

Tenofovir como estrategia para evitar o detener efectos adversos

Joaquín Portilla

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

La utilización de los análogos de los nucleósidos, especialmente de los análogos de la timidina, producen una depleción del ADN mitocondrial que es la causa de muchos de los efectos adversos de esta familia de fármacos antirretrovirales, entre ellos de la lipodistrofia. La ausencia de un tratamiento específico de la lipoatrofia y su relación directa con la exposición a estavudina y zidovudina, ha conducido a diferentes autores a explorar la evolución de la lipoatrofia y de otros efectos secundarios del tratamiento antirretroviral tras sustituir el análogo de la timidina por tenofovir DF. Estudios prospectivos observacionales y ensayos clínicos aleatorizados que incluyen a más de 2.000 pacientes han demostrado que la sustitución de los análogos de la timidina por tenofovir aumenta la grasa corporal total, sobre todo en la cara y las extremidades, mejora el perfil lipídico y metabólico de los pacientes y eleva los valores de hemoglobina cuando se suspende la zidovudina. Todo ello manteniendo o incluso aumentando la eficacia antiviral e inmunológica del tratamiento antirretroviral. La abundancia de datos científicos que avalan que el cambio de zidovudina o estavudina a tenofovir mejora la lipoatrofia convierte a esta estrategia terapéutica en una recomendación firme del tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: Tenofovir. Análogos de la timidina. Lipoatrofia. Alteraciones metabólicas. Cambio tratamiento antirretroviral.

Tenofovir as a strategy to avoid or limit adverse effects

The use of nucleoside analogues, especially that of thymidine analogues, depletes mitochondrial DNA, which is the cause of many of the adverse effects of this family of antiretroviral drugs, among them lipodystrophy. The absence of a specific treatment for lipoatrophy and its direct association with stavudine and zidovudine exposure has led several authors to examine the development of

lipoatrophy and of other secondary effects of antiretroviral therapy after substituting a thymidine analogue with tenofovir DF. Prospective observational studies and randomized clinical trials including more than 2000 patients have demonstrated that substituting thymidine with tenofovir increases total body fat, especially in the face and extremities, improves lipid and metabolic profiles in patients, and increases hemoglobin levels when zidovudine is discontinued. These changes are accompanied by maintenance or even an increase of the antiviral and immunological efficacy of antiretroviral therapy. Because of the wealth of scientific data supporting the improvement in lipoatrophy when zidovudine or stavudine are substituted by tenofovir, this strategy can be strongly recommended in antiretroviral therapy.

Key words: Tenofovir. Lipoatrophy. Thymidine analogues. Metabolic disorders. Switching HAART.

Introducción

La principal limitación del tratamiento antirretroviral (TAR) actual es su incapacidad para erradicar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-1 en el paciente infectado, a pesar de su elevada eficacia antiviral, lo que obliga a un TAR crónico y, por el momento, sin evidencias de que pueda curar la infección, incluso a largo plazo. Por esta razón, las recomendaciones actuales acerca de pautas de inicio de TAR en los pacientes *naïve* tienen en cuenta no sólo la eficacia antiviral sino también la facilidad de cumplimiento del tratamiento, su comodidad y su toxicidad, tanto a corto como a largo plazo.

En un porcentaje importante de pacientes, la administración continuada de fármacos antirretrovirales (FAR) produce problemas de adhesión o de toxicidad, lo que obliga a modificar alguno o todos los fármacos que componen el TAR para evitar el fracaso terapéutico. Cualquier modificación de un TAR eficaz (ARN-VIH-1 < 50 copias/ml) debe tener como premisa fundamental mantener la supresión de la viremia del VIH-1.

Los motivos habituales de cambio de un TAR eficaz son:

- Prevenir, detener o revertir las toxicidades agudas o crónicas inducidas por los FAR.
- Simplificar el tratamiento mediante la reducción del número de comprimidos, frecuencia de administración (pautas de 1 vez al día), utilización de combinaciones a dosis fijas de fármacos o eliminando restricciones alimentarias.

Correspondencia: Dr. J. Portilla.
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.
Correo electrónico: portilla_joa@gva.es

– Reducir el riesgo de interacciones medicamentosas, especialmente en situaciones de comorbilidad.

En este artículo discutiremos las evidencias que hay acerca de la eficacia de tenofovir DF (TDF) en el cambio por toxicidad inducida por otros análogos de los nucleósidos (AN) inhibidores de la transcriptasa inversa.

Toxicidad inducida por análogos de los nucleósidos

Los AN fueron los primeros FAR disponibles para el tratamiento de la infección por el VIH. La experiencia prolongada en su uso, alguno de ellos de más de 20 años, su inclusión como componentes fundamentales de la mayoría de pautas de TAR y su toxicidad de clase, especialmente la relacionada con la toxicidad mitocondrial, son la causa de que muchos de los efectos adversos que se presentan en pacientes que reciben TAR se atribuyan en la actualidad a los AN. Así, la lipodistrofia o la resistencia insulínica que inicialmente se atribuyeron a los inhibidores de la proteasa (IP) se relacionan, actualmente, con el uso de AN, especialmente con los análogos de la timidina: zidovudina (ZDV) y estavudina (d4T).

Los AN inhiben la enzima gamma-polimerasa que hay en las células humanas, necesaria para la replicación del ADN mitocondrial. La utilización de algunos AN, especialmente los análogos de la timidina, produce una depleción del ADN mitocondrial que estaría en la génesis de muchos de los efectos adversos de esta clase farmacológica y, entre ellos, de la lipodistrofia^{1,2}. La disfunción mitocondrial en diferentes tejidos explicaría la variedad de manifestaciones clínicas que puede ocurrir por toxicidad mitocondrial: neuropatía periférica, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, hepatomegalia, esteatosis hepática, hepatitis, acidosis láctica, mielotoxicidad, alteración tubular proximal renal, hiperlipidemia, etc., La acidosis láctica es una complicación rara del TAR actual aunque potencialmente muy grave e incluso mortal. La combinación de AN: d4T más didanosina (ddI), ddI más ribavirina (RBV), o la combinación de d4T o ZDV con otros AN han sido los fármacos con mayor frecuencia implicados en el desarrollo de acidosis láctica.

La lipodistrofia, especialmente la lipoatrofia, es actualmente el efecto adverso más frecuente que se presenta en pacientes que reciben TAR y supone una causa muy frecuente de cambio del TAR. El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acumulación de grasa visceral y troncal —abdomen, mamas, cuello— (lipoacumulación). La lipoatrofia se relaciona directamente con los análogos de la timidina, mientras que el lipoacúmulo podría estar relacionado con el uso de IP, aunque esta relación no está claramente establecida. La incidencia de lipodistrofia es elevada, aunque varía (2-83%) según los criterios diagnósticos utilizados^{3,4}, y se relaciona directamente con la duración del TAR. En la actualidad, y con la recomendación de uso de AN no timidínicos en las pautas de inicio en pacientes *naïve*, se espera que la incidencia de lipodistrofia disminuya drásticamente.

Los resultados de 2 estudios comparativos entre efavirenz (EFV) y lopinavir potenciado con dosis bajas de ritonavir (LPV/r) sugieren que el uso del EFV podría asociarse con el desarrollo de lipoatrofia periférica (que se define

como una pérdida, determinada por DEXA [*dual-energy x-ray absorptiometry*] $\geq 20\%$, de la grasa subcutánea de las extremidades)^{5,6}. La posibilidad de que un efecto tóxico directo de EFV o bien de un efecto protector de LPV/r sobre la lipoatrofia se ha barajado para explicar estos resultados. Sin embargo, la escasa incidencia de lipoatrofia en numerosos ensayos realizados con EFV cuando este fármaco no se asocia a análogos de la timidina^{7,8} obliga a pensar que probablemente la incidencia de lipoatrofia en estos estudios estaría más relacionada con los AN que acompañaban a EFV y no a un efecto tóxico directo de este nucleósido (NN). Se necesitan nuevos estudios que reproduzcan estos resultados antes de relacionar el uso de EFV con la aparición de lipoatrofia.

Tenofovir DF y toxicidad mitocondrial

Estudios in vitro indican que todos los AN pueden inducir cierto grado de toxicidad mitocondrial por inhibición de la enzima gamma polimerasa mitocondrial, responsable de la síntesis de ADN mitocondrial⁹.

La potencia de inhibición polimerasa-gamma mitocondrial por los diferentes AN se ha estudiado in vitro. El orden, según la potencia de inhibición de esta enzima y su repercusión en la síntesis de ADN mitocondrial, sería: zalcitabina > ddI > d4T > ZDV > lamivudina (3TC) = emtricitabina (FTC) = abacavir (ABC) = TDF¹⁰. Como en otras situaciones, los resultados obtenidos in vitro podrían ser diferentes de los observados in vivo.

TDF es un análogo acíclico de los nucleótidos (adenina), bien tolerado y con escasos efectos secundarios. Se han descrito casos raros de insuficiencia renal por disfunción tubular, por lo que se recomienda la monitorización de la función renal, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la función renal o que estén tomando otros fármacos nefrotóxicos. Presenta una escasa toxicidad mitocondrial en los estudios in vitro, que se correlaciona directamente con los hallazgos obtenidos en los ensayos clínicos y con lo observado en la práctica clínica diaria.

En el ensayo clínico GS 903¹¹ en pacientes *naïve*, sólo un 1% de los pacientes suspendieron el TDF por efectos adversos durante las 144 semanas de tratamiento y la frecuencia de efectos adversos fue significativamente más baja en los pacientes con TDF frente a los que recibieron tratamiento con d4T. En este estudio, la frecuencia de lipodistrofia a las 144 semanas de tratamiento fue significativamente más alta en el grupo con d4T (19%) que en el grupo con TDF (3%). En el estudio GS 934¹², que comparó TDF/FTC frente a ZDV/3TC, ambas pautas con EFV, se incluyeron 509 pacientes *naïve*. Los 2 grupos de tratamiento mostraron una eficacia virológica similar, pero el grupo asignado a TDF presentó menos lipodistrofia y un mejor perfil lipídico que los pacientes que recibieron ZDV/3TC. Los estudios con DEXA mostraron un incremento de la grasa en miembros en la semana 48 en el grupo que recibió TDF, frente a los que recibieron ZDV. Las diferencias en la grasa corporal se mantuvieron hasta la semana 144. Los pacientes que recibían ZDV tenían menos grasa en miembros que los que recibieron TDF (5,4 frente a 7,9 kg; $p < 0,001$)¹³.

Estos resultados han llevado a plantear que en pacientes que reciben análogos de la timidina de forma crónica un cambio activo a TDF podría mejorar la toxicidad indu-

cida por estos fármacos, especialmente la lipoatrofia. En la tabla 1 se describen los estudios clínicos prospectivos que han evaluado esta estrategia terapéutica.

Evidencias acerca de la evolución de la dislipemia y la lipoatrofia tras cambio a tenofovir

Las alteraciones del metabolismo lipídico y de la redistribución de la grasa corporal son frecuentes en los pacientes con infección por VIH y generalmente aparecen de forma conjunta. Por ello, la mayoría de estudios que han evaluado la evolución de la lipodistrofia tras un cambio de los análogos de la timidina a TDF han evaluado también las modificaciones en el perfil lipídico de los pacientes.

La dislipemia inducida por el TAR está claramente relacionada con los IP, especialmente cuando se potencian con ritonavir, y se caracteriza por tener un perfil claramente aterogénico: valores elevados de colesterol total, triglicéridos y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El EFV y los análogos de la timidina, especialmente la d4T y, en menor medida, la ZDV, también se han implicado en la elevación de los lípidos en pacientes que reciben TAR. Los principales estudios de cohortes efectuados durante un período superior a 1 año han demostrado que la duración de la terapia con IP es un factor de riesgo independiente de desarrollar cardiopatía isquémica¹⁴. El aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular observado en pacientes con infección por VIH obliga a introducir cambios precoces en un TAR que produce alteraciones metabólicas, especial-

mente en los pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular.

La ausencia de un tratamiento específico que evite o detenga la lipoatrofia y su relación directa con los AN, especialmente con los análogos de la timidina, convierten a la lipoatrofia en una causa frecuente de cambio de un TAR eficaz. A continuación, se describen los estudios clínicos prospectivos que han evaluado la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica (tabla 1).

Estudio RAVE¹⁵

En este estudio, 105 pacientes con lipoatrofia moderada o grave, con CVP-VIH-1 < 50 copias/ml y que recibían un TAR estable que contenía un análogo de la timidina (d4T o ZDV), fueron aleatorizados a cambiar por ABC o TDF. La mayoría de los pacientes incluidos eran varones y recibían estavudina (el 77% en el brazo con TDF y el 59% en el brazo asignado a ABC). Se evaluaron los cambios a las 48 semanas observados por DEXA en la grasa corporal total, en el tronco y en las extremidades. Se observó una mejoría en la grasa tanto en los pacientes que recibieron ABC como en los que recibieron TDF, sin diferencias significativas entre ambos. En un subestudio realizado en 47 pacientes incluidos en el estudio RAVE (24 en el grupo con ABC y 23 en el grupo con TDF) se observó un aumento en el volumen de la grasa facial en ambos grupos terapéuticos, sin diferencias significativas entre ambos. No se observaron diferencias significativas en cuanto a ganancia de linfocitos CD4+ y supresión virológica entre ambos grupos en todos los pacientes incluidos; sin embargo, hubo un mayor porcentaje de suspensiones del tratamiento en los pacientes que recibieron ABC (15%) en comparación con los que recibieron TDF (6%).

TABLA 1. Evolución de los parámetros lipídicos y de la lipoatrofia tras cambio a tenofovir en estudios clínicos prospectivos

	Diseño	N.º pacientes	Tratamiento previo	Seguimiento (semanas)	Resultados Lípidos	Evolución lipodistrofia	Comentarios
RAVE¹⁵	Ensayo clínico, TDF frente a ABC	105	d4T o ZDV	48	—	↑ grasa miembros ↑ grasa facial	TDF = ABC
LIPOTEST¹⁶	Observacional prospectivo	53	d4T	72	—	↑ grasa corporal ↑ grasa facial	—
903E+¹⁷	Observacional prospectivo	85	d4T	144	↓↓↓ TGC ↓ colesterol-total	↑ grasa miembros	—
RECOVER¹⁸	Observacional prospectivo	1.350	d4T	24	↓↓↓ TGC ↓ colesterol-total	Mejoría lipoatrofia: 10,8% pacientes	Valoración subjetiva
SWEET¹⁹	Ensayo clínico, TDF/FTC frente a ZDV/3TC	234	ZDV	48	↓↓ TGC ↓ colesterol-total ↓ cLDL	↑ grasa miembros ↑ grasa facial	TDF > ZDV (véase texto) TDF > ZDV (↑ Hb)
BICOMBO²⁰	Ensayo clínico, TDF/FTC frente a ABC/3TC	335	d4T o ZDV	48	↓↓ TGC ↓ colesterol-total ↓ cHDL	↑ grasa miembros ↑ grasa facial	TDF > ABC (lípidos) TDF = ABC (↑ grasa)
COMET²⁴	Observacional prospectivo	411	ZDV/3TC	24	↓↓ TGC ↓ colesterol-total ↓ cLDL	—	↑↑ Hb

ABC: abacavir; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; d4T: estavudina; TDF: tenofovir; TGC: triglicéridos; ZDV: zidovudina.

Estudio LIPOTEST¹⁶

Se trata de un estudio observacional y prospectivo en el que 53 pacientes con lipopatía de moderada o grave que recibían d4T se cambiaron a TDF sin modificar el resto de FAR que recibía el paciente. En el mes 18 se observó una recuperación significativa de la grasa corporal total y de la grasa facial. El grosor de la grasa malar medida por ultrasonografía se incrementó en una mediana de 0,8 mm a las 18 meses respecto a los valores basales ($p < 0,039$) y el total de la masa grasa se incrementó en una mediana de 2,8 kg ($p = 0,07$).

Estudio GS 903E¹⁷

Este estudio es una prolongación de un ensayo clínico en fase III (GS 903)¹¹, aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia de 2 pautas de TAR: d4T frente a TDF ambos con 3TC y EFV. Este estudio no sólo demostró una mayor eficacia antiviral de TDF sino que además, en los pacientes que recibieron este fármaco, hubo una menor incidencia de lipopatía que en los que iniciaban la misma combinación de FAR con d4T. En el estudio 903E, a 85 pacientes que fueron aleatorizados a recibir d4T durante los 3 años que duró el estudio se les ofreció suspenderla y cambiar a TDF. Los pacientes incluidos en el estudio presentaban supresión virológica. Tras otros 3 años de seguimiento, un 87% de ellos continuaban con una CVP-VIH-1 < 50 copias/ml según análisis con intención de tratar (pérdida = fracaso) y el recuento de linfocitos CD4+ se incrementó a 55 células/mm³. Los pacientes habían presentado un aumento de los triglicéridos respecto a los valores basales (mediana 0,67 mmol/l [59 mg/dl]) en el momento de inclusión en el estudio GS 903, pero tras cambiar a TDF la mediana de triglicéridos fue de 0,43 mmol/l (38 mg/dl) por encima de los valores basales ($p < 0,0001$). El colesterol total también mostró una tendencia similar, con un incremento en 2,64 mmol/l (102 mg/dl) en el tercer año, descendiendo posteriormente a 1,06 mmol/l (41 mg/dl) por encima de los valores basales tras 3 años de haber cambiado a TDF. La grasa en las piernas se incrementó aproximadamente en 1 kg a los 3 años de cambiar a TDF ($p < 0,0001$).

Estudio Recover¹⁸

Se trata de un estudio español que incluyó a 1.350 pacientes que suspendieron los AN por un efecto adverso, muchos de ellos con una experiencia prolongada al TAR. Aproximadamente el 48% de ellos se encontraba en su cuarto régimen TAR. Aunque un porcentaje importante de pacientes presentaba hiperlipidemia, la principal razón para modificar el TAR fue la presencia de lipopatía (el 58% de las causas del cambio), polineuropatía (el 13%) e hipertrigliceridemia (el 3%), aunque un 13% de todos los pacientes presentaba elevación de los triglicéridos. La mediana de triglicéridos en el momento de inclusión en el estudio fue de 458 mg/dl y los que cambiaron de d4T a TDF, la mediana de descenso en la semana 24 fue de 105 mg/dl. Aunque la mediana permaneció por encima de los valores normales, un 33% de ellos alcanzó valores normales de triglicéridos (< 200 mg/dl) en la semana 24. En el momento de la inclusión un 22% de los pacientes que cambiaron de d4T a TDF presentaba una hipertrigliceridemia considerada como grave (> 500 mg/dl) y requería tratamiento con fibratos. En la semana 12, 132 de los pacientes evaluables

(10%) presentaban hipertrigliceridemia > 500 mg/dl, mientras que en la semana 24 este porcentaje descendió a un 8,3% de los 48 pacientes evaluables. Un 46% de los pacientes recibió EFV durante el seguimiento y un 31% IP que podrían haber contribuido a mantener elevados los triglicéridos. El efecto de cambiar de d4T a TDF en los niveles de colesterol resultó menos claro, ya que aunque la mediana de colesterol total descendió desde 266 a 231 mg/dl en la semana 12, la mediana de descenso de colesterol total fue sólo 18 mg/dl más bajo que los valores basales tras 6 meses de seguimiento, aunque esta diferencia sí que resultó estadísticamente significativa ($p = 0,03$). Se observó una mejoría de la lipopatía en el 10,8% de los pacientes, aunque los cambios en la lipopatía se determinó por criterios subjetivos del médico y del paciente. La mayoría de los pacientes no observaron mejoría y ello se puede deber al corto tiempo de seguimiento.

Estudio Sweet (*Simplification With easier Emtricitabine and Tenofovir Study Group*)¹⁹

Se trata de un estudio diseñado para comparar la eficacia virológica y la toxicidad metabólica y hematológica en 234 pacientes con CVP-VIH-1 < 50 copias/ml que reciben un TAR estable con ZDV/3TC más EFV durante más de 3 meses y son aleatorizados a cambiar a TDF/FTC frente a continuar con ZDV/3TC. En este estudio se observó un descenso del colesterol total ($p < 0,001$), del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ($p < 0,02$) y de los triglicéridos ($p < 0,001$) en el grupo de TDF respecto a los valores basales, sin observarse modificaciones en el grupo control que continuó con ZDV/3TC. Respecto a los resultados de eficacia virológica, en la semana 24, un 93% de los pacientes del grupo TDF/FTC persistía con CVP-VIH-1 < 50 copias/ml, frente a un 88% del grupo control ($p = 0,2$) manteniéndose hasta la semana 48 (el 88 frente al 85%; $p = 0,7$). En la semana 48 se realizó un subestudio en 100 pacientes (46 del grupo TDF/FTC y 54 del grupo ZDV/3TC) en los que se disponía de estudios con DEXA en el momento de la inclusión y en la semana 48. En este subestudio se observó un incremento en la grasa de los miembros en los pacientes que recibieron TDF/FTC, mientras que en los asignados a ZDV hubo un descenso de ésta (+0,20 frente a -0,15 kg; $p < 0,05$). La exposición previa a ZDV durante menos de 3 años se asoció a un incremento en la grasa mayor: +0,35 kg en el grupo con TDF y -0,52 kg en los que continuaron con ZDV ($p = 0,01$). En cambio, no se observó ninguna diferencia entre ambos grupos cuando se analizaron sólo los pacientes que habían sido expuestos a ZDV durante más de 3 años.

Estudio Bicombo²⁰

Se trata de un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado que incluyó a pacientes que estando con un régimen estable con 3TC durante más de 6 meses y con una CVP-VIH-1 < 200 copias/ml, fueron aleatorizados a recibir ABC/3TC en combinación fija o una combinación fija de TDF/FTC ambas conjuntamente con el NN o el IP que recibía el paciente previamente. Se incluyeron un total de 335 pacientes (166 en el grupo con ABC/3TC y 168 en el grupo TDF/FTC). El estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad de ambas combinaciones respecto al fracaso terapéutico (CVP-VIH-1 > 200 copias, suspensión del tratamiento, pérdida del seguimiento, progresión a sida o

muerte) o al fracaso virológico. En la semana 48 se observó fallo terapéutico en el 19% de los pacientes con ABC frente al 13% del grupo con TDF (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2 a -14%). Estos resultados no demostraron la no inferioridad de ABC/3TC frente a TDF/FTC (IC del 95%, -2%-14%). Nueve pacientes del grupo de ABC suspendieron el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad, de los cuales un 33% era *HLA-B*57:01* positivo. Las suspensiones por episodios adversos se dieron en el 10% del grupo de ABC/3TC, frente al 5% del grupo de TDF/FTC ($p = 0,004$). La combinación ABC/3TC sí demostró la no inferioridad frente a TDF/FTC en el objetivo de fracaso virológico, que se presentó con una baja frecuencia en ambos grupos (el 2,4 frente al 0%, respectivamente; IC del 95%, 0,05-6%). Respecto a los valores lipídicos, se observó un mayor descenso en el grupo con TDF que en los que fueron asignados a ABC; colesterol total -9 frente a +12 mg/dl, respectivamente ($p = 0,001$); cHDL -4 frente a 0 mg/dl ($p < 0,001$); cLDL -4 frente a +7 mg/dl ($p < 0,001$), y triglicéridos -16 frente a 0 mg/dl ($p = 0,01$). En ambos brazos terapéuticos se observó un incremento en la grasa corporal total y en las extremidades, sin diferencias significativas entre ambos grupos. No se observaron tampoco diferencias entre ambos grupos en los valores de creatinina, filtración glomerular o en la densidad mineral ósea.

Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y análogos de los nucleósidos

Se ha observado un aumento en la incidencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado: resistencia insulínica (RI) y diabetes mellitus (DM) en pacientes con infección por VIH que reciben TAR. Los mismos factores que afectan a la población general junto con algunos factores específicos de la población infectada por el VIH, como la lipodistrofia, especialmente en su variante de lipoacúmulo, la coinfección por virus de la hepatitis C y algunos FAR contribuyen a este aumento en la incidencia de RI en la población con infección por VIH. Entre los FAR, indinavir, y probablemente también otros IP como LPV y ritonavir a dosis plenas (600 mg/12 h), se ha relacionado directamente con la aparición temprana de RI. Los análogos timidínicos, d4T y ZDV²¹ se han relacionado con el desarrollo de RI. Estudios recientes señalan que la toxicidad mitocondrial inducida por los análogos de los nucleósidos podría facilitar el desarrollo de diabetes^{22,23}.

La elección o modificación del TAR debe considerarse en todos los pacientes con factores de riesgo de desarrollar DM, especialmente aquellos con lipodistrofia, historia familiar de DM e índice de masa corporal elevado (≥ 25 kg/m²). En estos pacientes deberían evitarse los FAR claramente relacionados con la RI o la DM: indinavir, ritonavir, LPV/r, d4T y ZDV y de aquellos con mayor riesgo metabólico: tripanavir o darunavir. En los pacientes con estados prediabéticos (glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa) debe elegirse una combinación de FAR segura. Si están recibiendo una combinación de FAR que incluye un fármaco relacionado con RI o DM, debe cambiarse rápidamente asegurando el mantenimiento de la supresión viral. Debe considerarse sustituir ZDV o d4T

por TDF. Si reciben un IP potenciado debe considerarse la simplificación por atazanavir o fosamprenavir, si es posible no potenciados con ritonavir, o la sustitución por EFV o nevirapina si los estudios de sensibilidad a los FAR o la historia terapéutica del paciente lo permiten.

TDF en este contexto parece un fármaco seguro, aunque no hay ningún estudio que demuestre que cambiando el análogo de la timidina a TDF mejora la sensibilidad a la insulina.

Evidencias acerca de la evolución de la anemia inducida por zidovudina tras cambio a tenofovir

La anemia es un efecto adverso frecuente en pacientes con infección por VIH, relacionado con la enfermedad avanzada por el VIH y con el tratamiento con ZDV. Aunque la anemia grave por ZDV era muy frecuente en la década de los ochenta, cuando se utilizaban dosis elevadas de este fármaco, en la actualidad este efecto adverso es poco frecuente, aunque los pacientes en tratamiento con ZDV suelen presentar una anemia moderada que puede ser causa de astenia, deterioro de la calidad de vida y suspensión del tratamiento. En el estudio GS 934 ya comentado, tras 96 semanas de seguimiento la suspensión del tratamiento por anemia fue del 6% de los pacientes tratados con ZDV y en ninguno de los pacientes del grupo de TDF. Los estudios que demuestran mejoría de los valores de la hemoglobina tras cambio de ZDV a TDF son los siguientes:

Estudio Comet²⁴

Se trata de un estudio prospectivo en fase IV, no aleatorizado, que evalúa la estrategia de cambiar a dosis fijas de TDF/FTC + EFV en pacientes que recibían dosis fijas de ZDV/3TC + EFV durante 8 semanas o más. Los criterios de inclusión contemplaban además una CVP-VIH-1 < 400 copias de ARN/ml y un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. Los *endpoints* del estudio fueron eficacia virológica, inmunológica, aparición de toxicidad y calidad de vida. Se incluyeron 411 pacientes, 403 de ellos continuaban en la semana 24. La mediana de duración del tratamiento con ZDV/3TC en los pacientes incluidos fue de 3,9 años y un 71,1% presentaba una CVP-VIH-1 < 50 copias/ml en el momento de la inclusión. En la semana 24, el porcentaje de pacientes con una CVP-VIH-1 < 50 cop/ml se elevó al 81% según análisis por intención de tratar, excluyendo los datos perdidos ($p < 0,001$) y al 74% en el análisis en intención de tratamiento cuando los datos perdidos se interpretaron como fallos ($p < 0,3$). La mediana de incremento de linfocitos CD4+ durante el período de estudio fue de 12 células/mm³ ($p = 0,02$). El cambio se asoció con mejorías estadísticamente significativas de los parámetros lipídicos durante el estudio: colesterol total (-10 mg/dl), cLDL (-4 mg/dl) y triglicéridos (-18 mg/dl), aunque los valores de cHDL también disminuyeron respecto a los valores basales (-1 mg/dl). El cambio a TDF/FTC mejoró también los valores hematimétricos de hemoglobina y el recuento de neutrófilos. La mayor limitación de este estudio fue la ausencia de grupo control, a pesar de ello confirma los resultados de otros estudios (GS 934).

Estudio Sweet

En el estudio Sweet, comentado previamente, los resultados en la semana 24 demuestran un incremento significativo de la hemoglobina en los pacientes asignados a TDF/FTC respecto a los valores basales ($p < 0,001$), sin observarse ninguna modificación en el grupo que continuó con ZDV/3TC.

Conclusiones

Hay múltiples datos en la literatura científica, obtenidos de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, que señalan que el cambio de ZDV o d4T a TDF mejora la lipoatrofia y el perfil lipídico de los pacientes, manteniendo o incluso aumentando la eficacia antiviral e inmunológica. Por ello, esta estrategia terapéutica debe considerarse una recomendación firme del TAR para detener o incluso evitar los efectos adversos de los análogos de la timidina inhibidores de la transcriptasa inversa.

Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet*. 1999;354:1112-5.
- Van der Valk M, Casula M, Weverlingz GJ, Van Kuijk K, Van Eck-Smit B, Hulsebosch HJ, et al. Prevalence of lipoatrophy and mitochondrial DNA content of blood and subcutaneous fat in HIV-1-infected patients randomly allocated to zidovudine- or stavudine-based therapy. *Antiviral Ther*. 2004;9:385-93.
- Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez Cuevas JB, Blanco JL, Mallotás F, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*. 2001;357:592-8.
- Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. 1999;13:2493-505.
- Haubrich RH, Riddler S, DiRienzo G, Komarov L, Powderly W, Garren K, et al. Metabolic outcomes of ACTG 5142: A prospective, randomized, phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007. Abstract 38.
- Cameron DW, Da Silva B, Arribas J, Pulido F, Katner H, Wikstrom K, et al. Significant sparing of peripheral lipoatrophy by HIV treatment with LPV/r + ZDV/3TC induction followed by LPV/r monotherapy compared with EFV + ZDV/3TC. 14th Conference on retrovirus and opportunistic infections. Los Angeles, 2007. Abstract 44LB.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, 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;292:91-201.
- Gallant JE, DeJesús E, Arribas JR, Pozniak AL, 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.
- Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;346:811-20.
- Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:716-23.
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, 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, DeJesús E, Arribas JR, Pozniak AL, 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.
- Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47:74-8.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007;356:1723-35.
- Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS*. 2006;20:2043-50.
- Ribera E, Paradiñoiro J, Sauleda S, García-Armi E, Ludve S, Falcó V, et al. Improvement of subcutaneous fat, lipid profile, and parameters of mitochondrial toxicity in patients with peripheral lipoatrophy when stavudine is switched to tenofovir: the LIPOTEST study. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, Massachusetts. February 22-25, 2005. Abstract 860.
- Valdez JR, Cassetti I, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Holmes CB, et al. The safety and efficacy of switching stavudine to tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz in hiv-1-infected patients: three-year follow-up after switching therapy. *HIV Clin Trials*. 2007;8:381-90.
- Llibre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Pérez-Eliás MJ, Sánchez-de la Rosa R, et al. Sustained improvement of dyslipidaemia in HAART-treated patients replacing stavudine with tenofovir. *AIDS*. 2006;20:1407-14.
- Moyle G, Fisher M, Reilly C, and the SWEET study group. A randomized comparison of the safety of continued zidovudine plus lamivudine (Combivir, CBV) versus switching to tenofovir DF plus emtricitabine (Truvada, TVD) each plus efavirenz (EFV) in stable HIV-infected persons: results of a planned 24-week analysis. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WEPEB028.
- Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, Ribera E, Knobel H, Roca V, et al. Efficacy and safety of NRTI's switch to tenofovir plus emtricitabine (Truvada) vs. abacavir plus lamivudine (Kivexa) in patients with virologic suppression receiving a lamivudine containing HAART: The BICOMBO study. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, 2007. Abstract WESS102.
- Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38:147-55.
- Blüner R, van Ponderen M, Satinen J, Hassink E, Ackermans M, Van Agtmael, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:227-36.
- Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS*. 2007;21:1739-45.
- DeJesús E, Ruane P, McDonald C, García F, Ecker J, Ebrahikni R, et al. Effects of switching from fixed dose zidovudine/lamivudine (CBV) to fixed dose tenofovir DF/emtricitabine (TVD): maintenance of virologic suppression and other benefits. Program and abstracts of the 15th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research. Quebec, Canada. May 25-28, 2006. Abstract 214.