La mayoría ocurrió tras 1 año de tratamiento. Tres de estos pacientes discontinuaron el tratamiento (1 por in-

suficiencia renal en el seno de una sobredosificación de amitriptilina, uno con acidosis tubular renal y uno con síndrome de Fanconi). Dos pacientes presentaron un episodio único de elevación de creatinina (grado 3), uno de ellos asociado a insuficiencia renal que se consideró un evento adverso severo.

Este estudio demuestra que la combinación de ATV/r con TDF y otro AN en el tratamiento de pacientes con fracaso previo presenta eficacia y seguridad comparables con la combinación de LPV/r/12 h con TDF y otro AN, con mejoría del colesterol total y TGC y mejor tolerancia gastrointestinal. Asimismo, aporta información acerca de la eficacia y la tolerancia de la combinación de IP/r con TDF en el tratamiento de rescate.

Estudio ABBOTT M02-418²⁰

Este estudio tuvo como objetivo demostrar la seguridad, eficacia y no inferioridad de la administración de LPV/r en 1 toma diaria, comparado con LPV/r administrado en 2 tomas diarias, ambos asociados a TDF combinado con emtricitabina (FTC), en pacientes *naïve* con infección por VIH-1. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y comparativo. Se aleatorizaron pacientes *naïve* con al menos 1.000 copias/ml de CV y cualquier recuento de linfocitos CD4+/mm³. Se incluyeron 118 pacientes en el brazo LPV/r 800/200 mg/día (cápsulas de gel blando) y 78 pacientes en el brazo LPV/r 400/100 mg cada 12 h (cápsulas de gel blando). En ambos grupos, la combinación de TDF/FTC se administró coformulada en un único comprimido de administración diaria. Éste fue el primer estudio clínico que incluyó esta formulación.

La eficacia del régimen se midió según la proporción de pacientes que alcanzaron una CV indetectable (< 50 copias/ml) a las 48 semanas de tratamiento y la media de los cambios en el recuento basal de linfocitos CD4+. Ochenta y uno (70%) de 115 sujetos en el grupo LPV/r administrado en 1 toma y 48 (64%) de 75 sujetos en el grupo LPV/r administrado en 2 tomas diarias, presentaron CV indetectable en la semana 48 (p = 0,43). Lo mismo se encontró al analizar el tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica (TLOVR): el 71% de 115 pacientes comparado con el 65% de 75 sujetos, respectivamente (p = 0,42; intervalo de confianza [IC] del 95%, -8 al -20%). Tampoco hubo diferencias significativas en el incremento medio del recuento de linfocitos CD4+, que fue de 185 y 196 células/mm³ en el grupo LPV/r/24 h y LPV/r/12 h, respectivamente.

Los parámetros farmacocinéticos medidos mediante concentración mínima y valle fueron estadísticamente más bajos para la administración diaria comparada con la administración cada 12 h, pero ni el área bajo la curva de LPV ni la concentración máxima mostraron diferencias significativas en ambos grupos de tratamiento.

No se encontraron resistencias a TDF ni LPV tras el fracaso en ninguno de los grupos. Sólo 2 pacientes presentaron resistencia a FTC, 1 en cada grupo de tratamiento. Tampoco se mostraron diferencias significativas con respecto al perfil lipídico en ambos regímenes de tratamiento. El efecto más pronunciado fue en el valor de TGC, aunque el 90% de los pacientes en ambos grupos mantuvo valores < 400 mg/dl, también se mostró un incremento de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en ambos grupos. Además, en este estudio los incrementos en los valores de lípidos fueron menores que

en los estudios en que se combinó LPV/r con d4T en vez de TDF/FTC¹⁷.

En la semana 48 se observó un pequeño, pero significativo, incremento en los valores de creatinina sérica, así como un descenso en el aclaramiento de creatinina, estimado según la ecuación de Cockcroft-Gault y estimación del filtrado glomerular (MDRD) sin diferencia entre ambos grupos analizados. Sin embargo, en el 98% de los sujetos el valor máximo de creatinina fue < 1,5 mg/dl. Sólo 2 sujetos presentaron insuficiencia renal, pero en ningún caso se asoció con los fármacos administrados en el estudio ni al TDF (ambos casos ocurrieron en sujetos con historia de diabetes mellitus, recibieron diálisis, y en la biopsia se encontraron hallazgos compatibles con nefropatía diabética, por lo que el daño renal no se puede atribuir al TDF coadministrado con LPV/r).

Finalmente, antes de la semana 48 del estudio, el 20% de los sujetos con LPV/r/ 24 h y el 29% con LPV/r/12 h discontinuaron el estudio. La discontinuación secundaria a episodios adversos fue similar en ambos grupos y el episodio asociado más frecuentemente fue la diarrea, que ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de sujetos que recibió la formulación diaria. De todas formas, ambos regímenes son seguros y bien tolerados, y el estudio demostró la no inferioridad de TDF/FTC + LPV/r una vez al día comparado con la administración de LPV/r en 2 tomas.

Estudio M05-730²¹

Evaluó la eficacia a las 48 semanas de la formulación LPV/r (utilizando los nuevos comprimidos), administrada en una toma diaria comparada con la administración en 2 tomas diarias, ambas asociadas a TDF/FTC en pacientes naïve.

Es un estudio de fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico, que incluyó a pacientes naïve con ≥ 1.000 copias/ml y con cualquier recuento de linfocitos CD4+. El estudio, en una primera fase de 48 semanas, evaluó la tolerancia y la seguridad de la nueva formulación en comprimidos comparándola con la formulación clásica en cápsulas. Tras las primeras 8 semanas, todos los pacientes pasaron a recibir el LPV/r en la formulación nueva, administrado 1 o 2 veces al día junto a un comprimido de TDF/FTC coformulado.

A las 48 semanas de tratamiento no hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzó una CV indetectable entre los que recibieron tratamiento cada 24 h, comparado con los que lo recibieron cada 12 h. La diferencia de respuesta del régimen administrado cada 24 h, comparado con el régimen administrado cada 12 h, fue del 1% (IC del 95%, -5-8%). Puesto que el IC del 95% queda por entero dentro del margen de no inferioridad preespecificado, se pudo confirmar la no inferioridad de la pauta administrada 1 vez al día.

El incremento medio del recuento de linfocitos CD4+ en la semana 48 de tratamiento no mostró diferencia significativa entre ambos grupos (186 células/mm³ para el grupo con una sola toma y 197 células/mm³ para el grupo de dos tomas diarias).

En este estudio no se encontraron resistencias a TDF ni LPV y sólo en 3 pacientes se encontró la mutación *M184 V* durante las 48 semanas de seguimiento.

La frecuencia de diarrea moderada o severa fue similar en ambos grupos de tratamiento: el 17% con LPV/r 1 vez al

día y el 15% con LPV/r 2 veces al día. Tampoco se encontraron diferencias en la aparición de náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, aumento de transaminasas o deterioro del filtrado glomerular. En ambos grupos se constató un incremento del cLDL, aunque la media del cociente LDL/HDL (lipoproteínas de alta densidad) disminuyó sustancialmente. Este estudio no menciona la ocurrencia de episodios renales adversos.

En conclusión, este estudio demuestra la no inferioridad de LPV/r en comprimidos cuando se administra 1 o 2 veces al día junto a TDF/FTC en pacientes naïve.

Estudio CASTLE²²

Los resultados de este estudio se presentaron en el CROI de 2008. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, con 96 semanas de seguimiento, para demostrar la no inferioridad de ATV/r 300/100 mg en una toma diaria comparado con LPV/r 400/100 mg en 2 tomas diarias, ambos combinados con dosis fijas de TDF/FTC 300/200 mg en una toma diaria, para el tratamiento de pacientes naïve.

El objetivo principal fue la proporción de pacientes con CV indetectable a la semana 48 de tratamiento y el cambio en el recuento basal de linfocitos CD4+. Se incluyeron 883 pacientes, de los que 878 recibieron el tratamiento asignado. A la semana 48 se demostró la no inferioridad de ATV/r respecto a LPV/r (el 78% ATV/r frente al 76% LPV/r; diferencia estimada: 1,7%; IC del 95%, -3,8-7,1%). El incremento medio de linfocitos CD4+ fue de 203 células/mm³ para el grupo de ATV/r y 219 células/mm³ para el grupo de LPV/r. La proporción de pacientes con un cociente colesterol total/HDL > 5 fue del 12% en los tratados con ATV/r, frente a un 20% en el grupo de LPV/r. Los pacientes del grupo ATV/r tuvieron menor incidencia de diarrea y náuseas que el grupo LPV/r. Los incrementos de transaminasas hepáticas fueron bajos en ambos brazos. Los efectos adversos renales (de cualquier grado) ocurrieron en el 2% de los pacientes, sin diferencia entre grupos. La creatinina sérica media se incrementó en 0,05 mg/dl en la rama de ATV/r y en 0,02 mg/dl en la de LPV/r. La discontinuación de tratamiento por episodios adversos relacionados con la medicación fue similar en ambos grupos. Sólo 1 paciente de cada grupo discontinuó el tratamiento por problemas renales (2 de 883, 0,2%).

Estos resultados demuestran que la combinación de TDF/FTC con ATV/r tiene similar eficacia, seguridad, tolerancia y mejor perfil lipídico que la combinación de TDF/FTC con LPV/r.

Estudio Gemini²³

Evaluó la no inferioridad de la combinación TDF/FTC combinado con SQV/r 1.000/100 mg/12 h (brazo 2) frente a LPV/r 400/100 mg/12 h (brazo 1) como terapia de inicio de pacientes naïve. Es un estudio de no inferioridad multicéntrico, aleatorizado, abierto, prospectivo, de fase 3b. Incluyó a 337 pacientes naïve (167 sujetos en el brazo 1 y 170 en el 2) con ≤ 350 linfocitos CD4+/mm³ y CV > 10.000 copias/ml.

El análisis por intención de tratar mostró que el 63,5% de los pacientes del grupo con LPV/r, comparado con el 64,7% de los que recibieron SQV/r, mostraron CV < 50 copias/ml en la semana 48 de tratamiento. Estimando una diferencia en la respuesta a las 48 semanas del 1,14% (IC

del 95%, -9,6-11,9%), demostrándose la no inferioridad de SQV/r. No se encontraron diferencias significativas en la disminución de la CV expresada en logaritmo para ambos grupos. El incremento de linfocitos CD4+ fue similar en ambos grupos, con una media de 178 linfocitos CD4+/mm³ en el grupo de SQV/r y de 204 para el grupo que recibió LPV/r. Los pacientes de la rama de SQV/r presentaron una menor elevación de los TGC que los del grupo de LPV/r (14 mg/dl con SQV, 55 mg/dl con LPV/r; p = 0,0022), sin diferencias significativas en los valores de colesterol total, cLDL o cHDL. La frecuencia de episodios adversos de ambos grupos de tratamiento fue similar. Los más frecuentemente reportados fueron los gastrointestinales. Los episodios adversos renales ocurrieron en 7 de los pacientes del grupo SQV/r (4%) y en 2 de los pacientes del grupo LPV/r (1%), sin que la diferencia alcanzase significación estadística.

Estos resultados sugieren que la combinación de TDF/FTC con SQV/r es eficaz y bien tolerada en el tratamiento de inicio en pacientes *naïve*.

Estudio ARTEMIS²⁴

Este ensayo clínico proporciona información acerca de la eficacia, seguridad, tolerancia, características de resistencia y parámetros farmacocinéticos de la administración de DRV/r 800/100 mg (administrado 1 vez al día) comparado con LPV/r 800/200 mg (administrado 1 o 2 veces al día) en pacientes *naïve*. Es un estudio de fase III, abierto, aleatorizado, que incluyó a 689 pacientes con CV > 5.000 copias/ml. Ambas ramas de tratamiento utilizaron como nucleósidos la combinación de TDF/FTC 300/200 mg coformulada en un solo comprimido. En el análisis por intención de tratar a las 48 semanas de tratamiento el 84% de los pacientes del grupo DRV/r presentaba CV indetectable (< 50 copias/ml) frente al 78% en el grupo LPV/r /12 o 24 h. Se estimó una diferencia en la respuesta comparando con LPV/r del 5,6% (IC del 95%, -0,1-11,3%). No se encontraron diferencias significativas en la media del incremento de linfocitos CD4+ a las 48 semanas de tratamiento. En cuanto a los efectos adversos, el grupo de DRV/r presentó menos episodios y menos diarrea que el grupo de LPV/r (p < 0,01 y < 0,05, respectivamente). También mostró menor elevación de TGC comparado con LPV/r. No se produjo ningún efecto adverso grave renal y ningún paciente discontinuó la medicación por este motivo.

Con este estudio se puede concluir que el uso de DRV/r con TDF/FTC en una toma diaria resulta en una adecuada respuesta virológica e inmunológica, con buena tolerancia y un perfil de seguridad adecuado.

Estudio HEAT²⁵

A diferencia de los estudios comentados hasta ahora, diseñados para comparar dos IP/r diferentes o un mismo IP/r administrado de forma distinta, y en los que la combinación de TDF/FTC se utilizaba como acompañante en ambas ramas de tratamiento, el estudio HEAT tiene como objetivo comparar la seguridad y eficacia de las 2 combinaciones de nucleósidos recomendadas en la actualidad para pacientes *naïve*: TDF/FTC frente a abacavir (ABC)/lamivudina (3TC), ambas coformuladas en pastilla única cuando se administran junto con un IP/r (en este caso LPV/r).

Se trata de un estudio de fase IV, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con una duración de 96 semanas (aunque los datos comunicados hasta la fecha corresponden a las primeras 48 semanas). Se llevó a cabo en Estados Unidos y Puerto Rico, e incluyó a 688 pacientes.

En el análisis principal, los cambios en el tratamiento no se consideraron como fracasos. Este tipo de análisis no es habitual y ha sido objeto de numerosas críticas. Según este análisis, la tasa de respuesta fue similar en ambos grupos (el 67% con CV < 50 copias a la semana 48 en la rama de TDF/FTC frente al 68% con ABC/3TC; IC del 95%, -6,63-7,4), lo que confirma la no inferioridad. Sin embargo, los autores aportan también otros modos de análisis, entre el que incluyen uno que considera los cambios como fracaso, y en todos ellos se sigue confirmando la no inferioridad de ABC/3TC respecto a TDF/FTC. No hubo diferencias significativas en el incremento de linfocitos CD4+ (173 células/mm³ con TDF/FTC y 201 células/mm³ con ABC/3TC). La frecuencia de sospecha de reacción de hipersensibilidad a ABC (hay que recordar que se trataba de un estudio doble ciego) fue del 4% en el grupo ABC/3TC y del 1% en el grupo TDF/FTC. La frecuencia de pacientes con descenso en el filtrado glomerular fue igual en ambos grupos (5%). Tampoco hubo diferencias entre grupos en la evolución de los parámetros asociados a disfunción tubular renal (fósforo sérico, glucosuria o cociente proteína/creatinina), que no se modificaron significativamente. Sólo 2 pacientes (< 1%), ambos en la rama de TDF/FTC, presentaron fracaso renal.

Los autores concluyen que ABC/3TC es comparable a TDF/FTC respecto a la eficacia virológica a las 48 semanas cuando se combinan con LPV/r y que ambos tratamientos se toleran bien con escasas discontinuaciones por toxicidad.

Estos resultados contrastan, sin embargo, con los de otro ensayo clínico (estudio ACTG5202) en el que se comparan TDF/FTC y ABC/3TC (combinados con EFV o con ATV/r), y en el que recientemente se ha comunicado la suspensión de la rama con ABC/3TC en los pacientes que inician tratamiento con CV elevada (> 100.000 copias/ml) debido a una mayor tasa de fracaso virológico. Este estudio todavía no está publicado, por lo que no es posible comparar ambos con mayor detalle.

Estudio PROTECTION²⁶⁻²⁹

Un enfoque diferente lo proporcionan los datos derivados de una cohorte retrospectiva observacional, multicéntrica, española, que incluyó a 1.428 pacientes que iniciaron un TARV con IP más TDF, entre 2002 y 2006. El objetivo de la cohorte es fundamentalmente evaluar la seguridad de los regímenes de TARV que incluyen TDF e IP.

Los primeros datos de este estudio se presentaron en el 3rd International Workshop on HIV & Hepatitis Coinfection en París²⁶. Este trabajo mostró que la combinación de TDF/IP en pacientes con coinfección VIH-VHC y en pacientes monoinfectados con VIH fue efectiva y segura en términos de descenso de la CV e incrementos de respuesta inmune, independientemente de la coinfección con VHC. Ambos grupos de pacientes (coinfectados y no coinfectados) presentaron similar porcentaje y patrón de episodios adversos; la diarrea fue el más frecuente en ambos grupos. Las elevaciones de transaminasas, bilirrubina total y fosfatasa alcalina fueron superiores en el grupo de coinfecta-

dos (probablemente relacionado con la hepatopatía de base).

En el 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV se presentó otro subestudio²⁷ que analiza los cambios en el perfil lipídico. Un total de 497 pacientes se agruparon en función de recibir tratamiento con TDF + IP/r (429 sujetos) o con TDF + IP (68 sujetos). A las 48 semanas de tratamiento el grupo de TDF + IP no potenciado presentó un descenso significativo de los valores de TGC, comparado con el grupo que recibió TDF + IP/r. Cuando se compararon los valores de colesterol total, el grupo con IP/r presentó incrementos significativos. El incremento de colesterol total en la semana 48 respecto a la semana basal fue significativamente mayor en los pacientes que utilizaron TDF + LPV/r o TDF + ATV/r que en los pacientes que recibieron ATV + IP. Por otro lado, los pacientes que recibieron TDF + d4T + IP presentaron incrementos significativos de los valores de colesterol total, y los que recibieron TDF + AZT + IP presentaron incrementos significativos de los valores de LDL en la semana 48 de tratamiento.

En este mismo congreso se presentaron los resultados de la valoración de la seguridad renal de las distintas combinaciones de IP con TDF²⁸. En el mes 12 se pudo apreciar una disminución leve pero significativa del filtrado glomerular y un incremento de la creatinina plasmática, tanto en los pacientes tratados con IP como con IP/r. No hubo cambios en el fosfato sérico. Sólo 9 de los 1.428 paciente (0,6%) tuvieron que discontinuar la medicación debido a episodios renales adversos, todos ellos mientras recibían tratamiento con TDF + LPV/r. La incidencia de episodios renales adversos en la cohorte fue baja en pacientes con TDF, tanto con IP/r como en los que recibieron IP sin potenciar.

Finalmente, en IX Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas se presentó otro subanálisis que describía la efectividad y seguridad de regímenes que incluían al menos TDF + ABC + IP²⁹. La combinación TDF + ABC se utilizó con mayor frecuencia para terapia de rescate. La buena tolerancia de las combinaciones junto con la efectividad virológica sugieren que estas combinaciones se puedan considerar como opción para tratamiento de rescate en pacientes muy experimentados. Sin embargo, estos resultados se deben contrastar en el marco de estudios aleatorizados.

Por último, y centrándonos en el tema de la posible asociación de la combinación de TDF con IP con mayor riesgo de alteración renal, un reciente trabajo³⁰ ha evaluado el deterioro de la función renal asociado a TDF en función del tratamiento concomitante (IP/r o NN) comparándolo con el TARV sin TDF.

En este estudio se incluyeron pacientes *naïve* o pretratados. En cada paciente se midió el filtrado glomerular utilizando el cálculo de MDRD y la ecuación de Cockcroft-Gault a las semanas 24 y 48 de tratamiento. Se incluyeron 146 pacientes que completaron las 48 semanas de tratamiento (53 con TNF + IP/r; 29 con TNF + NN y 66 en el grupo con otros tratamientos sin TDF). Los pacientes que recibieron TDF/FTC y un NN fueron más frecuentemente *naïve* y con CV más elevadas; en el resto de las características la población fue homogénea.

Tanto en el análisis univariante como en el multivariante el aclaramiento de creatinina fue significativamen-

te peor en pacientes de edad avanzada y en mujeres. No se observaron diferencias en la función renal en la semana 24, pero en la semana 48 el grupo de pacientes que recibía TDF + IP/r mostró mayor deterioro del aclaramiento de creatinina que los pacientes de los otros 2 grupos (media de TDF/FTC con IP/r -13,9, con NN -6,24 y sin TDF -6,02 ml/min ($p < 0,004$).

En la semana 48 el porcentaje de pacientes con CV indetectable fue similar en los 3 grupos. Los pacientes que recibían TDF con IP/r presentaron un riesgo 3,7 veces más elevado de tener deterioro de la función renal que los pacientes que recibían NN.

Este estudio muestra que la asociación de TDF + IP/r se asocia a un mayor deterioro de la función renal a las 48 semanas de tratamiento comparado con regímenes de TDF + NN. Esto probablemente se deba a que el RTV es un inhibidor de la MPR 2 y 4 (*multidrug resistente protein*), sistema excretor de TDF en el túbulos proximal renal, mientras que los NN no tienen acción sobre ella. El bloqueo de MRP contribuiría al incremento del TDF intracelular y a la disminución de su excreción.

Resumen de ensayos clínicos acerca de la combinación de tenofovir e inhibidores de la proteasa. Visión global

El TDF, o su combinación con FTC en dosis fijas, es un fármaco sencillo de tomar y bien tolerado, que ha demostrado suprimir de forma importante y duradera la CV en pacientes *naïve* y con TARV previo, cuando se administra con FTC o 3TC y con IP/r o sin RTV.

En la actualidad se cuenta con datos suficientes procedentes de ensayos clínicos y estudios de cohortes que corroboran esta afirmación. De un lado, la eficacia virológica con estudios recientes, tanto en pacientes *naïve* como pretratados, realizados con TDF solo o coformulado con FTC en combinación con IP o IP/r (ATV/r, LPV/r, SQV/r, DRV/r).

La eficacia virológica (CV < 50 en el análisis por intención de tratar) de las distintas pautas de IP/r asociado a TDF/FTC osciló entre un 64 y un 84%, sin diferencias entre ellos en las comparaciones analizadas. Estas tasas de eficacia son equiparables a las de otros estudios de tratamiento de inicio y no arrojan ninguna duda acerca de la utilidad antiviral de las combinaciones. En el único estudio de rescate con la combinación de TDF + IP/r, la tasa de respuesta fue inferior, reflejando la necesidad de incluir un mayor número de nuevos fármacos activos en este tipo de tratamientos.

También la eficacia inmunológica ha quedado contrastada, con incrementos de linfocitos CD4+ al año que oscilan entre 100 y 200/mm³, como es habitual en el TARV de inicio.

En cuanto al perfil de seguridad y los episodios adversos relacionados, las combinaciones de TDF con IP mostraron una adecuada tolerancia con pocos (y raramente graves) episodios adversos, tanto en pacientes *naïve* como pretratados. Las alteraciones lipídicas asociadas al uso de IP/r se presentan con una frecuencia no mayor a la esperada, e incluso menor a la comunicada con otras combinaciones de AN.

Por último, es importante destacar que los resultados del impacto de la combinación de TDF con IP son controvertidos. Si bien hay un estudio que muestra un mayor impacto de toxicidad renal cuando se utiliza un IP que un NN³⁰, los datos de los ensayos clínicos permiten afirmar que este tipo de complicación es infrecuente.

Declaración de conflicto de intereses

Federico Pulido ha recibido honorarios por ponencias o consultoría de Gilead, Abbott, BMS, GSK, Boehringer Ingelheim, Roche y Janssen.

Bibliografía

- Mulato AS, Cherrington JM. Anti-HIV activity of adefovir (PMEA) and PMPA in combination with antiretroviral compounds: in vitro analyses. *Antiviral Res.* 1997;36:91-7.
- Ying C, De Clercq E, Neyts J. Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture. *J Viral Hepat.* 2000;7:79-83.
- Boffito M, Back D, Stainsby-Tron M, Hill A, Di Perri G, Moyle G, et al. Pharmacokinetics of saquinavir hard gel/ritonavir (1000/100 mg twice daily) when administered with tenofovir diproxil fumarate in HIV-1-infected subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59:38-42.
- Kurowski M, Walli RK, Breske A, Kruse G, Stocker H, Banik N, et al. Fosamprenavir/ritonavir plus tenofovir does not affect amprenavir pharmacokinetics: no effect of tenofovir. *Aids.* 2007;21:1368-70.
- Parks DA, Jennings HC, Taylor CW, Acosta EP. Pharmacokinetics of once-daily tenofovir, emtricitabine, ritonavir and fosamprenavir in HIV-infected subjects. *Aids.* 2007;21:1373-5.
- Kearney BP, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Coadministration With Lopinavir/Ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:278-83.
- Hoetelmans RM, Marien K, De Pauw M, Hill A, Peeters M, Sekar V, et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114/ritonavir and tenofovir disoproxil fumarate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:655-61.
- Dailly E, Tribut O, Tattevin P, Arvieux C, Perre P, Raffi F, et al. Influence of tenofovir, nevirapine and efavirenz on ritonavir-boosted atazanavir pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62:523-6.
- Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:2091-6.
- Tong LPT, Robinson KL, Babusis D, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3498-504.
- Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:265-72.
- Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther.* 2007;12:267-72.
- Robbins BL, Srinivas RV, Kim C, Bischofberger N, Fridland A. Anti-human immunodeficiency virus activity and cellular metabolism of a potential pro-drug of the acyclic nucleoside phosphonate 9-R-(2-phosphomethoxypropyl)adenine (PMPA), Bis(isopropoxymethylcarbonyl)PMPA. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:612-7.
- Gilden D. Tenofovir: Gilead applies for approval; expanded access liberalized. *AIDS Treat News.* 2001;364:2-3, 1.
- Harrigan PR, Miller MD, McKenna P, Brumme ZL, Larder BA. Phenotypic susceptibilities to tenofovir in a large panel of clinically derived human immunodeficiency virus type 1 isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1067-72.
- Gallant JE, Pozniak AL, DeJesus E, Staszewski S, Soleiman J, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:191-201.
- Gallant JE, Arribas JR, Pozniak AL, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006;354:251-60.
- Crane HR, Van Rompaey S, Kitahata M. Didanosine and lower baseline body weight are associated with declining renal function among patients receiving tenofovir. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006. Abstract 780.
- Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS.* 2006;20:711-8.
- Johnson MA, Gathe JC, Podzamczer D, Molina JM, Naylor CT, Chiu YL, et al. A once-daily lopinavir/ritonavir-based regimen provides noninferior antiviral activity compared with a twice-daily regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:153-60.
- Gathe J, da Silva B, Loutfy M, Podzamczer D, Rubio R, Gibbs S, et al. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets once daily (QD) versus twice daily (BID), co-administrated with tenofovir DT (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARN) HIV-1 infected subjects. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Boston. February 3-6, 2008. Abstract 775.
- Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarría J, Chethotisakd P, Corral J, David N, et al. Efficacy and safety of one-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1 infected subjects: The CASTLE Study, 48-week Results. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Boston, February 3-6, 2008. Abstract 10.
- Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi F, Saquinavir/r (SQV/r) BiD versus lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. 11th European AIDS Conference. Madrid, 2007. Abstract PS1/4.
- DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H, Voronin E, Van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1 infected patients at week 48: ARTEMIS (TMC114-C 211). Program and abstracts of the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago, Illinois. September 17-20, 2007; Abstract H-718b.
- Smith K, Fine D, Patel P, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Efficacy and safety of abacavir/lamivudine compared to tenofovir/emtricitabine in combination with once daily lopinavir/ritonavir through 48 weeks in the HEAT Study. 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection. Boston. February 3-6, 2008. Abstract 774.
- Collado A, Pineda JA, Condes E, Ocaña I, Pasquau F, Cervero M, et al. Effectiveness and safety of HAART regimens containing tenofovir DF + protease inhibitors in HIV/HCV co-Infected vs non-coinfected patients. Sub-analysis from the Protection Spanish Cohort. 3rd International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection. Paris, France. June 7-9 2007. Abstract 50.
- Llibre JM, Galindo MJ, Márquez M, Berenguer J, Echevarría S, Morano LE, et al. Evolution of the lipid profile changes in patients treated with tenofovir DF and protease inhibitors. Data from the PROTECTION Cohort Study. 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Sydney, Australia. June 19-21, 2007 Abstract 55.
- Viciano P, Deig E, Asensi V, Pasquau J, Martín T, Goiloetxea J, et al. Renal safety profile of TDF in combination with protease inhibitors (PI) in a clinical setting. Results from the PROTECTION Cohort. 9th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Sydney, Australia. June 19-21, 2007. Abstract 71.
- Márquez M, Pasquau J, Pineda JA, López Burgos A, Hernández Burrezo J, Álvarez ML, et al. Efectividad y seguridad de tenofovir DF y abacavir en combinación con inhibidores de la proteasa. Resultados de la cohorte PROTECTION. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Málaga. Diciembre 13-15, 2007. Resumen C037.
- Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 2008;197:102-8.